

# Akutni respiratorni distres sindrom kao posljedica SARS - CoV - 2 infekcije

---

Novak, Tihana

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:069160>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

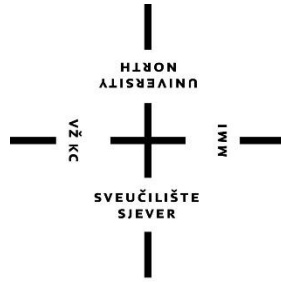
**Završni rad br. 1884/SS/2024**

**Akutni respiratorni distress sindrom kao posljedica SARS –  
CoV – 2 infekcije**

**Tihana Novak, 0336051326**

Varaždin, listopad 2024. godine





**Sveučilište  
Sjever**

**Odjel za sestrinstvo**

**Završni rad br. 1884/SS/2024**

**Akutni respiratorni distres sindrom kao posljedica SARS –  
CoV – 2 infekcije**

**Student**

Tihana Novak, 0336057326

**Mentor**

Zoran Žeželj, mag. med. techn.

Varaždin, listopad 2024. godine

# Prijava završnog rada

## Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

|             |   |              |   |
|-------------|---|--------------|---|
| ODJEL       | Odjel za sestrinstvo  |              |   |
| STUDIJ      | Stručni prijediplomski studij sestrinstva                                   |              |   |
| PRISTUPNIK  | Tihana Novak  | MATIČNI BROJ | 0336051326  |
| DATUM       | 18.9.2024.  | KOLEGIJ      | Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje |
| NASLOV RADA | Akutni respiratorni distres sindrom kao posljedica SARS - CoV - 2 infekcije |              |   |

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU: Acute respiratory distress syndrome as a consequence of SARS - CoV - 2 infection

|        |                                |        |          |
|--------|--------------------------------|--------|----------|
| MENTOR | Zoran Žeželj, mag. med. techn. | ZVANJE | predavač |
|--------|--------------------------------|--------|----------|

|                      |   |
|----------------------|---|
| ČLANOVI POVJERENSTVA | 1. izv.prof.dr.sc. Marijana Neuberg, predsjednica |
|                      | 2. Zoran Žeželj, mag.med.techn., mentor           |
|                      | 3. doc.dr.sc. Anita Lukić, članica                |
|                      | 4. dr.sc. Melita Sajko, zamjenska članica         |
|                      | 5. _____  |

## Zadatak završnog rada

|      |              |
|------|--------------|
| BROJ | 1884/SS/2024 |
|------|--------------|

OPIS  
Akutni respiratorni distres sindrom uzrokovan SARS - CoV - 2 infekcijom je sindrom akutnog hipoksemijskog respiratornog zatajenja na podlozi infekcije. Procjenjuje se da oko 32% bolesnika s COVID - 19 razviju ARDS. Klasificiran je u tri kategorije; blagi, umjereni i teški oblik prema parametrima oksigenacije te na dva fenotipa; H i L. Obilježja H fenotipa su rapidna progresija plućnog edema i smanjenje popustljivosti pluća, visoka rekrutabilnost, elastičnost i težina pluća, dok su karakteristike L fenotipa normalna popustljivost pluća, nizak omjer ventilacije i perfuzije, niska rekrutabilnost i niska elastičnost pluća. Glavne karakteristike ovog sindroma su rapidna progresija plućnog edema, razvoj mikrovaskularne tromboze u plućnim krvnim žilama, teške hipoksemije, nizak omjer ventilacije i perfuzije. Radiološkom dijagnostikom na plućima nalaze se obostrani infiltrati tipa zrnatog stakla. Liječenje COVID - ARDS - a provodi se u Jedinicama intenzivnog liječenja kombinacijom mehaničke ventilacije i medikamentozne terapije; imunomodulatora, kortikosteroida... Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju i liječenju bolesnika s COVID - ARDS - om obuhvaća planiranje i provođenje zdravstvene njege, zdravstvenu njegu bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, primjenu propisane terapije, brigu o prehrani, kontinuirano praćenje stanja bolesnika. U radu se opisuje dišni sustav, SARS - CoV<sub>2</sub>, klasičan ARDS, ARDS uzrokovan SARS - CoV - 2 infekcijom te sestrinska skrb za bolesnike sa COVID - ARDS - om.

|                |             |                |  |
|----------------|-------------|----------------|--|
| ZADATAK URUČEN | 26.09.2024. | POTPIS MENTORA |  |
|----------------|-------------|----------------|--|



## **Predgovor**

Ovom prilikom želim zahvaliti mentoru Zoranu Žeželju, mag. med. techn. na stručnim savjetima, trudu i usmjeravanju prilikom pisanja završnog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i radnim kolegama koji su mi pružali veliku podršku i motivirali me tijekom studiranja.

## Sažetak

SARS – CoV – 2 je prvi puta identificiran u Kini 2019., a zbog kapljičnog puta prijenosa i lakog širenja, u ožujku 2020. proglašena je pandemija COVID – 19. Izazivajući brojne respiratorne simptome, od onih lakih kao što su kongestija nosa i kašalj pa sve do teških u smislu upale pluća i respiratorne insuficijencije, virus je prepoznat kao opasan. Liječenje same COVID – 19 infekcije provodi se simptomatskom terapijom i antivirusnim i imunomodulacijskim lijekovima. U teškim i kritičnim oblicima bolesti može se razviti ARDS. ARDS je sindrom karakteriziran hipoksemijom, pojavom obostranih difuznih infiltrata u plućima, edemom pluća, povećanjem mrtvog prostora i smanjenom popustljivosti pluća. Kliničke manifestacije klasičnog ARDS – a su dispneja, tahipneja, bolovi u prsnom košu, centralna cijanoza, hipoksemija i hipokapnija, koje su se pojavile unutar 7 dana od početka bolesti. Patofiziološki mehanizam odgovoran za razvoj ARDS – a je upalna reakcija sa oštećenjem alveolarnog epitela i endotela, a dovodi do povećanja permeabilnosti alveo – kapilarne membrane i izlaska tekućine u ekstravaskularni prostor uzrokujući plućni edem. Proces nastanka COVID – ARDS – a obuhvaća ulazak virusa u stanicu domaćina i infekcija koja dovodi do pretjeranog imunološkog odgovora i razvoja citokinske oluje uz endotelnu disfunkciju i koagulopatiju. Manifestira se kasnije u odnosu na klasični ARDS, u prosjeku 8 do 12 dana nakon početka bolesti s nižim stupnjem dispneje, ali s teškom hipoksemijom. Karakteristični radiološki nalaz pluća bolesnika s COVID – 19 i COVID – ARDS – om pokazuje obostrane infiltrate tipa zrnatog staka uz područja konsolidacije. Glavne kliničke razlike između klasičnog ARDS –a i COVID – ARDS –a su vrijeme pojave, stupanj dispneje, vrsta hipoksemije, razlika u oblicima i  $pO_2 / FiO_2$  omjeru te radiološkoj snimci pluća. Temeljni način liječenja COVID – ARDS – a je respiratorna potpora i to u većini slučajeva mehanička ventilacija. Liječenje se u Hrvatskoj temelji na preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Europskog društva za intenzivnu medicinu, a obuhvaća primjenu antivirusnih lijekova, imunomodulatora, kortikosteroida, antikoagulantne terapije, potrbušnog položaja i *recruitment* manevara. Uz tim liječnika, medicinska sestra ima značajnu ulogu u zbrinjavanju bolesnika s COVID – ARDS – om.

**Ključne riječi:** SARS – CoV – 2, COVID – 19, ARDS, COVID – ARDS, mehanička ventilacija

## Summary

SARS – CoV – 2 was first identified in China in 2019 and due to its droplet transmission and easy spreading, the COVID – 19 pandemic was declared in March 2020. Causing numerous respiratory symptoms, from mild ones such as nasal congestion and cough up to severe ones such as pneumonia and respiratory failure, the virus was recognized as dangerous. The treatment for the COVID – 19 infection consists of symptomatic therapy, antiviral and immunomodulating drugs. ARDS can develop in severe and critical forms of the disease. ARDS is a syndrome characterized by hypoxemia, the appearance of bilateral diffuse infiltrates in the lungs, pulmonary edema, an increase in dead space and reduced lung compliance. The clinical manifestations of classic ARDS are dyspnea, tachypnea, chest pain, central cyanosis, hypoxemia and hypocapnia, which appeared within 7 days of the onset of the main symptoms. The pathophysiological mechanism responsible for the development of ARDS is an inflammatory reaction with damage to the alveolar epithelium and endothelium, which leads to increased permeability of the alveo – capillary membrane and the release of fluid into the extravascular space, causing pulmonary edema. The development of COVID – ARDS includes entry of the virus into the host cell and infection, which leads to an excessive immune response and the development of a cytokine storm with endothelial dysfunction and coagulopathy. It manifests itself later than classic ARDS, in average 8 to 12 days after the onset of the symptoms with milder dyspnea, but severe hypoxemia. The characteristic radiological findings in the lungs of patients with COVID – 19 and COVID – ARDS is bilateral ground glass opacity with areas of consolidation. The main clinical differences between classic ARDS and COVID – ARDS are the time of onset, dyspnea, type of hypoxemia, difference in shapes and pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and radiological imaging of the lungs. The basic method of treating COVID – ARDS is respiratory support and in most cases mechanical ventilation. Treatment in Croatia is based on the recommendations of the World Health Organization and the European Society of Intensive Care Medicine, and includes the use of antiviral drugs, immunomodulators, corticosteroids, anticoagulant therapy, prone position and recruitment maneuvers. Along with the team of doctors, nurses play a significant role in the care of patients with COVID – ARDS .

**Key words:** SARS – CoV – 2, COVID – 19, ARDS, COVID – ARDS, mechanical ventilation



## Popis korištenih kratica

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>RNA</b>             | ribonukleinska kiselina                         |
| <b>RdRp</b>            | RNA – ovisna RNA polimeraza                     |
| <b>ACE2</b>            | angiotenzin – konvertirajući enzim 2            |
| <b>HCoV</b>            | ljudski koronavirus                             |
| <b>MERS – CoV</b>      | bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirus  |
| <b>SARS – CoV – 2</b>  | teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 |
| <b>ARDS</b>            | akutni respiratorni distress sindrom            |
| <b>RT – PCR</b>        | test obrnute lančane reakcije polimeraze        |
| <b>IgG</b>             | imunoglobulin G                                 |
| <b>IgM</b>             | imunoglobulin M                                 |
| <b>RTG</b>             | rendgen   |
| <b>MSCT</b>            | višeslojna kompjutorizirana tomografija         |
| <b>CRP</b>             | C – reaktivni protein                           |
| <b>LDH</b>             | laktat dehidrogenaza                            |
| <b>ECMO</b>            | izvantjelesna membranozna oksigenacija          |
| <b>BMI</b>             | indeks tjelesne mase                            |
| <b>KOPB</b>            | kronična opstruktivna plućna bolest             |
| <b>HFNC</b>            | terapija visokim protokom preko nosne kanile    |
| <b>NIV</b>             | neinvazivna ventilacija                         |
| <b>MV</b>              | mehanička ventilacija                           |
| <b>pO<sub>2</sub></b>  | parcijalni tlak kisika                          |
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | udio kisika u udahnutom volumenu                |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>PEEP</b>            | pozitivan tlak na kraju izdisaja                |
| <b>CPAP</b>            | kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima   |
| <b>DIK</b>             | diseminirana intravaskularna koagulacija        |
| <b>pCO<sub>2</sub></b> | parcijalni tlak ugljikovog dioksida             |
| <b>ESCIM</b>           | Europsko društvo za intenzivnu medicinu         |
| <b>WHO</b>             | Svjetska zdravstvena organizacija               |
| <b>CMV</b>             | kontrolirana mehanička ventilacija              |
| <b>A/C MV</b>          | asistirana/ kontrolirana mehanička ventilacija  |
| <b>SIMV</b>            | sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija |
| <b>PSV</b>             | ventilacija tlačnom potporom                    |
| <b>TV</b>              | respiracijski volumen                           |
| <b>LTVV</b>            | ventilacija niskim respiracijskim volumenom     |
| <b>IPAP</b>            | pozitivan tlak u udahu                          |
| <b>EPAP</b>            | pozitivan tlak u izdahu                         |
| <b>NHLBI</b>           | Nacionalni centar za srce, pluća i krv          |
| <b>Pplat</b>           | tlak platoa                                     |
| <b>RBD</b>             | domena vezanja receptora                        |
| <b>DAMP</b>            | molekularni uzorak povezan s oštećenjem         |
| <b>IL1</b>             | interleukin 1                                   |
| <b>IL6</b>             | interleukin 6                                   |
| <b>SpO<sub>2</sub></b> | saturacija kisikom                              |
| <b>CK</b>              | kreatin – kinaza                                |
| <b>ALT</b>             | alanin transaminaza                             |

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| <b>AST</b>      | aspartat transaminaza          |
| <b>JIL</b>      | jedinica intenzivnog liječenja |
| <b>CVK</b>      | centralni venski kateter       |
| <b>NG sonda</b> | nazogastrična sonda            |

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....                                     | 1  |
| 2. Dišni sustav .....                            | 3  |
| 2.1. Anatomija i fiziologija dišnog sustava..... | 3  |
| 2.1.1. Provodni dišni sustav.....                | 3  |
| 2.1.2. Pluća .....                               | 4  |
| 2.1.3. Kardiovaskularni sustav pluća.....        | 4  |
| 2.1.4. Živčani sustav pluća .....                | 5  |
| 2.2. Fiziologija disanja.....                    | 5  |
| 3. SARS – CoV – 2 .....                          | 6  |
| 3.1. Koronavirusi .....                          | 6  |
| 3.2. Etiološke karakteristike virusa .....       | 7  |
| 3.3. Epidemiološke karakteristike virusa .....   | 7  |
| 3.4. Kliničke karakteristike virusa .....        | 8  |
| 3.4.1. Klasifikacija bolesti .....               | 8  |
| 3.4.2. Patogeneza .....                          | 9  |
| 3.4.3. Citokinska oluja.....                     | 10 |
| 3.5. Dijagnostika .....                          | 11 |
| 3.6. Liječenje.....                              | 11 |
| 3.6.1. Antivirusni lijekovi.....                 | 12 |
| 3.6.2. Imunomodulacijski lijekovi .....          | 13 |
| 3.6.3. Simptomatsko liječenje.....               | 14 |
| 4. Akutni respiratorni distress sindrom.....     | 15 |
| 4.1. Klasifikacija .....                         | 15 |
| 4.2. Etiologija.....                             | 15 |
| 4.3. Patofiziologija.....                        | 15 |
| 4.4. Patohistologija.....                        | 16 |
| 4.5. Klinička slika .....                        | 17 |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 4.5.1.   | Respiratorna alkaloza .....   | 17 |
| 4.5.2.   | Respiratorna acidoza.....   | 17 |
| 4.6.     | Dijagnostika .....  | 17 |
| 4.7.     | Liječenje.....  | 18 |
| 4.7.1.   | Mehanička ventilacija.....  | 18 |
| 4.7.1.1. | Modaliteti mehaničke ventilacije .....                                      | 18 |
| 4.7.1.2. | <i>Recruitment</i> manevar.....   | 19 |
| 4.7.2.   | ECMO.....   | 20 |
| 4.7.3.   | Neinvazivna ventilacija .....   | 20 |
| 4.7.4.   | Neuromuskularni blokatori.....  | 20 |
| 4.7.5.   | Kortikosteroidi.....  | 20 |
| 4.7.6.   | Inhalacijski vazodilatatori.....  | 21 |
| 4.7.7.   | Upravljanje tekućinom .....   | 21 |
| 4.7.8.   | Ostala medikamentozna terapija.....   | 21 |
| 4.7.9.   | ARDSNet protokol .....  | 21 |
| 4.7.10.  | Smjernice u liječenju Europskog društva za intenzivnu medicinu (ESCIM)..... | 22 |
| 5.       | ARDS kao posljedica SARS – CoV – 2 infekcije.....                           | 23 |
| 5.1.     | Klasifikacija .....   | 23 |
| 5.2.     | Patofiziologija .....   | 23 |
| 5.3.     | Patohistologija.....  | 24 |
| 5.4.     | Karakteristike ARDS –a uzrokovanog SARS – CoV – 2 .....                     | 25 |
| 5.4.1.   | Usporedba klasičnog ARDS – a i COVID – ARDS – a .....                       | 26 |
| 5.5.     | Dijagnostika .....  | 26 |
| 5.6.     | Liječenje.....  | 27 |
| 5.6.1.   | HFNC.....   | 27 |
| 5.6.2.   | NIV .....   | 27 |
| 5.6.3.   | Mehanička ventilacija.....  | 27 |
| 5.6.3.1. | <i>Recruitment</i> manevar.....   | 28 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 5.6.3.2. | Potrbušni položaj.....   | 28 |
| 5.6.4.   | ECMO.....  | 28 |
| 5.6.5.   | Antivirusni lijekovi.....  | 28 |
| 5.6.6.   | Imunomodulacijski lijekovi.....  | 28 |
| 5.6.7.   | Antikoagulantna terapija.....  | 29 |
| 5.6.8.   | Upravljanje tekućinom .....  | 29 |
| 5.6.9.   | MATH+ protokol.....  | 29 |
| 6.       | Sestrinska skrb za bolesnika s COVID – ARDS – om.....                            | 31 |
| 6.1.     | Mjere zaštite kod bolesnika s COVID – 19 .....                                   | 31 |
| 6.2.     | Zdravstvena njega bolesnika na mehaničkoj ventilaciji .....                      | 31 |
| 6.2.1.   | Aspiracija sekreta iz dišnih puteva .....  | 31 |
| 6.2.2.   | Hemodinamski monitoring .....  | 32 |
| 6.2.3.   | Prehrana bolesnika.....  | 32 |
| 6.2.4.   | Osobna higijena .....  | 33 |
| 6.2.5.   | Sestrinske dijagnoze .....   | 33 |
| 6.2.5.1. | Visok rizik za oštećenje sluznice usne šupljine u/s mehaničkom ventilacijom..... | 33 |
| 6.2.5.2. | Visok rizik za dekubitus u/s dugotrajnim mirovanjem.....                         | 34 |
| 6.2.5.3. | Neučinkovita izmjena plinova u/s ARDS – om .....                                 | 34 |
| 6.3.     | Uzimanje uzoraka krvi.....   | 34 |
| 6.3.1.   | Uzimanje uzoraka venske krvi .....   | 34 |
| 6.3.2.   | Uzimanje uzoraka arterijske krvi.....  | 35 |
| 7.       | Zaključak .....  | 36 |
| 8.       | Literatura .....   | 37 |
| 9.       | Popis tablica .....  | 42 |

# 1. Uvod

COVID – 19 zarazna je bolest uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindrom koronavirusom 2 (eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS – COV – 2*), a uglavnom zahvaća dišni sustav, iako djeluje i na kardiovaskularni i središnji živčani sustav. Infekcija ovim virusom može biti asimptomatska, ali se može razviti i u blagi, umjereni, teški i kritični oblik bolesti. Uzimajući u obzir da se virus širi kapljičnim putem, vrlo se lako prenosi s osobe na osobu, čemu je dokaz bila pandemija. Pojedinaac može biti nositelj virusa, odnosno imati asimptomatsku infekciju, što predstavlja opasnost za osobe iz njegove okoline koje može inficirati. COVID – 19 lako se može zamijeniti s običnom prehladom budući da u početku izaziva simptome upale gornjih dišnih puteva, kao što su grlobolja, promuklost, kongestija ili curenje iz nosa. U vrijeme pandemije COVID – 19, velik broj osoba sa simptomima bilo je upućeno na testiranje kako bi se isključila mogućnost infekcije. Osobama zaraženima SARS – CoV – 2 bile su izrečene mjere samoizolacije. Duljina samoizolacije u početku je trajala 21 dan, zatim 14 dana, 10 dana, ovisno o kliničkom stanju i simptomima. U 2024. godini mjere karantene i samoizolacije nisu obavezne, već se samo preporučuju. Osobama koje su imale kontakt s nekime tko je pozitivan, preporučuje se nošenje maske u trajanju od 10 dana i izbjegavanje većih okupljanja. Bitno je izolirati osobe koje su bile u bliskom kontaktu sa zaraženom osobom kako bi se spriječilo daljnje širenje virusa. U Hrvatskoj je u ožujku 2023. godine proglašen kraj epidemije no i dalje ima slučajeva oboljenja, u manjoj mjeri nego ranije. Smatra se kako su simptomi trenutnog soja virusa blaži, ali određene osobe ipak razviju teški i kritični oblik bolesti. Bolest i dalje postoji pa tako kraj epidemije označava prestanak određenih javnozdravstvenih mjera, ali ne znači da se virus dalje ne širi. Iako je epidemija završila, naglasak je i dalje na korištenju mjera osobne zaštite, odgovornom zdravstvenom ponašanju, cijepljenju, a sve u svrhu prevencije i očuvanja zdravlja opće populacije [1].

Od same pojave bolesti, znanstvenici su istraživali mogućnosti cjepiva i izradu istog. Do 2024. godine odobreno je nekoliko vrsta cjepiva, a ona odobrena za primjenu u Europskoj uniji su Bimervax®, Spikevax®, Vaxzevria®, Jcovden®, Valneva®. Cjepiva se primjenjuju u 1 do 3 doze, a nakon određenog vremenskog perioda preporučuje se i docijepljivanje, 1, 2 ili 3 doze. Prema podacima Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, od 2021. do 2023. godine, od ukupnog stanovništva Europske unije, 342 213 485 stanovnika cijepljeno je jednom dozom cjepiva, što iznosi oko 76%. U Hrvatskoj taj postotak iznosi oko 56%. Potpuna procijepljenost stanovništva u Europi iznosi oko 70%, a u Hrvatskoj oko 55% [2], [3].

Hrvatski zavod za javno zdravstvo ove je godine izdao preporuke za cijepljenje za jesen 2024. Cijepljenje se preporučuje osobama koje nisu cijepljene ili nisu preboljele COVID – 19 unatrag 6 mjeseci, a starije su od 65 godina, korisnici su domova za starije i nemoćne, imaju bolesti srca, pluća ili metaboličke bolesti, trudnice su ili zdravstveni djelatnici [4].

Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention*) i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je od veljače 2020. godine do veljače 2024. godine zabilježeno 1 309 728 slučajeva COVID – 19, a od toga 18 687 smrtnih slučajeva. Uspoređujući te brojke na globalnoj razini, zabilježeno je 704 753 890 slučaja oboljenja, a 7 010 681 smrtnih slučajeva. Najveći broj hospitaliziranih osoba na globalnoj razini zabilježen je u siječnju 2022. godine, a iznosio je preko 300 000 [5].

Najčešći razlozi hospitalizacije povezani s COVID – 19 bili su povišena temperatura, poteškoće disanja, opća slabost i nesvjestica, upala pluća te respiratorna insuficijencija. Od početka pandemije pa do 2023. godine zaključilo se da u prosjeku 32,2% oboljelih od COVID – 19 razvije ARDS [6].



## 2. Dišni sustav

Sustav dišnih organa skup je organa i struktura koji omogućavaju disanje. Dišni se sustav može podijeliti na dvije cjeline; provodne dišne puteve i pluća [6].

### 2.1. Anatomija i fiziologija dišnog sustava

#### 2.1.1. Provodni dišni sustav

Provodni dišni sustav uključuje nosnu šupljinu (lat. *cavitas nasi*), ždrijelo (lat. *pharynx*) te grkljan (lat. *larynx*). Uloga ekstratorakalnih dišnih puteva je ovlaživanje i grijanje udahnutog zraka, eliminacija krupnijih čestica i provođenje pročišćenog zraka u donje dišne puteve. Provodni dišni sustav započinje dušnikom i glavnim bronhima, a uloga im je dovođenje zraka do razine gdje se izmjenjuju kisik i ugljikov dioksid [6].

Grkljan (lat. *larynx*) gornji je kraj dišne cijevi, a nalazi se između ždrijela i dušnika. Oblikovan je od 4 hrskavice, a najveća je ona štitasta (lat. *cartilago thyroidea*) koja je na prednjoj strani vrata ispupčena u sredini kao Adamova jabučica. Ispod štitaste nalazi se prstenasta hrskavica (lat. *cartilago cricoidea*), a na stražnjoj te gornjoj strani prstenaste hrskavice dvije glasnične hrskavice (lat. *cartilagine arytenoideae*). Iznad grkljana, ispod jezika nalazi se grkljanski poklopac (lat. *epiglottis*) koji sprečava ulaz komadima hrane u dišne puteve. U unutrašnjosti grkljana nalaze se glasnice (lat. *plicae vocales*) koje se sastoje od glasničkih sveza, glasničkog mišića i glasnične pukotine. Glasnice su prilikom disanja razmaknute, a prilikom govora priljubljene i vibriraju [6].

Dušnik (lat. *trachea*) organ je rigidne strukture sačinjen od oko 10 poluprstenastih hrskavica (lat. *cartilagine tracheales*) koji je otporan na kolabiranje prilikom promjene tlaka respiracije. Nastavlja se na grkljan. Stražnja stijenka dušnika mišićne je strukture. Dušnik se u prednjoj strani vrata spušta u prsnu šupljinu te je smješten ispred jednjaka. Dušničko račvište (lat. *bifurcatio tracheae*) mjesto je gdje se dušnik dijeli na lijevu i desnu dušnicu (lat. *bronchus dexter et sinister*), a nalazi se u razini četvrtog prsnog kralješka [6].

Osnovu dušnica (lat. *bronchus*) čine hrskavični prstenovi i u manjoj mjeri elastično vezivo i glatki mišići. Lijeva dušnica (lat. *bronchi sinister*) dijeli se na dvije, a desna dušnica (lat. *bronchi dexter*) na tri režanjske dušnice (lat. *bronchi lobares*). Režanjske se dušnice u plućima dalje dijele na manje ogranke pa nastaje dušnično stablo (lat. *arbor bronchialis*). Sitni ogranci dišnih puteva (lat. *bronchioli*) oblikovani su od elastičnog tkiva i glatkog mišićja. Najmanji ogranci (lat. *ductuli alveolares*) završavaju u plućnom tkivu kao plućni mjehurići (lat. *alveoli*

*pulmones*). U dušnicama postoji velik broj vrčastih stanica koje izlučuju mucinozni sekret, a čija je uloga obrana od različitih mikroorganizama i sitnih čestica [6].

### 2.1.2. Pluća

Pluća (lat. *pulmones*) glavni su organ dišnog sustava. Sastoje se od dva plućna krila; lijevog i desnog. Pluća su smještena u prsnom košu koji im služi kao zaštita. S donje strane pluća nalazi se ošit ili dijafragma koji je glavni respiratorni mišić. Oba plućna krila nalaze se u vlastitim pleuralnim šupljinama, a odvojena su medijastinumom. Sama pluća obavijena su tankim ovojnica; visceralnom ili poplućnicom (lat. *pleura visceralis*) i parijetalnom ovojnicom ili porebrićom (lat. *pleura parietalis*). Pluća se osim na plućna krila morfološki mogu podijeliti i na režnjeve (lat. *lobi*), s tim da lijevo plućno krilo ima dva, a desno tri režnja. Lijevo je plućno krilo također nešto manje budući da dio prostora u torakalnom prostoru dijeli sa srcem pa tako ima 9 segmenata, dok ih desno plućno krilo ima 10. Prsni koš ima bitnu ulogu u samoj ventilaciji, a sastoji se od koštano – hrskavičnog tkiva (rebra i prsna kost) te mišićnog tkiva. Sam prsni koš sastoji se od 12 pari rebara, prsne kosti, rebrenih hrskavica i 12 prsnih kralježaka [7].

Plućni mjehurići (lat. *alveoli pulmones*) prostori su u plućima koji imaju tanke stijenke jednoslojnog epitela, a u njihove stijenke uložena je mreža krvnih kapilara. U plućnim mjehurićima nalazi se zrak, a krv je od zraka odvojena alveokapilarnom opnom i intersticijem. Stanice u stijenkama, pneumociti, bitne su zbog izlučivanja tvari surfaktant čija je zadaća povećanje površinske napetosti i sprečavanje kolapsa plućnih mjehurića [7].

Porebrica (lat. *pleura*) tanka je ovojnica koja obavija plućna krila. Poplućnica (lat. *pleura visceralis*) nutarnja je opna koja izvana oblaže pluća. Porebrica (lat. *pleura parietalis*) opna je koja oblaže rebra i gornju površinu ošita. Između listova porebrice postoji vrlo malen prostor, porebrična šupljina (lat. *cavitas pleuralis*) u kojem se nalazi tanak sloj tekućine koji omogućuje vlažnost i glatkost pleuralnih listova te jednakomjerno klizanje pluća pri disanju. Porebrična šupljina je prema van u potpunosti zatvorena što omogućuje plućima ekspanziju. Između dvaju pleuralnih listova područje je negativnog intrapleuralnog tlaka koji sprečava stiskanje pluća. Sredoprsje (lat. *mediastinum*) prostor je koji se nalazi između medijalnih strana pluća, omeđen je listovima porebrice, a sadrži srce, velike krvne žile, dušnik, jednjak, limfne vodove i čvorove [8].

### 2.1.3. Kardiovaskularni sustav pluća

Glavne arterije u plućima su one bronhalne – dvije lijeve koje su najčešće izravni ogranak aorte te jedna desna koja je u većini slučajeva ogranak torakalne aorte ili lijeve gornje bronhalne arterije. Bronhalne arterije većinom prate tijek bronha i završavaju na razini respiratornih bronhiola gdje se anastomozama spajaju s ograncima plućnih arterija i vena [8].

#### 2.1.4. Živčani sustav pluća

Parasimpatički živci ogranci su lutajućeg živca (lat. *nervus vagus*), a simpatički polaze od ganglija simpatičkog lanca (lat. *truncus sypathicus*). Stimulacija lutajućeg živca izaziva kontrakciju glatkih mišića pluća, a adrenergička vlakna dovode do relaksacije mišića. Frenični živac (lat. *nervus phrenicus*) inervira ošit, a sadržava motorička, senzorna i simpatička živčana vlakna pa je tako i pod voljnom i pod autonomnom kontrolom [9].

### 2.2. Fiziologija disanja

U proces disanja uključeno je nekoliko organskih sustava; dišni, kardiovaskularni, središnji živčani sustav. Centar za disanje nalazi se u produženoj moždini (lat. *medulla oblongata*) te osnovni ritam respiratornog ciklusa ovisi o impulsima iz centra za disanje. Središnji i periferni kemoreceptori reagiraju na koncentraciju ugljikovog dioksida i vodikovih iona u krvi te stimuliraju centar za disanje. Niske razine koncentracije ugljikovog dioksida i vodikovih iona u krvi suprimiraju centar za disanje. Kisik slabo stimulira sam centar za disanje. Respiracijska funkcija pluća uključuje ventilaciju, difuziju i perfuziju [10].

Ventilacija se ostvaraju ritmičnim izmjenama izdaha (lat. *expirio*) i udaha (lat. *inspirio*). Udah je aktivan proces, a nastaje nakon što iz centra za disanje dođe impuls putem perifernih živaca na dišnu muskulaturu. Stimulacija i posljedično kontrakcija dišne muskulature dovodi do širenja prsnog koša u kraniokaudalnom, latero – lateralnom i anteroposteriornom smjeru. Tijekom širenja prsnog koša, povećava se volumen samih pluća te u njima nastaje negativan tlak. Nastali gradijent tlaka između plućnih mjehurića i atmosfere omogućava udah i ulazak zraka u pluća. Izdah je pasivan proces koji se ostvaruje elastičnim svojstvima dišnog i kardiovaskularnog sustava, koji pluća vraćaju u stanje mirovanja, tj. na razinu funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Smanjuje se opseg prsnog koša, povećava intratorakalni tlak pa zrak može pasivno strujiti prema van [11].

Difuzija podrazumijeva izmjenu respiracijskih plinova na alveokapilarnoj membrani. Zbog gradijenta tlaka kisik pasivno difundira iz alveolarnog prostora u plućnu cirkulaciju gdje se veže na hemoglobin. Hemoglobin otpušta ugljikov dioksid te se pasivnim putem prenosi u alveolarni prostor, također zbog gradijenta tlaka [11].

Perfuzija označava prokrvljenost plućnog parenhima. Distribucija perfuzije nije ujednačena te ovisi o položaju tijela, gravitaciji i sl., ali i o alveolarnom tlaku, plućnom arterijskom tlaku i plućnom venskom tlaku. Kako bi venska krv koja dolazi u pluća bila oksigenirana, mora postojati usklađenost ventilacije i perfuzije uz urednu difuziju [11].

### 3. SARS – CoV – 2

*Sever acute respiratory syndrome coronavirus 2* (eng.) virus je iz skupine koronavirusa, a prvi se puta pojavio u prosincu 2019. godine u Kini, uzrokujući pneumonije tada nepoznate etiologije. Unatoč brojnim pokušajima suzbijanja širenja virusa, on se globalno proširio te je u ožujku 2020. od strane Svjetske zdravstvene organizacije proglašena COVID – 19 pandemija. Kada je virus prvi put izoliran u Wuhanu u Kini u prosincu 2019., nazvan je novi koronavirus 2019. (2019 – nCoV). Kako se dobivalo sve više informacija i genetskih analiza, Međunarodno povjerenstvo za taksonomiju virusa virusu je dalo službeni naziv SARS – CoV – 2, dok je Svjetska zdravstvena organizacija bolest koju uzrokuje virus nazvala COVID – 19 [12].

#### 3.1. Koronavirusi

Koronavirusi su virusi koji imaju ovojnicu s lipidnom membranom koja potječe iz stanice domaćina, a u koju su ugrađeni virusni površinski proteini. Proteini koji strše iz virusne membrane daju ovim patogenima karakterističan halo izgled pod elektronskim mikroskopom, što je dovelo do naziva corona (lat.: vijenac, kruna). Osim niza nestrukturnih proteina uključujući RNA – ovisnu RNA polimerazu (RdRp), virusna RNA kodira 4 bitna strukturalna proteina: nukleokapsid (N) protein koji okružuje RNA genom i 3 membranska proteina, S – glikoprotein, matriks (M) protein i protein ovojnice (E). S – glikoprotein na površini koronavirusa može se vezati za stanični receptor, angiotenzin – konvertirajući enzim 2 (ACE2) na površini ljudskih stanica. ACE2 nalazi se u donjim dišnim putevima ljudi i regulira prijenos između vrsta i prijenos s čovjeka na čovjeka. Koronavirusi imaju visoku stopu mutacije zbog RdRp – a sklonog pogreškama, koji je odgovoran za dupliciranje genetskih informacija. Osim toga, homologne rekombinacije često se javljaju u koronavirusa. Ova su svojstva pridonijela velikoj raznolikosti koronavirusa u prirodi, što im omogućuje zarazu brojnih vrsta. Prvi ljudski koronavirusi opisani su 1960 – ih i označeni su HCoV - 229E i HCoV - OC43. U većini slučajeva, endemski HCoV uzrokuju relativno blage simptome gornjeg i donjeg dišnog trakta i procjenjuje se da čine oko trećinu svih "običnih prehlada" kod ljudi. Opisane su i asimptomatske infekcije. U nekim slučajevima, osobito kod imunokompromitiranih pojedinaca, djece ili osoba s postojećim plućnim bolestima, također može doći do progresije simptoma sve do akutnog respiratornog zatajenja. 2012. godine pojavio se koronavirus opasan za ljude, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS – CoV) koji je prvi put izoliran od pacijenta koji je bio hospitaliziran zbog upale pluća u Saudijskoj Arabiji. Glavno područje rizika za MERS – CoV infekcije je Arapski poluotok. Prijavljeno je da se infekcije prenose s čovjeka na čovjeka i kontaktom s devama koje predstavljaju rezervoar za MERS – CoV [12].

### **3.2. Etiološke karakteristike virusa**

SARS – CoV – 2 je  $\beta$  – koronavirus koji je jednolančani, nesegmentiran, s ovojnicom i pozitivnim RNA virusom, promjera oko 65 do 72,5 nm. Genom SARS – CoV – 2 sadrži 14 otvorenih okvira čitanja koji kodiraju za 27 proteina, a uključuju četiri strukturna proteina: protein šiljaka (S), protein ovojnice (E), protein membrane (M) i protein nukleokapsida (N) te 16 nestrukturnih proteina (nsp 1-16) i 5–8 pomoćnih proteina. SARS – CoV – 2 koristi ljudski receptor angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) za ulazak i zarazu ljudskih stanica. Mehanizam vezanja i ulaska SARS – CoV – 2 uglavnom je posredovan S proteinom, koji se dijeli na podjedinice S1 i S2. Podjedinica S1 služi kao glavni protein koji pomaže u vezivanju virusa na stanicu domaćina, a S2 olakšava fuziju virusa u membranu domaćina. Da bi ušli u stanicu domaćina, svi proteini S koronavirusa dalje se cijepaju na mjestu S2' proteazama domaćina, mijenjajući njihovu konformaciju i omogućujući fuziju membrane virusa i domaćina. U SARS – CoV – 2, cijepanje furina događa se u Golgijevom aparatu na specifičnom mjestu na granici između S1 i S2, jedinstveno za ovaj podtip virusa. Eksperimenti s mutacijama aminokiselina na mjestu cijepanja furina zaključili su da četiri aminokiseline prisutne na ovom mjestu nisu potrebne za ulazak virusa jer i mutirani i nemutirani virusi mogu ući u stanicu domaćina. Međutim, zbog jedinstvene prirode mjesta cijepanja furina na SARS – CoV – 2 u usporedbi s drugim SARS – CoV, pretpostavlja se da ovo mjesto potencijalno povećava infektivnost virusa. Podjedinica S1 sadrži domenu vezanja receptora koja se veže na domenu ACE2 peptidaze. Dokazao se povećani afinitet vezanja vezne domene receptora SARS – CoV – 2 za ACE2 u usporedbi sa SARS – CoV, uglavnom zbog prisutnosti prolin – prolin – alaninskog motiva u SARS – CoV – 2, pokazujući 4 puta veći afinitet SARS – CoV – 2 prema ljudskom ACE2 u usporedbi sa SARS – CoV. Genom novog koronavirusa pokazuje sličnosti s drugim  $\beta$  – koronavirusima pronađenim kod šišmiša. SARS – CoV – 2 je 96,2% identičan koronavirusu RaTG13 šišmiša, dok ima 79,5% identičnosti sa SARS – CoV – om. Pretpostavlja se da je virus izvorno potjecao od šišmiša i da se s vremenom prenio na druge životinje domaćine i na ljude [13].

### **3.3. Epidemiološke karakteristike virusa**

Postoje 3 glavna načina prijenosa SARS – CoV – 2: kapljičnim putem, aerosolom i direktnim kontaktom. Kapljičnim putem prijenosa smatra se udisanje ili gutanje čestica koje izbace zaražene osobe kihanjem, kašljanjem ili govorom. Dodirivanjem kontaminiranih površina, a zatim dodirivanje sluznica oka, nosa ili usta također se može zaraziti virusom. Istraživanja su pokazala da jedna osoba u prosjeku zarazi oko 2 osobe [14].

### 3.4. Kliničke karakteristike virusa

Period inkubacije SARS – CoV – 2 iznosi od 1 do 14 dana, a u prosjeku oko 5 dana. Glavni simptomi koji se povezuju s infekcijom su povišena tjelesna temperatura, kašalj, otežano disanje, kongestija i curenje iz nosa, glavobolja, bolovi u mišićima, gubitak osjeta okusa i mirisa, smanjen broj leukocita i radiografski nalaz na plućima [14].

#### 3.4.1. Klasifikacija bolesti

Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) COVID – 19 klasificira se 5 kliničkih oblika bolesti prema znakovima i simptomima te njihovoj težini [15].

*Tablica 3.4.1.1 Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima*

| <b>KLINIČKI OBLIK BOLESTI</b>                     | <b>DEFINICIJA</b>  |
|---|--|
| <b>Asimptomatska infekcija</b>                    | Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).   |
| <b>Blagi oblik bolesti<br/>(bez komplikacija)</b> | Bolesnik sa simptomima nekomplcirane 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). Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova. |
| <b>Srednje teški oblik bolesti</b>                | Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom (SpO2 >93% na sobnom zraku). Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Teški oblik bolesti</b>    | 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 <sub>2</sub> ≤ 93% na sobnom zraku). Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili SpO <sub>2</sub> ≤ 90%, izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije. |
| <b>Kritični oblik bolesti</b> | 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).  |

[15]

### 3.4.2. Patogeneza

Tijek same infekcije SARS – CoV – 2 prolazi kroz faze virusne invazije i replikacije, disreguliranog imunološkog odgovora, oštećenja više organa i faze oporavka. Tijekom prve faze virus ulazi u stanice domaćina, gdje se replicira i otpušta izvanstanično do ciljanih stanica, a to izravno uzrokuje oštećenje alveolarnih epitelnih stanica. U isto vrijeme, oslobađa se veliki broj molekularnih uzoraka povezanih s patogenom i s oštećenjem što stimulira urođeni imunološki odgovor, potiče infiltraciju upalnih stanica, oslobađa velike količine citokina, kemokina, proteaza i slobodnih radikali. Taj proces uzrokuje ARDS. Patohistološki nalazi pneumonije izazvane COVID – 19 nalikuju onima kod infekcije MERS – CoV, uključujući bilateralne promjene s difuznim alveolarnim oštećenjem, upalnu staničnu infiltraciju, intraalveolarni edem, krvarenje i reaktivnu hiperplaziju pneumocita. Nakon početne faze, upalni odgovor se postupno smanjuje, oštećeni organi se postupno oporavljaju, a neki od oštećenih organa ulaze u stanje fibroze i kronični stadij. Nagađa se da glavne patološke promjene koje se događaju u organima tijekom COVID – 19 mogu biti uzrokovane izravno citopatskim učinkom posredovanim SARS – CoV – 2, a neizravno kao rezultat štetnih imunoloških odgovora izazvanih virusom. Uočeno je da su pacijenti s COVID – 19 imali najveće virusno opterećenje tijekom rane faze. Povezanost pogoršanja kliničke slike s opadajućim virusnim opterećenjem, početkom imunološkog odgovora

i prisutnost značajno povišenih razina citokina sugerira da je teško oštećenje pluća uglavnom imunopatološke prirode [16].

Proučavajući patogenezu na molekularnoj razini, vjeruje se da su i stanični i humoralni imunološki mehanizmi odgovorni za istu. Ulaskom virusa u organizam, pokreću se imunološki mehanizmi posredovani T i B stanicama protiv SARS – CoV – 2. Može doći do oslobađanja T – pomoćnih stanica koje predstavljaju antigen B stanicama SARS – CoV – 2 i T – citotoksičnih stanica, koje mogu izravno ubiti virus. SARS – CoV – 2 napada epitelne stanice respiratorne sluznice i širi se na druge stanice, inficira periferne bijele krvne i imunološke stanice, osobito T limfocite. Oštećenjem T limfocita dolazi do limfopenije, koja je predispozicija za sekundarne bakterijske infekcije. Povećanje i smanjenje razine proupalnih citokina može ukazivati na odgovor posredovan T – stanicama protiv SARS - CoV – 2 što rezultira citokinskom olujom. Limfopenija i stalna upala karakteristični su nalazi u teškim oblicima bolesti. Kod većine oboljelih povećan je broj bijelih krvnih stanica i neutrofila, a smanjen broj limfocita. Skup B stanica i T stanica identificiran u imunogenim strukturnim proteinima SARS – CoV – 2 ukazuje na stanični odgovor protiv patogena. Humoralni imunološki odgovor također može imati ulogu u patogenezi COVID – 19. Smanjenje razine imunoglobulina može ukazivati na učinak na stanice B limfocita koje proizvode antitijela. Antitijela razvijena protiv SARS – CoV – 2, posebno anti – spike protein antitijela, mogu biti odgovorna za infekciju imunoloških stanica [16].

### 3.4.3. Citokinska oluja

Usljed infekcije SARS – CoV – 2, imunološki sustav može izazvati upalnu reakciju nazvanu citokinska oluja, a to je akutni i nekontrolirani upalni odgovor karakteriziran disfunkcijom više organa i različitim kliničkim manifestacijama. Radi se o fenomenu ekstremnog upalnog odgovora, u kojem se upalni citokini brzo izlučuju u velikoj količini kao odgovor na infektivne podražaje. Mehanizmi odgovorni za nastanak citokinske oluje su povezani s replikacijom virusa, što dovodi do piroptoze, upalnog oblika litički programirane stanične smrti. U pacijenata s COVID – 19, piroptoza izaziva oslobađanje proupalnih citokina i utječe na funkcije makrofaga i limfocita, uzrokujući perifernu limfopeniju. Nakon infekcije virusom, makrofagi i neutrofili započinju imunološki odgovor kao prva linija obrane tijela. Drugi mehanizam nastanka povezan je s adaptivnim imunitetom i proizvodnjom neutralizirajućih protutijela protiv površinskog antigena virusa. Upalna reakcija je posredovana interakcijom Fc receptora na površini monocita i makrofaga s kompleksom virus – anti – S – IgG. Pojava antivirusnog IgG – a povezuje se s nastankom teške respiratorne bolesti kod bolesnika s COVID – 19. Smrtni slučajevi u teškom obliku COVID – 19 usko su povezani s razvojem citokinske oluje. Gotovo sve stanice i tkiva u



tijelu mogu biti pod utjecajem citokinske oluje, a najprije se to očituje na plućima, jetri, krvnim žilama, bubrezima. Citokini također mogu oštetiti krvno – moždanu barijeru, uzrokujući neurološku disfunkciju. ARDS izravna je posljedica citokinske oluje [17].

### **3.5. Dijagnostika**

SARS – CoV – 2 može se dijagnosticirati različitim metodama, a neke od njih su metode molekularne, serološke, radiološke te laboratorijske dijagnostike [18].

Važan test u molekularnoj dijagnostici je test obrnute lančane reakcije polimeraze, RT – PCR (eng. *reverse transcription polymerase chain reaction*) koji koristi strukturne proteine virusa za detekciju. Uzorak koji se koristi jest bris nazofarinksa [18].

Serološke metode dijagnostike obuhvaćaju detekciju antitijela IgG i IgM SARS – CoV – 2. Na taj se način određuje prisutnost antitijela u serumu i može se otkriti radi li se o akutnoj ili preboljeloj infekciji. Ako su antitijela IgM i IgG pozitivna, vjerojatno je da je osoba u akutnoj infekciji. Kada su antitijela IgM pozitivna, a IgG negativna, moguće je da je osoba u akutnoj infekciji ili da je bila u kontaktu s nekime tko je zaražen. U slučaju kada su antitijela IgM negativna, a IgG pozitivna, radi se o preboljeloj infekciji, odnosno osoba ima antitijela IgG koja ukazuju na preboljelu bolest. Za serološku dijagnostiku koristi se uzorak krvi [18].

Glavne radiološke metode dijagnostike SARS – CoV – 2 su rendgenska snimka (RTG) srca i pluća i MSCT (eng. *multi – slice computerized tomography*). RTG – om se mogu otkriti početne promjene na plućima u vidu upale, dok se MSCT – om mogu jasnije i detaljnije vidjeti promjene na plućima. SARS – CoV – 2 uzrokuje intersticijske infiltrate tipa zrnatog stakla (eng. *ground glass opacity*) koji su specifični za tu bolest. Prilikom snimanja MSCT – a može se učiniti i angiografija pluća, koja je bitna u dijagnostici plućne embolije, a često se razvija u bolesnika sa SARS – CoV – 2 infekcijom [19].

Laboratorijske metode dijagnostike podrazumijevaju vađenje krvi za biokemijsku i hematološku analizu. Od patoloških krvnih nalaza u sklopu SARS – CoV – 2 infekcije može se javiti snižen broj leukocita, limfocita i trombocita, povišeni CRP, LDH, sedimentacija eritrocita, D – dimeri, fibrinogen i troponin [19].

### **3.6. Liječenje**

Liječenje infekcije ovisi o samoj kliničkoj slici. Liječnik mora procijeniti težinu stanja prema kliničkim kriterijima te odabrati odgovarajući način liječenja prema aktualnim smjernicama [15].

### 3.6.1. Antivirusni lijekovi

Remdesivir je antivirusni lijek s čijom se primjenom počinje što ranije, a najbolje unutar 7 dana od početka bolesti. Indiciran je kod necijepljenih bolesnika, nepotpuno cijepljenih te onih kod kojih je od zadnje doze cjepiva prošlo više od 6 mjeseci, a koji imaju određene bolesti i medicinska stanja kao što su astma, kronična bolest bubrega itd. Također je indiciran u imunokompromitiranih bolesnika neovisno o cijeplnom statusu. Koristi se za liječenje blažeg do težeg oblika bolesti. Ukupno se primjenjuje 3 dana, i to prvi dan u dozi od 200 mg intravenozno, a sljedeća 2 dana u dozi od 100 mg intravenozno. Kod hospitaliziranih bolesnika s težim oblikom pneumonije liječenje se može produljiti na 5 do 10 dana. Ne preporučuje se primjena remdesivira u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO). Tijekom primjene lijeka potrebno je pratiti jetrenu funkciju svaki drugi dan [15].

Paxlovid® je kombinacija lijekova nirmatrelvira i ritonavira, a koristi se u liječenju blažeg do srednje teškog oblika bolesti. S primjenom se počinje unutar 5 dana od početka bolesti. Kao i remdesivir, indiciran je kod necijepljenih bolesnika, nepotpuno cijepljenih te onih kod kojih je od zadnje doze cjepiva prošlo više od 6 mjeseci te imunokompromitiranih. U pakiranju, tablete nirmatrelvira i ritonavira su odvojene. Primjenjuje se ukupno 5 dana. Nirmatrelvir se primjenjuje u dozi od 300 mg dva puta dnevno, a ritonavir u dozi od 100 mg dva puta dnevno. Paxlovid se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega i jetre. Kontraindiciran je u bolesnika koji uzimaju neke od sljedećih lijekova: amiodaron, propafenon, fenobarbital, rifampicin, kvetiapin, simvastatin, midazolam zbog brojnih interreakcija [15].

Pri primjeni antivirusnih lijekova potrebno je držati se preporuka za primjenu HZJZ – a [15].

Tablica 3.6.1.1 Uključna medicinska stanja i/ili dob za primjenu nirmatrelvir/ritonavir i remdesivira u pacijenata s COVID-19

| <b>DOB PACIJENTA</b>                  | <b>MEDICINSKO STANJE</b>  |
|---------------------------------------|---|
| <b>12 – 17 godina (TM &gt; 40 kg)</b> | BMI > 85 percentila za dob i spol; bolest srpastih stanica ili urođena i stečena srčana bolest; neurorazvojna bolest (npr. cerebralna paraliza); ovisnost o medicinskim pomagalicama (npr. traheostoma, gastrostoma, ventilacija s pozitivnim tlakom (nije povezana s COVID-19); astma ili druga kronična respiratorna bolest koja zahtjeva dnevnu medikaciju za kontrolu; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija, kronična bolest jetre |
| <b>18- 64 godine</b>                  | BMI >35 kg/m <sup>2</sup> ; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija, arterijska hipertenzija i/ili kardiovaskularna bolest; KOPB ili druga kronična respiratorna bolest, kronična bolest jetre  |
| <b>&gt;65 godina</b>                  | Nije potreban dodatan kriterij  |

[15]

### 3.6.2. Imunomodulacijski lijekovi

Kortikosteroidi lijekovi su koji za cilj imaju smanjiti imunološki odgovor organizma. Najčešće primjenjivan kortikosteroid u liječenju COVID – 19 infekcije je deksametason u dozi od 6 do 8 mg, koji se može primjenjivati intravenozno ili oralnim putem, najčešće kroz 10 dana. Mogu se primjenjivati i metilprednizolon i hidrokortizon. Koriste se u liječenju teškog i kritičnog oblika, nakon 7. dana bolesti [15].

Monoklonska antitijela kao što su Ronapreve® (casirivimab/imdevimab) te Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab) prijašnjih su se godina koristila za liječenje COVID – 19 no zbog trenutnog soja i njegove rezistencije na iste više se ne koriste [15].

Antagonisti interleukina 6 kao što su siltuksimab, tocilizumab i sarilumab također se koriste u liječenju COVID – 19. Lijek tocilizumab primjenjuje se u kombinaciji sa kortikosteroidom dexamethasonom u standardnoj dozi u osoba oboljelih od COVID – 19 čije je kliničko stanje u fazi pogoršanja uz progresiju hipoksemije i rizikom za prekomjerno lučenje citokina. Takvo stanje uobičajeno nastaje između 8. i 15. dana bolesti. Preporuke za primjenu ovog lijeka su brzo napredovala respiratorna insuficijencija i povišen C – reaktivni protein; više od 75 mg/ L u periodu do 96 sati od hospitalizacije, dok se u kombinaciji s dexamethasonom primjenjuje u osoba na terapiji visokim protocima kisika (HFNC), neinvazivnoj ventilaciji (NIV), mehaničkoj ventilaciji (MV) te izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO) unutar 48 sati od hospitalizacije u Jedinici intenzivnog liječenja. Tocilizumab se primjenjuje jednokratno u dozi od 8 mg po kg tjelesne mase, intravenski. Najviše se može dati 800 mg. Baricitinib se također može koristiti u liječenju, a indikacije za njegovu primjenu su iste kao i kod tocilizumaba. Može se primjenjivati u kombinaciji s dexamethasonom ili samostalno. Primjenjuje se oralnim putem u dozi od 4 mg kroz 14 dana. Bitno je napomenuti kako se ne smije kombinirati s drugim antagonistima interleukina 6 [15].

### 3.6.3. Simptomatsko liječenje

Antikoagulantna terapija preporučuje se primjenjivati u svih bolesnika koji su hospitalizirani zbog sklonosti hiperkoagulabilnosti i povišenog rizika za nastanak duboke venske tromboze i plućne embolije. Koriste se enoksaparin u dozi od 0,4 – 0,6 ml s.c. dnevno te nadroparin 0,4 ml s.c. u bolesnika do 70 kg, a 0,6 ml s.c. u bolesnika s više od 70 kg. U slučaju dokazane duboke venske tromboze ili plućne embolije, liječenje se provodi kroz 10 dana niskomolekularnim heparinom, a dalje peroralnim antikoagulansima, npr. varfarinom ili rivaroksabanom [15].

Antipiretici koji se najčešće koriste su paracetamol i ibuprofen. Mogu se primjenjivati oralno ili intravenozno, a kod visokofebrilnih bolesnika primjenjuju se kontinuirano, svakih 6 sati [15].

## 4. Akutni respiratorni distress sindrom

Akutni respiratorni distress sindrom (eng. *acute respiratory distress syndrome*, skraćeno ARDS) klinički je sindrom akutnog hipoksemijskog respiratornog zatajenja, a posljedica je nekardiogenog plućnog edema. To je akutna, difuzna, upalna ozljeda pluća. 2013. godine objavljena je Berlinska definicija ARDS – a, koja govori kako su glavne kliničke karakteristike ARDS – a hipoksemija uz pojavu obostranih plućnih infiltrata, povećanje mrtvog prostora u plućima te smanjena popustljivost pluća (eng. *compliance*). Morfološke karakteristike uključuju difuzno oštećenje alveola: edem, upalu, hemoragiju i prisutnost hijalinih membrana, unutar 7 dana od početka bolesti ili pogoršanja respiratornih simptoma [20].

### 4.1. Klasifikacija

Prema Berlinskoj definiciji, hipoksemija u ARDS – u klasificira se prema omjeru parcijalnog tlaka kisika (pO<sub>2</sub>) i udjela kisika u udahnutom volumenu (FiO<sub>2</sub>). Uredan omjer iznosi 400 – 500 mmHg ili 55 – 65 kPa. Blagi oblik ARDS – a karakteriziran je omjerom pO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 200 – 300 mmHg uz pozitivan tlak na kraju izdisaja (eng. *positive end – expiratory pressure* – PEEP) ili kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure* – CPAP) 5 cm H<sub>2</sub>O ili viši, umjereni oblik vrijednostima 100 – 200 mmHg uz PEEP viši od 5 cm H<sub>2</sub>O, a teški oblik vrijednostima nižim od 100 mmHg uz PEEP viši od 5 cm H<sub>2</sub>O [21].

### 4.2. Etiologija

Bolesti i stanja koji mogu dovesti do razvoja ARDS – a su opsežne upale pluća, sepsa, septični šok, aspiracija želučanog sadržaja i posljedično aspiracijska upala pluća, pankreatitis, predoziranja lijekovima, opsežne traume i operacije [22].

### 4.3. Patofiziologija

Glavni patofiziološki mehanizam u ARDS – u je nekontrolirana upalna reakcija s oštećenjem alveolarnog epitela i endotela koja dovodi do povećane permeabilnosti alveo – kapilarne membrane i izlaska tekućine bogate proteinima u ekstravaskularni prostor. Posljedično se razvija plućni edem [23].

Zbog agregacije trombocita dolazi do nastanka mikrotromba u malim krvnim žilama, opstrukcije te mogućeg razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Budući da je alveo – kapilarne membrane oštećena, ona postaje propusna za tekućinu i makromolekule pa se razvija edem intersticija i alveola. Zbog oštećenja alveolarnog epitela smanjeno se luči surfaktant te se smanjuje površinska napetost alveola i dolazi do njihovog kolapsa. Rezultat ovih promjena

je plućni edem, gubitak surfaktanta što smanjuje plućnu popustljivost i otežava izmjenu plinova [23].

Progresijom patoloških procesa dolazi do poremećaja u odnosu ventilacije i perfuzije; smanjuje se difuzija kisika kroz alveo – kapilarnu membranu što rezultira razvojem hipoksije i hipokapnije u početku zbog pojačane ventilacije. U slučaju kada se ventilacija mrtvog prostora pluća poveća 60% ili više od ukupne ventilacije samih pluća, hipoksija se pogoršava i nastupa hiperkapnija. Uslijed hipoksije, stanični metabolizam aktivira anaerobnu glikolizu i dolazi do stvaranja mliječne kiseline što uzrokuje acidozu. Uz povećanje vaskularnog otpora u plućima javlja se plućna hipertenzija te opterećenje desne strane srca [23].

#### **4.4. Patohistologija**

Patohistološki procesi ARDS –a odvijaju se u nekoliko faza, a to su eksudativna, proliferativna i fibrozna faza [24].

U eksudativnoj fazi, koja može trajati sedam do deset dana, alveolarni makrofagi luče medijatore koji dovode do nakupljanja upalnih stanica u plućima. Nakupljanje upalnih stanica u kombinaciji s aktivacijom neutrofila dovodi do ozljede plućnog tkiva. Upalne stanice migriraju preko vaskularnih endotelnih i alveolarnih epitelnih površina te se oslobađaju proupalni medijatori i citokini, što dovodi do patološke vaskularne propusnosti, praznina u alveolarnoj epitelnoj barijeri i nekroze alveolarnih stanica. Javlja se i eksudacija fibrinogena, čijom aktivacijom nastaje fibrin koji potom formira hijaline membrane zajedno sa serumskim proteinima i nekrotičnim alveolarnim stanicama. Hijaline membrane karakteristične su za eksudativnu fazu, a ispunjavaju lumen bronhiola. Krajem eksudativne faze dolazi do hiperplazije alveolarnih stanica tipa II, koje zamjenjuju oštećene alveolarne stanice tipa I [24].

U proliferativnoj fazi započinje proces oporavka pluća tijekom sljedeća dva do tri tjedna. Karakterizirana je obiljem fibroblasta unutar intersticija pluća. Protuupalni citokini deaktiviraju incipirajuće neutrofile, koji zatim prolaze kroz apoptozu i fagocitozu. Alveolarne stanice tipa II proliferiraju i diferenciraju se u stanice tipa I, ponovno uspostavljajući integritet epitela. Alveolarni ionski kanali ponovno se eksprimiraju, izvlačeći tekućinu iz alveola u plućnu mikrocirkulaciju. Istovremeno, alveolarne stanice i makrofagi uklanjaju ostatke iz alveola, a endotelne stanice ponovno uspostavljaju vaskularni integritet, omogućujući plućima da se oporave. U ovoj se fazi hijaline membrane dijelom resorbiraju te se implementiraju u mrežu alveolarnih pregrada uz odlaganje novonastalog kolagena, što dovodi do fibroze intersticija. Uslijed proliferacijskih procesa i obliteracije oštećenih krvnih struktura nastaje dilatacija zdravih krvnih žila i plućna hipertenzija [24].

Fibrozna faza karakterizirana je upalom, opsežnim oštećenjem bazalne membrane, perzistentnim edemom, intraalveolarnom i intersticijskom fibrozom te mikrovaskularnim oštećenjem. Ne javlja se u svih bolesnika. Progresija u fibroznu fazu povezana je s produljenom mehaničkom ventilacijom i povećanom smrtnošću [24].

#### **4.5. Klinička slika**

Prvi simptomi i znakovi javljaju se unutar tjedan dana od razvoja bolesti ili stanja koje je prethodilo ARDS – u. Najprije se javljaju dispneja i tahipneja, bolovi u prsnom košu, kašalj, strah i uznemirenost. Progresijom dispneje i tahipneje nastaje centralna cijanoza. Auskultacijski nad plućima čuje se obostrano pucketanje. Analizom acidobaznog statusa arterijske krvi nalazi se hipoksemija i u početku hipokapnija. Referentne vrijednosti pO<sub>2</sub> su 9,3 – 13,3 kPa (70 – 100 mmHg). Laka hipoksemija karakterizirana je vrijednostima 7,3 – 9,2 kPa (55 – 70 mmHg), teška 5,3 – 7,2 kPa (40 – 55 mmHg), a vrlo teška hipoksemija vrijednostima nižim od 5,3 kPa (manje od 40 mmHg). Prvi simptomi hipoksemije su umor, razdražljivost, zbunjenost, agitiranost. Referentne vrijednosti parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (pCO<sub>2</sub>) su 4,80 – 5,87 kPa. Povišene vrijednosti pCO<sub>2</sub> uzrokuju respiratornu acidozu, a snižene respiratornu alkalozu. Na RTG snimci pluća vidljivi su obostrani difuzni infiltrati. Progresijom bolesti dolazi do hiperkapnije, respiratorne acidoze, insuficijencije desne strane srca [25].

##### **4.5.1. Respiratorna alkalozu**

Respiratorna alkalozu stanje je u kojem je pH viši od 7,45, a pCO<sub>2</sub> niži od 40 mmHg. Referentne vrijednosti pH arterijske krvi su 7,35 – 7,45. Klinički se očituje hipokapnijom [25].

##### **4.5.2. Respiratorna acidozu**

U respiratornoj acidozi pH arterijske krvi niži je od 7,35, a bikarbonati mogu biti u referentnim vrijednostima ili povišeni dok je pCO<sub>2</sub> viši od 40 mmHg. Može nastati kao posljedica pneumonije, plućnog edema i hipoksije [25].

#### **4.6. Dijagnostika**

Prije postavljanja dijagnoze ARDS – a, bitno je isključiti druge potencijalne uzroke hipoksemijskog respiratornog zatajenja. U postavljanju dijagnoze bitan alat je Berlinska definicija u kojoj su definirani sljedeći kriteriji: vrijeme (pojava simptoma unutar 7 dana od početka bolesti ili pogoršanja respiratornih simptoma), radiogram prsnog koša (pojava bilateralnih infiltrata), edem pluća (edem koji nije uzrokovan zatajenjem srca ili volumnim opterećenjem), oksigenacija (omjer pO<sub>2</sub> i FiO<sub>2</sub>) [25].

U sklopu radiološke dijagnostike radi se RTG srca i pluća, MSCT prsnog koša koji može otkriti pleuralne izljeve, atelektazu te intersticijsku bolest pluća. MSCT – om može se otkriti i plućna embolija [25].

Omjer pO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> mjeri se i izračunava koncentracijom plinova u arterijskoj krvi. To zahtjeva vađenje arterijske krvi i analizu acidobaznog statusa [25].

Mikrobiološka dijagnostika obuhvaća uzimanje uzoraka iskašljaja, endotrahealnog aspirata te krvi za hemokulture kako bi se odredio eventualni bakterijski uzročnik upale pluća ili sepse koja je uzrokovala ARDS. Prema antibiogramu može se odabrati odgovarajući antibiotik. Što se tiče virusnih upala pluća, uzimaju se brisevi nazofarinksa i krv za serologiju te se na taj način može detektirati uzročnik. Najčešći bakterijski uzročnici upale pluća i ARDS – a su *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Od virusnih uzročnika ističu se *virus influenzae A i B*, *SARS – CoV – 2*, respiratorni sincicijski virus [25].

U dijagnostici ARDS – a radi se i elektrokardiogram te ehokardiogram kako bi se procijenila funkcija srca i detektirala eventualna patološka stanja srca [25].

## 4.7. Liječenje

Liječenje ARDS – a u Hrvatskoj temelji se na europskim i međunarodnim smjernicama Europskog društva za intenzivnu medicinu (ESCIM) i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Jedan od često korištenih protokola je ARDSNet protokol no većina protokola i smjernica ima slične značajke [26].

### 4.7.1. Mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija glavna je metoda liječenje ARDS – a, a cilj joj je ostvariti optimalnu razinu oksigenacije krvi i normalizirati koncentraciju CO<sub>2</sub>. Blagi ARDS ponekad se može liječiti i neinvazivnom ventilacijom (NIV), a umjereni i teški oblik zahtijevaju liječenje mehaničkom ventilacijom. Preporuke u liječenju mehaničkom ventilacijom su održavanje SpO<sub>2</sub> u vrijednostima od 92 % do 97 %, a pO<sub>2</sub> od 70 do 90 mmHg [26].

#### 4.7.1.1. Modaliteti mehaničke ventilacije

Potpuna respiratorna potpora (eng. *controlled mechanical ventilation* – CMV i *assist/control* – A/C MV) oblik je respiratorne potpore u kojem je udisaj uvijek mandatoran, odnosno zadan. Kontrolirana mehanička ventilacija primjenjuje se u bolesnika u kojih centar za disanje ne može adekvatno vršiti svoju funkciju ili su iscrpljene zalihe energije pa disanje više nije učinkovito pa su sve respiratorne varijable zadane postavkama ventilatora. Asistirano –



kontrolirana potpora koristi se u bolesnika koji sami mogu započeti udisaj frekvencijom koja je veća od one zadane ventilatorom pa je tako udisaj potpomognut ventilatorom. Parametri koji su zadani ventilatorom kod ovih modaliteta ventilacije su potrebna frekvencija disanja (kontrolirani mod se aktivira ako spontana frekvencija disanja nije dostatna), PEEP i volumen udara. Kontrolirana i asistirano – kontrolirana mehanička ventilacija zahtijeva sedaciju bolesnika [27].

Asistirano disanje ili djelomična respiratorna potpora karakterizirana je kombinacijom spontanog disanja bolesnika i mehaničke respiratorne potpore. Postoji nekoliko vrsta asistiranog disanja. Sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (eng. *synchronized intermittent mandatory ventilation* – SIMV) omogućava određeni broj kontroliranih udisaja koji su određeni postavkama ventilatora, a započinju kada ventilator prepozna udisajni napor bolesnika. Bolesnik između zadanih udisaja može disati vlastitom frekvencijom. Tlačno potpomognuta ventilacija (eng. *pressure support ventilation* – PSV) oblik je asistiranog disanja u kojem ne postoje zadani udisaji, već pacijent diše svojom frekvencijom, a razina tlačne potpore određena je ventilatorom. Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure* – CPAP) podrazumijeva primjenu pozitivnog tlaka tijekom cijelog respiratornog ciklusa, a za cilj ima održavanje malih dišnih puteva otvorenima. Bolesnik diše spontanom frekvencijom uz mehaničku potporu [27].

U liječenju ARDS – a preporuča se tkz. zaštitna ventilacija pluća, odnosno ventilacija niskim respiratornim volumenom (eng. *low tidal volume ventilation* – LTVV) koja se temelji na isporuci niskih TV s nižim pozitivnim tlakovima uz primjenu pozitivnog tlaka na kraju izdisaja (PEEP) koji sprečava kolaps alveola. Cilj joj je smanjiti moguće oštećenje pluća uzrokovano mehaničkom ventilacijom, volutraumu, barotraumu te spriječiti atelektaze. Preporuka za postavljanje TV – a je 4 do 6 ml/kg tjelesne mase, a preporuke za vrijednosti PEEP – a su 5 do 20 cmH<sub>2</sub>O [26].

#### 4.7.1.2. *Recruitment* manevar

Ovaj manevar podrazumijeva kratkotrajno povećanje tlaka u dišnim putevima s ciljem otvaranja kolabiranih alveola. Izvodi se s pomoću CPAP modaliteta s vrijednostima 35 do 50 cmH<sub>2</sub>O tijekom 20 do 40 sekundi. Bitno je da je dodatna tlačna potpora u vrijeme ovog postupka isključena kako ne bi došlo do dodatnog povećanja tlaka. Manevar se može izvoditi uz pomoć PEEP – a koji se postupno povećava kroz nekoliko minuta, a zatim smanjuje do optimalne razine [28].

#### 4.7.2. ECMO

ECMO je metoda pružanja respiratorne i srčane podrške u bolesnika čiji respiratorni i kardiovaskularni sustav ne mogu adekvatno vršiti perfuziju i izmjenu plinova. Koristi se u bolesnika s ARDS – om, akutnim ozljedama pluća i srca. Funkcionira na principu drenaže deoksigenirane krvi iz venskog sustava, koja se provodi kroz membranski oksigenator uklanjajući CO<sub>2</sub> i nadoknađujući O<sub>2</sub>. Oksigenirana krv nakon toga se vraća u bolesnikov venski ili arterijski sustav, ovisno o vrsti same potpore [28].

#### 4.7.3. Neinvazivna ventilacija

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV) oblik je respiratorne potpore pri kojoj bolesnik ne mora biti intubiran kako bi bio ventiliran. Načini ventilacije mogu biti primjenom tlačne ili volumne potpore ili obje preko neinvazivnih sučelja; maske. Primjenjuje se u stanjima akutne respiratorne insuficijencije, a može se koristiti u liječenju blažeg oblika ARDS – a [29].

Postoji nekoliko modaliteta ventilacije NIV – om, ovisno pruža li se tlačna ili volumna potpora. CPAP podrazumijeva primjenu kontinuirane tlačne potpore. PSV isporučuje pozitivan tlak u udahu (eng. *inspiratory positive airway pressure* – IPAP) i izdahu (eng. *expiratory positive airway pressure* – EPAP). A/C ventilacija prilikom svakog pokušaja udisanja iznad određenog praga osjetljivosti pokreće isporuku zadanog volumena zraka. Ako bolesnik ne započne udah u prethodno određenoj frekvenciji, uređaj isporučuje zadani udah. SIMV isporučuje udahe zadane frekvencije koji mogu biti tlačno ili volumno kontrolirani. Između zadanih udara bolesnik diše vlastitom spontanom frekvencijom [29].

#### 4.7.4. Neuromuskularni blokatori

Cilj primjene neuromuskularnih blokatora je postizanje bolje sinkronizacije bolesnika s respiratorom opuštanjem poprečnoprugastog mišićja. Paraliza smanjuje potrošnju kisika, disinkroniju s ventilatorom i poboljšava torakopulmonalnu popustljivost. Koristi se u liječenju umjerenog i teškog oblika ARDS – a, no ne preporuča se primjena u svih bolesnika zbog rizika za produljenu neuromuskularnu slabost [30].

#### 4.7.5. Kortikosteroidi

Budući da kortikosteroidi djeluju protuupalno i imunosupresivno, imaju veliku ulogu u liječenju ARDS – a. Najčešće primjenjivani lijekovi su metilprednizolon i hidrokortizon. Preporuke za primjenu metilprednizolona su 1 mg/kg/dan unutar prvih 7 dana od početka bolesti, a ako se s primjenom počinje nakon 7. dana bolesti, 2 mg/ kg/dan. Preporučuje se primjena kortikosteroida što ranije, najbolje u prvih 14 dana bolesti [26].

#### 4.7.6. Inhalacijski vazodilatatori

U ARDS – u dolazi do nesklada ventilacije i perfuzije i povećanja mrtvog prostora pluća. Inhalacijski plućni vazodilatatori za cilj imaju poboljšanje oksigenacije i smanjenje mrtvog prostora. Dušikov oksid difundira kroz alveole u glatke mišićne stanice plućnih krvnih žila te uzrokuje opuštanje glatkih mišića. Vazodilatacija rezultira poboljšanom perfuzijom u ventiliranim područjima pluća i boljim usklađivanjem ventilacije i perfuzije [30].

#### 4.7.7. Upravljanje tekućinom

Upravljanje tekućinom izuzetno je važno u bolesnika s ARDS – om. Višak tekućine može se nakupljati u plućima izazivajući pogoršanje plućnog edema. Preopterećenje tekućinom može pogoršati stanje i stupanj ozljede pluća. Bitna je pažljiva primjena nadoknade tekućine i diuretika [30].

#### 4.7.8. Ostala medikamentozna terapija

Od lijekova korištenih u liječenju ARDS – a, ističu se analgetici, koji smanjuju bolesnikovu bol. Bol može utjecati na hemodinamsku stabilnost; uzrokuje povećanje krvnog tlaka, pulsa, srčanog rada. Od opioidnih analgetika koriste se fentanil, sufentanil i morfij, a od neopioidnih paracetamol. Nesteroidni antireumatici se izbjegavaju zbog povećanog rizika za krvarenje. Što se tiče analgosedacije, ističu se lijekovi propofol, midazolam, deksmedetomidin, sevofluran. Omogućuju bolju sinkronizaciju bolesnika s ventilatorom i smanjuju bol [30].

Antibiotici u liječenju ARDS – a imaju ključnu ulogu. Djeluju na uzrok nastanka samog ARDS – a. Liječenje se započinje antibioticima širokog spektra, npr. ceftriaxon, meropenem, piperacilin/ tazobaktam te se kasnije modificira prema nalazu antibiograma, npr. u vankomicin, klindamicin, kolistin. Ukoliko je uzrok ARDS – a virusne etiologije, primjenjuju se antivirusni lijekovi [30].

#### 4.7.9. ARDSNet protokol

ARDSNet protokol je protokol razvijen od strane Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (eng. *National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI*) kao rezultat brojnih kliničkih ispitivanja vezanih uz ARDS. Bazira se na strategijama ventilacije te pruža smjernice za ventilaciju. Smjernice za ventilaciju su najprije izračunati predviđenu tjelesnu težinu, odabir načina rada ventilatora, postizanje TV od 6mL/kg, postavljanje brzine disanja za održavanje optimalne minutne ventilacije (ne više od 35/ udisaja/min), održavanje SpO<sub>2</sub> na 88 – 95 % ili pO<sub>2</sub> 55 – 80 mmHg, povećanje PEEP – a s povećanjem FiO<sub>2</sub> (5 – 24 cmH<sub>2</sub>O), održavanje tlaka platoa (P<sub>plat</sub> – pritisak na male dišne puteve) <30 cmH<sub>2</sub>O, održavanje pH vrijednostima 7,30 – 7,45; ako je pH < 7,15 povećati TV i dati bikarbonate [31].

#### 4.7.10. Smjernice u liječenju Europskog društva za intenzivnu medicinu (ESCIM)

Europsko društvo za intenzivnu medicinu 2023. godine ažuriralo je smjernice za liječenje ARDS –a iz 2019. godine. Smjernice se odnose na definiciju bolesti, fenotipizaciju i strategije respiratorne potpore, a ima ih 21. Neki od donesenih zaključaka su da se ne preporučuje HFNC i NIV kao metoda respiratorne potpore u liječenju ARDS – a, preporučuje se ventilacija malim TV, ne preporučaju se *recruitment* manevri, ECMO se preporučuje u liječenju teškog oblika ARDS – a [32].

## 5. ARDS kao posljedica SARS – CoV – 2 infekcije

Od proglašenja pandemije COVID – 19, prati se djelovanje i učinak virusa na ljudski organizam. Kako je do sada utvrđeno, ima brojne štetne učinke na organizam pa isto tako može uzrokovati i ARDS [33].

### 5.1. Klasifikacija

ARDS koji je posljedica COVID – 19 klasificira se u tri kategorije na temelju omjera  $pO_2/FiO_2$  uz PEEP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O; blagi oblik uz omjer  $pO_2/FiO_2$  200 – 300 mmHg, umjereni 150 – 200 mmHg i teški oblik uz omjer  $pO_2/FiO_2$  niži do 150 mmHg [33].

COVID – ARDS podijeljen je na fenotipove H i L. Obilježja H fenotipa su rapidna progresija plućnog edema i smanjenje popustljivosti pluća, prisutnost *shunta* uzrokovanog kolapsom alveola, visoka rekrutabilnost, elastičnost i težina pluća. Karakteristike L fenotipa su normalna popustljivost pluća, nizak omjer ventilacije i perfuzije, niska rekrutabilnost i niska elastičnost pluća [34].

### 5.2. Patofiziologija

Patofiziologija infekcije SARS – CoV – 2 i nastanka ARDS – a odvija se u nekoliko faza te se može zaključiti kako su glavni mehanizmi odgovorni za infekciju i nastanak ARDS – a ulazak virusa u stanicu domaćina, infekcija i razvoj upale pluća, imunološki odgovor i razvoj citokinske oluje te disfunkcija plućnog endotela i nastanak mikrotromba [35].

Genom SARS – CoV – 2 je jednolančana RNA koja se sastoji od strukturnih proteina šiljka (S), ovojnice (E) i membrane (M) koji čine virusni omotač i protein nukleokapsida, a koji su ključni za vezanje virusa i stanice domaćina. S protein ima dvije funkcionalne domene nazvane S1 i S2. S1 sadrži N – terminalnu domenu i domenu vezanja receptora (eng. *receptor – binding motif – RBD*). RBD je lokaliziran unutar karboksi – terminalne polovice RBD – a i sadrži dijelove koji omogućuju vezanje S proteina na receptor stanice domaćina. SARS – CoV – 2 ulazi u stanice domaćina putem interakcija S proteina RBD s površinskim receptorom ACE2 koji se, među ostalim, nalazi i u tkivu pluća. Nakon prodiranja virusa u respiratorne stanice, dolazi do intracelularnog oslobađanja RNA gdje započinje proces translacije i replikacije te egzocitoze viriona. Egzocitoza viriona dalje uzrokuje širenje virusa na sve stanice organa. Interakcija virusa s ACE2 receptorom također disregulira funkciju renin – angiotenzin – aldosteron sustava i povećava vaskularnu propusnost, vazokonstrikciju i potiče upalu. ACE2 ima protuupalna i antifibrotična svojstva, no virus može smanjiti ekspresiju ACE2 i uzrokovati poremećaj

imunološkog sustava te doprinijeti razvoju fibroznog tkiva. Takav utjecaj virusa na ACE2 povezan je s fibroznim promjenama nastalih u sklopu bolesti [35].

SARS – CoV – 2 inficira epitelne stanice dišnih puteva i imunološke stanice putem vezanja na ACE2 receptore i stimulira oslobađanje molekularnog uzorka povezanog s oštećenjem (eng. *damage associated molecular pattern* – DAMP), zajedno s proizvodnjom citokina. Interakcija između epitelnih stanica i imunoloških stanica dovodi do raznih kliničkih simptoma i stanja, kao što su ARDS, upala pluća, citokinska oluja i DIK. Ulazak virusnih stanica i njihova replikacija dovodi do oštećenja endotela pluća čija se propusnost povećava te dolazi do nakupljanja tekućine bogate proteinima u alveolarnom i intersticijskom prostoru. Osim toga, proliferacija fibroblasta i plućna vaskulopatija mogu uzrokovati upalu i fibrozu pluća s velikim oštećenjem kao posljedica povećanog otpuštanja citokina. Kao rezultat tih patoloških procesa, popustljivost pluća može biti smanjena ili normalna [35].

Iako je upalni odgovor kod virusnih infekcija neophodan u borbi protiv infekcije, pojačan upalni odgovor kod pacijenata s SARS – CoV – 2 može izazvati prekomjerno otpuštanje proupalnih citokina, uzrokujući citokinsku oluju, a posljedično se razvija alveolarni edem, hipoksija, progresivno zatajenje disanja i multiorgansko zatajenje. Citokinska oluja vodeći je patofiziološki mehanizam nastanka ARDS – a. Dokazano je da u bolesnika s COVID – 19 postoji povećana razina citokina, a što je njihova razina viša, stanje se pogoršava [36].

Endotelna disfunkcija odgovorna je za vaskularnu upalu i koagulopatiju povezanu s COVID – 19. Infekcija SARS – CoV – 2 stimulira aktivaciju interferona, sustava komplementa i stvaranje proupalnih medijatora koji potiču oštećenje endotelnih stanica. COVID – 19 rezultira hiperupalnim odgovorom s infiltracijom upalnih stanica u plućno tkivo i imunološkom disregulacijom, povećavajući rizik od vaskularne hiperpermeabilnosti, zatajenja više organa i smrti. Stalna upala mijenja biološku antikoagulantnu aktivnost, smanjuje reaktivnost trombocita i stvaranje tromba. Upalni citokini kao što su IL – 1 i IL – 6 važni su posrednici uključeni u koagulaciju koja započinje inhibicijom aktivnosti fibrinolize i regulacijom protrombotičkih čimbenika. Stoga upala i tromboza uvelike ovise jedna o drugoj. COVID – 19 je povezan s mikrovaskularnom i makrovaskularnom trombotičkom bolešću s teškim oštećenjem endotelnih stanica, mikroangiopatijom i trombozom [36].

### **5.3. Patohistologija**

Difuzno oštećenje alveola klasični je histopatološki obrazac povezan s ARDS – om koji se u sklopu COVID – 19 može podijeliti u dvije faze. Eksudativna faza, koja se javlja prvih 10 dana infekcije, karakterizirana je stvaranjem hijalinske membrane od polimerizacije fibrina sadržanog

u tekućini plazme koja je prodrla u intersticijski prostor, oštećenja alveolarno – kapilarne membrane s ekstravazacijom crvenih krvnih stanica i infiltracijom upalnih stanica u intraalveolarni prostor. Proliferativna faza obilježena je proliferacijom fibroblasta i miofibroblasta koja može uzrokovati akutnu fibrinoznu pneumoniju s naknadnim taloženjem izvanstaničnog matriksa, što rezultira remodeliranjem parenhima, plućnom fibrozom i metaplazijom pneumocita. Također, može doći do plućne embolije ili duboke venske tromboze malih krvnih žila. Ove dvije faze mogu se odvijati istovremeno u različitim dijelovima pluća [36].

Glavna patohistološka obilježja ARDS –a uzrokovanog SARS – CoV – 2 su alveolarni edem, deskvamacija epitelnih stanica, infiltracija upalnih stanica (makrofaga, neutrofila) i formiranje hijalinske membrane [36].

#### **5.4. Karakteristike ARDS –a uzrokovanog SARS – CoV – 2**

ARDS uzrokovan SARS – CoV – 2 razlikuje se od ARDS – a uzrokovanog drugim stanjima, a glavna je razlika u tome što se na početku zna uzročnik, za razliku od klasičnog ARDS – a. ARDS kod pacijenata s COVID – 19 ima nekoliko jedinstvenih karakteristika koje se ne pojavljuju kod ARDS – a uzrokovanog drugim stanjima [37].

Poznato je da SARS – CoV – 2 potiče upalni odgovor organizma djelujući na ACE2 inhibitore u plućima te uzrokuje upalu pluća. Također izravno utječe na oštećenje plućnog epitela, alveola i endotela krvnih žila u plućima, uzrokujući različita oštećenja, poremećaje difuzije i koagulacije. Razvoj mikrovaskularne tromboze unutar plućne vaskulature nastaje zbog neregulirane upale i izravnog oštećenja endotelnih stanica, a pridonosi neskladu ventilacije i perfuzije. Mikrotromboza u plućnim krvnim žilama nosi visok rizik za nastanak tromboze i plućne embolije. Oštećenje endotelnih stanica u infekciji SARS – CoV – 2 smanjuje plućnu vazokonstrikciju koja se normalno javlja kao odgovor na hipoksiju kako bi se ograničio protok krvi u slabo ventilirana područja pluća [37].

U odnosu na ARDS uzrokovan drugim stanjima koji se javlja unutar 7 dana od početka bolesti, COVID – ARDS klinički se manifestira kasnije, u prosjeku 8 do 12 dana nakon pojave simptoma. Što se tiče kliničkih simptoma, bolesnici s COVID – ARDS – om ne razvijaju takav stupanj dispneje kao oni bez COVID –a. Javlja se teška hipoksemija sa SpO2 od 70 % ili niže i s pO2 od 40 mmHg ili niže [38].

Što se tiče radiološkog nalaza, na RTG – u i CT – u pluća vidljive su obostrane upalne promjene tipa zrnatog stakla, a mogu se vidjeti i područja konsolidacije, za razliku od ARDS – a uzrokovanog drugim stanjima, gdje se radiološki nalaze obostrani difuzni infiltrati [38].

U laboratorijskim nalazima bolesnika s COVID – ARDS – om prati se porast leukocita, CK, D – dimera, fibrina, CRP – a, ALT – a, AST – a, troponina i citokina, a smanjenje broja limfocita, trombocita, hemoglobina [38].

#### 5.4.1. Usporedba klasičnog ARDS – a i COVID – ARDS – a

ARDS uzrokovan SARS – CoV – 2 infekcijom razlikuje se od klasičnog ARDS – a te ima neke jedinstvene značajke.

*Tablica 5.4.1.1 Usporedba klasičnog ARDS – a i COVID - ARDS – a*

| <b>KLASIČNI ARDS</b>  | <b>COVID – ARDS</b>  |
|---|--|
| Pojava unutar 7 dana od pojave simptoma   | Pojava 8 – 12 dana od pojave simptoma  |
| Difuzno alveolarno oštećenje  | Mikrotromboza plućnih krvnih žila ili difuzno alveolarno oštećenje   |
| Smanjena popustljivost pluća  | Smanjena ili normalna popustljivost pluća  |
| Teška dispneja  | Blaža dispneja   |
| Hipoksemija   | Hipoksemija ili „tiha“ hipoksemija   |
| Blagi oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 200 – 300 mmHg<br>Umjereni oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 100 – 200 mmHg<br>Teški oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> niži od 100 mmHg<br>Uz PEEP od 5 cmH <sub>2</sub> O | Blagi oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 200 – 300 mmHg<br>Umjereni oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 150 – 200 mmHg<br>Teški oblik – omjer pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> niži od 150 mmHg<br>Uz PEEP od 5 cm H <sub>2</sub> O |
| Na RTG – u obostrani difuzni infiltrati   | Na RTG – u obostrani infiltrati tipa zrnatog stakla  |

[39]

## 5.5. Dijagnostika

Govoreći o postavljanju dijagnoze COVID – ARDS – a, napominje se kako je lakše identificirati uzročnika od klasičnog ARDS – a. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, uzimajući u obzir Berlinsku klasifikaciju i njene kriterije: hipoksemijsko respiratorno zatajenje,



razvoj unutar tjedan dana od početka simptoma, prisutnost obostranih infiltrata na RTG – u ili MSCT – u pluća, plućni edem koji nije uzrokovan popuštanjem srca te oksigenacija. Uzročnik COVID – ARDS – a u bolesnika može se potvrditi PCR ili serološkom dijagnostikom [40].

## 5.6. Liječenje

Liječenje ARDS – a uzrokovanog SARS – CoV – 2 ima slične značajke kao i liječenje klasičnog ARDS – a no ipak se razlikuje zbog različitosti u patofiziologiji i karakteristikama sindroma. Kao i u liječenju klasičnog ARDS – a, u Hrvatskoj se liječenje temelji na smjernicama koje su izdali WHO i ESCIM te preporukama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo [41].

### 5.6.1. HFNC

Smjernice WHO – a vezane uz HFNC su da se preporučuje koristiti u liječenju isključivo blagog oblika COVID – ARDS – a, a da se nikako ne preporučuje u hemodinamski nestabilnih bolesnika i onih u fazi pogoršanja. HFNC, odnosno terapija visokim protocima kisika, sustav je za opskrbu kisikom koji isporučuje 100 % ovlaženi i zagrijani zrak i kisik protokom do 60 L po minuti. Neinvazivna je metoda ventilacije, a kao sučelje koristi nosnu kanilu. HFNC može stvoriti nisku razinu CPAP – a, poboljšavajući ventilaciju pluća i smanjujući mrtvi prostor pluća. Također je ugodniji za bolesnike. Ako se s ventilacijom HFNC – om započne odmah po razvoju ARDS – a (blagog oblika) smanjuje se potreba za mehaničkom ventilacijom. Bolesnici na HFNC – u zahtjevaju kontinuirani monitoring zbog rizika za naglo pogoršanje stanja [42], [44].

### 5.6.2. NIV

WHO ne preporučuje korištenje NIV – a u respiratornom hipoksemijskom zatajenju uzrokovano SARS – CoV – 2 zbog rizika za odgođenu intubaciju, isporuku prevelikih respiratornih volumena i posljedične ozljede pluća. NIV se može koristiti isključivo u liječenju blagog oblika ARDS – a ili u slučajevima kada mehanička ventilacija nije dostupna. Kao i kod liječenja HFNC – om, bolesnici na NIV – u trebaju kontinuirani monitoring i praćenje [43], [44].

### 5.6.3. Mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija standard je u liječenju ARDS – a, pogotovo umjerenog i teškog oblika. Preporuke za mehaničku ventilaciju u liječenju COVID – ARDS – a su ventilacija s niskim TV; 4 – 8 mL/ kg tjelesne mase uz tlak platoa od 30 cmH<sub>2</sub>O. Ciljani TV trebao bi iznositi 6 ml/kg tjelesne mase. Što se tiče titracije PEEP – a, ne postoji univerzalna preporuka koja bi govorila u korist korištenja višeg ili nižeg pa se preporučuje titracija ovisno o kliničkom stanju i respiratornim parametrima uz praćenje tolerancije određene vrijednosti [44], [45].

#### 5.6.3.1. *Recruitment* manevar

Što se tiče *recruitment* manevra, također se preporučuje primjena ovisno o toleranciji bolesnika i kliničkim značajkama no mora se primjenjivati s oprezom. Preporuka, ako se primjenjuje, je korištenje CPAP – a vrijednosti 30 – 40 cmH<sub>2</sub>O u periodu od 20 do 40 sekundi. Ovaj manevar nikako se ne preporučuje primjenjivati u hemodinamski nestabilnih bolesnika [44].

#### 5.6.3.2. Potrbušni položaj

Potrbušni položaj označava položaj bolesnika u krevetu koji leži na trbuhu, glavom okrenutom u stranu i ekstremitetima privučenima uz tijelo. Dokazano je da ovaj položaj poboljšava izmjenu plinova, odnos ventilacije i perfuzije i oksigenaciju. Preporuka vezana uz potrbušni položaj je njegova primjena 12 – 16 sati dnevno u bolesnika s teškim oblikom ARDS – a. Preporučuje se, ako je to moguće, da bolesnici budu budni kada su u potrbušnom položaju [44].

#### 5.6.4. ECMO

ECMO je indiciran u onih bolesnika čija je hipoksemija refraktorna na klasične metode ventilacije, uključujući mehaničku ventilaciju. Istraživanja su dokazala da je pravovremeno stavljanje bolesnika na ECMO povezano s višom stopom preživljavanja [44].

#### 5.6.5. Antivirusni lijekovi

Remdesivir se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i ECMO – u s obzirom na provedena istraživanja koja su dokazala kako primjena nema ulogu u smanjenju smrtnosti. Njegova primjena indicirana je u bolesnika s blagim i umjerenim oblikom COVID – 19 koji imaju rizik za pogoršanje stanja. Još se uvijek razmatra primjena remdesivira u imunokompromitiranih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji ili ECMO – u te zahtjeva daljnja istraživanja [44].

Paxlovid® (nirmatrelvir/ ritonavir) također se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika s ARDS – om na mehaničkoj ventilaciji ili ECMO – u jer nema dokaza o smanjenju stope smrtnosti. Primjenjuje se u liječenju blagih i teških oblika COVID – 19 kako bi se spriječila progresija bolesti [44].

#### 5.6.6. Imunomodulacijski lijekovi

Od kortikosteroida, preporučuje se primjena deksamethason u liječenju ARDS – a. S primjenom se počinje nakon 7. dana bolesti, a preporučene dnevne doze su 6mg intravenozno

kroz 10 dana. Ako deksamethason nije dostupan, mogu se primjenjivati prednizon i metilprednizolon [44], [46].

Tocilizumab antagonist je interleukina 6 te se njegova primjena preporučuje između 8. i 15. dana bolesti kada postoji najveći rizik za razvoj citokinske oluje. Primjenjuje se intravenski jednokratno u dozi od 8 mg/ kg tjelesne mase, a najviše se može dati 800 mg. Osim tocilizumaba, može se koristiti i baricitinib, koji se primjenjuje kroz 14 dana u dozi od 4 mg dnevno. Oba antagonista interleukina 6 u liječenju ARDS – a primjenjuju se u kombinaciji s dexamethasonom, no važno je istaknuti da se ne smiju koristiti istovremeno [44], [46].

#### 5.6.7. Antikoagulantna terapija

Zbog povećanog rizika za nastanak plućne embolije uslijed mikrotromboze plućnih krvnih žila, važno je primjenjivati antikoagulantnu profilaksu. Primjenjuje se niskomolekularni heparin; enoksaparin u dozi od 0,4 – 0,6 ml s.c. dnevno i nadroparin 0,4 ml s.c. u bolesnika do 70 kg, a 0,6 ml s.c. u bolesnika s više od 70 kg. U bolesnika na ECMO – u primjenjuje se fondaparin 1.5 ml s.c. Učinak niskomolekularnog heparina poželjno je pratiti, a njegova koncentracija u krvi određuje se anti – Xa testom [44], [46].

#### 5.6.8. Upravljanje tekućinom

U liječenju COVID – ARDS – a preporučuje se konzervativna strategija upravljanja tekućinom, što ima za cilj održavanje adekvatne perfuzije tkiva i organa. Višak tekućine nakuplja se u plućima i pogoršava već nastali plućni edem. Ograničava se intravenska nadoknada tekućine te se primjenjuje samo u potrebnoj mjeri. U slučajevima hipotenzije, umjesto nadoknade volumena, primjenjuju se vazopresori za održavanje krvnog tlaka. Prati se unos i izlaz tekućine te se prema potrebi primjenjuju diuretici [44], [46].

#### 5.6.9. MATH+ protokol

MATH+ protokol razvila je skupina istraživača, liječnika pod nazivom Front – Line COVID – 19 Critical Care Alliance (FLCCC) s ciljem pronalaženja optimalne terapije u liječenju COVID – 19, a dosta se smjernica primjenjuje i u liječenju COVID – ARDS – a. Lijekovi izbora u ovom protokolu su metilprednizolon, askorbinska kiselina (vitamin C), tiamin (vitamin B1), heparin. „+“ označava ostalu suportivnu terapiju; spironolakton, vitamin D, dutasterid [47].

Tablica 5.6.9.1 Lijekovi u MATH+ protokolu

| LIJEK                    | INDIKACIJA                            | DOZIRANJE   | TRAJANJE  |
|--------------------------|---------------------------------------|---|---|
| metilprednizolon         | umjereno teška hipoksemija            | 80 mg intravenski bolusno, zatim infuzija 80 mg/ 240 ml fiziološke otopine; 10 ml/h, alternativno 40 mg dva puta dnevno | nakon skidanja s mehaničke ventilacije smanjiti dozu na 20 mg intravenski dva puta dnevno |
|                          | citokinska oluja                      | „pulsna“ doza 125 mg intravenski svakih 6 do 8 sati   | 3 dana, zatim smanjiti na 80 mg intravenski   |
| askorbinska kiselina     | potpora O <sub>2</sub> više od 4L/min | 1,5 do 3 g intravenski svakih 6 sati  | 7 dana  |
| tiamin                   | bolesnici u JIL – u                   | 200 mg intravenski dva puta dnevno  | 7 dana  |
| niskomolekularni heparin | bolesnici u JIL – u                   | 0,5 mg/ kg dva puta dnevno  | do otpusta iz JIL – a, tada modifikacija doze   |
| vitamin D                | bolesnici u JIL – u                   | 480 000 IU peroralno, 5. dan kontrola razine vitamina D, ako je < 20 ng/mL dati 90 000 IU po danu                       | do otpusta  |
| dutasterid               | svi bolesnici osim trudnica           | 2 mg peroralno prvi dan, dalje 1 mg dnevno  | do otpusta  |
| atorvastatin             | bolesnici u JIL – u                   | 80 mg peroralno   | do otpusta  |
| spironolakton            | svi bolesnici                         | 100 mg dva puta na dan  | 10 dana   |

[47]

## **6. Sestrinska skrb za bolesnika s COVID – ARDS – om**

Medicinska sestra ima uz liječnika značajnu ulogu u liječenju bolesnika s COVID – ARDS – om. Budući da takvi bolesnici zahtijevaju zbrinjavanje i liječenje u JIL – u, medicinska sestra treba biti educirana o radu u takvim uvjetima. Ona provodi zdravstvenu njegu bolesnika, mjeri i prati vitalne funkcije, primjenjuje terapiju, vadi krv i uzima uzorke za analizu. Kako se radi o zaraznoj bolesti, također mora biti educirana o mjerama zaštite [48].

### **6.1. Mjere zaštite kod bolesnika s COVID – 19**

Medicinska sestra, kao i ostalo osoblje, pri radu s COVID – 19 pozitivnim bolesnicima treba primjenjivati mjere zaštite kako bi spriječila širenje zaraze. Osim standardnih mjera zaštite, primjenjuju se i mjere kapljične i kontaktne izolacije. Ove mjere obuhvaćaju korištenje zaštitnog ogrtača, kape za glavu, zaštite za cipele, rukavica, kao i korištenje vizira, zaštitnih naočala te N95 i FFP2 ili FFP3 maske. Korištenje maske i vizira izuzetno je bitno prilikom izvođenja postupaka koji generiraju aerosol. Osim zaštitne opreme, bitno je osigurati i vreće za odlaganje infektivnog otpada i posteljnog rublja. Također je bitno provoditi 5 koraka za higijenu ruku; prije kontakta s bolesnikom, prije izvođenja aseptičnih postupaka, nakon rizika izlaganja tjelesnim tekućinama, nakon kontakta s bolesnikom te nakon kontakta s bolesnikovom okolinom. Pravilno pranje i dezinfekcija ruku može spriječiti širenje i prijenos infekcije [49].

### **6.2. Zdravstvena njega bolesnika na mehaničkoj ventilaciji**

Velika većina bolesnika s COVID – ARDS – om zahtijevaju mehaničku ventilaciju pa tako medicinska sestra koja im pruža skrb mora biti dobro educirana o samoj zdravstvenoj njezi, mjerama prevencije infekcija, postupcima s respiratorom i sl. Glavne sestrinske uloge u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji su aspiracija sekreta iz dišnih puteva, hemodinamski monitoring, prehrana, osobna higijena. Prvi korak u pružanju adekvatne zdravstvene njege je prikupljanje i analiza podataka te definiranje sestrinske dijagnoze. Nakon toga slijedi definiranje ciljeva i intervencija, provođenje intervencija te evaluacija [50].

#### **6.2.1. Aspiracija sekreta iz dišnih puteva**

Aspiracija sekreta iz dišnih puteva jedna je od temeljnih intervencija medicinske sestre pri bolesniku na mehaničkoj ventilaciji. Aspiracija podrazumijeva evakuaciju sekreta iz dišnih puteva kojeg bolesnik ne može samostalno iskašljati. Prije samog postupka aspiracije, bolesniku treba objasniti što će se raditi te kako će to utjecati na njega. Bolesnika se stavlja u povišeni položaj. Što se tiče potrebnog pribora, medicinska si sestra priprema aspiracijski kateter koji mora biti sterilan, sterilnu fiziološku otopinu te štrcaljku. Oblači pregaču, stavlja masku i sterilne rukavice. Prije izvođenja samog postupka, treba provjeriti ispravnost aspiratora. Postupak se

izvodi tako da se nakon provjere uključi aspirator, otvori i spoji sterilni kateter za aspiraciju, stavljaju se sterilne rukavice, kateter se namoči u sterilnu fiziološku otopinu kako bi lakše prolazio kroz tubus ili trahealnu kanilu te se uvede u bolesnikove dišne puteve. Aspiracija ne bi trebala trajati više od 10 sekundi zbog mogućnosti pada SpO<sub>2</sub> pa je zato vrlo bitno pratiti bolesnika. Prije, tijekom i nakon izvođenja aspiracije bitno je provesti higijenu ruku [51].

#### 6.2.2. Hemodinamski monitoring

Hemodinamski monitoring podrazumijeva kontinuirano praćenje vitalnih parametara kao što su krvni tlak, puls, SpO<sub>2</sub>, tjelesna temperatura, centralni venski i arterijski tlak. Bitno je da medicinska sestra poznaje referentne vrijednosti vitalnih parametara i odstupanje od istih kako bi mogla na vrijeme reagirati. [51].

#### 6.2.3. Prehrana bolesnika

Prehrana bolesnika na mehaničkoj ventilaciji može biti enteralna ili parenteralna. Enteralna prehrana odnosi se na unos hrane putem probavnog trakta, npr. putem nazogastrične sonde (NG sonde), a parenteralna putem krvožilnog pristupa – perifernog ili centralnog venskog (CVK) [51].

NG sonda omogućuje prehranu i hidraciju bolesnika koji privremeno ili trajno ne mogu konzumirati hranu na usta, a postavlja se kroz nos, prolazi kroz jednjak do želuca. Pribor potreban za postavljanje NG sonde je sonda odgovarajućih dimenzija, stetoskop, štrcaljka, pribor za zaštitu bolesnika, čaša s vodom, flaster za fiksaciju sonde, posuda za nečisto, špatula, lubrikant, rukavice, čep za sondu. Bolesniku se objasni što će se raditi te ga se postavi u povišeni položaj i zaštititi npr. papirnatim ubrusom. Nakon higijene ruku, stavljaju se rukavice, sonda se uzima iz pakiranja i određuje duljina tako da se vrh sonde stavi na vrh bolesnikovog nosa, povuče do ušne resice i označi te dalje od uške do završetka prsne kosti. Bolesniku se glava lagano zabaci prema unatrag, izabere se prohodnija nosnica, ovlaži sonda, uvede kružnim pokretima do prve označene duljine te se bolesniku ako može da gutljaj vode kako bi progutao. U trenutku njegovog gutanja, sonda se lagano uvede do druge označene duljine. Položaj sonde može se provjeriti na nekoliko načina, a jedan od njih je naglo uštrcavanje zraka u sondu i istovremeno slušanje stetoskopom u predjelu želuca. Ako je sonda u želucu, čuje se šum. Nakon toga sonda se fiksira na vrh nosa, pazeći da nosnice ne budu zatvorene. Na sondu je potrebno staviti čep kako želučani sadržaj ne bi izlazio. Metode hranjenja putem NG sonde su bolus metoda putem štrcaljke, tehnika enteralne pumpe i tehnika gravitacijskog sistema [52].

Parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika kod kojih je probavni sustav izvan funkcije, enteralni unos nije dostatan ili moguć. Otopine za parenteralnu prehranu sadržavaju

ugljikohidrate, aminokiseline, elektrolite, masti i vodu. Što se tiče vrsta parenteralne prehrane, postoji parcijalna i totalna parenteralna prehrana. Parcijalna se primjenjuje kao dopuna enteralnoj prehrani, a totalna podrazumijeva unos svih potrebnih nutrijenata putem krvnožilnog pristupa. Ovisno o stanju bolesnika i njegovog organizma, liječnik propisuje odgovarajuću vrstu prehrane. Enteralna se prehrana najčešće primjenjuje putem CVK te je jedna od indikacija za postavljanje istog. Medicinska sestra u JIL – u mora biti educirana o rukovanju CVK – om, kao i mogućim komplikacijama koje se mogu javiti. Manipulaciju s CVK izuzetno je bitno provoditi u aseptičnim uvjetima budući da postoji visok rizik za infekciju. Toaletu izlazišta CVK i prijetoj potrebno je raditi svakih 24 do 48 sati, a bitno je i pratiti izgled ubodnog mjesta [52].

#### 6.2.4. Osobna higijena

Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji su analgosedirani, što znači da sve postupke osobne higijene provodi medicinska sestra. Zdravstvena njega se provodi u krevetu. Vrlo je bitno provoditi redovitu i temeljitu zdravstvenu njegu, održavanje posteljnog rublja čistog i bez nabora, redovita promjena položaja bolesnika u krevetu, očuvanje integriteta kože, kao i provođenje higijene usne šupljine. Bolesnici provode 24 sata u krevetu i sklone su nastanku komplikacija dugotrajnog mirovanja; dekubitus, kontrakture, tromboza, respiratorne komplikacije. Usna šupljina kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji većinom je suha i sklona nastanku ragada pa tako predstavlja ulazno mjesto infekciji. Njega usne šupljine treba se provoditi redovito, koristeći set za njegu usne šupljine, koji sadržava štapiće za čišćenje, čiji je sastojak klorheksidin [52].

#### 6.2.5. Sestrinske dijagnoze

Medicinska sestra, odnosno prvostupnica sestrinstva, kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji mora definirati sestrinske dijagnoze u svrhu pružanja što adekvatnije zdravstvene njege [50].

##### 6.2.5.1. Visok rizik za oštećenje sluznice usne šupljine u/s mehaničkom ventilacijom

Cilj: Tijekom hospitalizacije neće doći do oštećenja sluznice usne šupljine [53].

Sestrinske intervencije:

- procjena stanja sluznice usne šupljine
- redovito provođenje njege usne šupljine
- održavanje usana vlažnima
- održavanje zubne proteze čistom

- osiguravanje adekvatnog unosa tekućine [53]

Evaluacija: Tijekom hospitalizacije nije došlo do oštećenja sluznice usne šupljine [53].

#### 6.2.5.2. Visok rizik za dekubitus u/s dugotrajnim mirovanjem

Cilj: Tijekom hospitalizacije integritet kože ostat će održan [54].

Sestrinske intervencije:

- procjena postojanja rizičnih čimbenika za nastanak dekubitusa korištenjem Braden skale
- svakodnevna procjena stanja kože
- mijenjanje položaja bolesnika u krevetu svakih 2 sata
- održavanje higijene kože
- korištenje antidekubitalnih pomagala [54]

Evaluacija: Tijekom hospitalizacije integritet kože ostao je održan [54].

#### 6.2.5.3. Neučinkovita izmjena plinova u/s ARDS – om

Cilj: Tijekom hospitalizacije pacijentova SpO<sub>2</sub> bit će referentnih vrijednosti [55].

Sestrinske intervencije:

- praćenje i procjena disanja
- praćenje acidobaznog statusa
- aspiracija sekreta iz dišnih puteva
- procjena stanja svijesti
- smještanje bolesnika u odgovarajući položaj [55].

Evaluacija: Tijekom hospitalizacije bolesnikova SpO<sub>2</sub> je referentnih vrijednosti [55].

### **6.3. Uzimanje uzoraka krvi**

Laboratorijski nalazi u bolesnika s COVID – ARDS – om od izuzetne su važnosti jer su pokazatelji trenutnog stanja i putem njih može se odrediti je li bolesnik u fazi poboljšanja ili pogoršanja [41].

#### 6.3.1. Uzimanje uzoraka venske krvi

U JIL – u, uzorci venske krvi mogu se uzimati venepunkcijom perifernih vena ili pak direktno iz CVK. Postupak venepunkcije nužno je raditi u aseptičnim uvjetima. Od pribora potrebna je igla za venepunkciju, poveska, iglodržać, epruvete, dezinficijens za kožu i sterilne gaze, flaster, rukavice, posuda za odlaganje oštrog otpada. Bolesniku se najprije objasni postupak



koji će se izvoditi, zatim se oslobodi željeno područje od odjeće, odradi higijena ruku, stavi poveska, odabere vena za venepunkciju, dezinficira ubodno mjesto prema protokolu, stave rukavice, punktira vena i napune epruvete, otpusti poveska i izvadi igla te se ubodno mjesto pritisne gazom, a igla odloži u posudu za oštri otpad. Bitno je pravilno označiti epruvete. Prilikom vađenja krvi iz CVK također je bitan aseptičan način rada. Krv se iz CVK vadi iz one linije na koju se ne primjenjuju lijekovi. Nakon što se pripremi potreban pribor i provede higijena ruku, iz CVK je potrebno izvući 5 – 10 ml krvi štrcaljkom prije samog uzimanja krvi za analizu i tek tada priključiti sistem s epruvetama. Po završetku vađenja krvi, linija CVK se ispiru s 10 ml fiziološke otopine. Epruvete se pravilno označe i transportiraju u laboratorij [51].

### 6.3.2. Uzimanje uzoraka arterijske krvi

Uzorkovanje arterijske krvi i procjena acidobaznog statusa nužna je za bolesnike na mehaničkoj ventilaciji kako bi se dobio uvid u respiratorni status, razinu O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub>, pH. Uzimanje uzoraka arterijske krvi radi liječnik, ali je i prvostupnica sestrinstva kompetentna za isto. Potreban pribor za vađenje arterijske krvi je set za vađenje arterijske krvi koji sadrži hepariniziranu štrcaljku i iglu, sterilnu gazu, rukavice, dezinficijens za kožu, kompresivni zavoj, flaster. Prije izvođenja postupka, bolesniku se objasni slijed događaja. Postupak se izvodi u aseptičnim uvjetima. Nakon smještanja bolesnika u odgovarajući položaj, odabire se mjesto punkcije. Najčešća mjesta punkcije su radijalna ili brahijalna arterija. Ubodno mjesto se dezinficira prema protokolu, stavljaju se rukavice te se punktira arterija pod kutem od 45 do 60 stupnjeva. Nakon uboda, štrcaljka se sama puni pulsacijama arterije te se mora napuniti 2 ml. Prilikom vađenja igle iz arterije bitno je brzo staviti kompresivni zavoj na ubodno mjesto kako ne bi došlo do krvarenja. Štrcaljka s krvi se pravilno označi te se unutar 30 minuta od vađenja mora napraviti analiza kako bi rezultati bili relevantni [51].

## 7. Zaključak

COVID – 19 pandemija bila je svjetski javnozdravstveni problem te je uzrokovala brojne probleme u različitim sektorima djelatnosti pa tako i u zdravstvu. U počecima pandemije nije se mnogo znalo o samom virusu, načinima širenja, liječenju i prevenciji. Uz brojne pokušaje suzbijanja širenja virusa, unatoč mjerama karantene, izolacije i cijepljenja, određeni broj populacije je obolio. Pojedine osobe razvile su tek blage simptome, dok se u nekih pojavio teški i kritični oblik bolesti. ARDS uzrokovan SARS – CoV – 2 postao je rastući problem tijekom COVID – 19 pandemije. Kako se virus širio na globalnoj razini, povećavao se i broj oboljelih i hospitaliziranih, ali i onih koji su razvili ARDS. COVID – ARDS razlikuje se od klasičnog ARDS – a prema mehanizmu nastanka, patofiziološkim obrascima i kliničkim manifestacijama. Liječenje COVID – ARDS – a u početku je predstavljalo velik izazov za liječnike, ali i drugo medicinsko osoblje širem svijeta zbog nepoznanica o patofiziološkim promjenama koje virus uzrokuje u ljudskom organizmu, kliničkim manifestacijama i odgovoru na terapiju. Kroz godine COVID – 19 pandemije zaključilo se kako je u liječenju COVID – ARDS – a, kao i klasičnog ARDS – a najbitnija primjena mehaničke ventilacije. Uz mehaničku ventilaciju, bitna je i medikamentozna terapija antivirusnim lijekovima, imunomodulatorima, niskomolekularnim heparinom. Pri liječenju bitno je pridržavati se propisanih smjernica. Postotak bolesnika s COVID – 19 koji su razvili ARDS je relativno visok stoga treba uložiti napore i u daljnja istraživanja i analize tog sindroma kako bi se pojavnost smanjila. Kontinuirana edukacija medicinskog osoblja; liječnika i medicinskih sestara o liječenju i zbrinjavanju bolesnika s COVID – ARDS – om je neophodna i od izrazite je važnosti budući da su takvi bolesnici životno ugroženi. Medicinska sestra, kao ravnopravni član tima, ima veliku ulogu u zbrinjavanju bolesnika. Ona planira i provodi zdravstvenu njegu, prati stanje bolesnika, primjenjuje terapiju, brine o prehrani i trebala bi biti kompetentna u prepoznavanju patoloških i životno ugrožavajućih stanja koja zahtijevaju trenutno zbrinjavanje. Osim samog liječenja i zbrinjavanja oboljelih, velik je naglasak na prevenciji, odnosno korištenju mjera osobne zaštite te primjeni mjera kapljične i kontaktne izolacije. COVID – 19 pandemija u proteklih je nekoliko godina uzrokovala brojne negativne promjene na globalnoj razini, ali je isto tako pridonijela razvoju nove tehnologije, sofisticiranih medicinskih uređaja, cjepiva, drugačijoj organizaciji zdravstva, školstva. Također je osvijestila društvo o važnosti korištenja mjera osobne zaštite, odgovornog ponašanja pri sumnji na određene bolesti, redovitih liječničkih pregleda te pravilnog uzimanja propisanih lijekova. Osvrćući se na godine pandemije, može se zaključiti da društvo u cjelini zapravo dobro funkcionira i spremno je prihvatiti određene promjene kako bi unaprijedili svoje zdravlje.

## 8. Literatura

- [1] L. Lukić: Current Understanding of Epidemiology and Clinical Manifestation of Coronavirus Disease 2019 (COVID – 19), *Infektološki glasnik*, br. 3, 2020., str. 107 – 112
- [2] <https://vaccination-info.europa.eu/hr/covid-19/cjepiva-protiv-covid-19> pristupljeno 10.9.2024.
- [3] <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab> pristupljeno 10.9.2024.
- [4] Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID – 19 – ljeto/jesen 2024. godine, Zagreb, 2024.
- [5] <https://www.worldometers.info/coronavirus/> pristupljeno 10.9.2024.
- [6] A. W. Azagev, Z. W. Beko, Y. M. Ferede, H. S. Mekonnen, H. K. Abate, C. K. Mekonnen: Global Prevalence of COVID – 19 – induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta – analysis, *Systematic Reviews*, br. 212, 2023.
- [6] P. Keros, M. Pećina, M. Ivančić – Košuta: Temelji anatomije čovjeka, Medicinska biblioteka, Zagreb, 1999.
- [7] P. Keros, I. Andreis, M. Gamulin: Anatomija i fiziologija, Školska knjiga, Zagreb, 1997.
- [8] D. Petrač i suradnici: Interna medicina, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- [9] M. Turkalj, D. Plavec, I. Crnković i suradnici: Plućna rehabilitacija, Medicinska naklada, Zagreb, 2023.
- [10] P. Palange, G. Rohde: Respiratory Medicine, The European Respiratory Society, Švicarska, 2019.
- [11] W. Beachey: Respiratory care: Anatomy and Physiology, Elsevier, Sjedinjene Američke Države, 2023.
- [12] M. Hasoksuz, S. Kilic, F. Sarac: Coronaviruses and SARS – CoV – 2, *Turkish Journal of Medical Sciences*, br. 9, 2020., str. 549 – 556
- [13] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z. L. Shi: Characteristics of SARS – CoV – 2 and COVID – 19, *Nature Reviews Microbiology*, br. 19, 2020., str. 141 – 154
- [14] M. B. Fišeković – Krečić, S. P. Stojanović – Ristić: SARS-CoV-2: Epidemiološke Karakteristike, Klinička Slika, Dijagnostika i Prevencija – Pregled Dosadašnjih Saznanja, *Srpski medicinski časopis Lekarske komore*, br. 2, 2021., str. 16 – 22
- [15] Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 10, 2023.

- [16] C. Li, Q. He, H. Qian, J. Liu: Overview of the patogenesis of COVID – 19 (Review), *Experimental and Therapeutics Medicine*, br. 3, 2021.
- [17] Y. Thang, L. Jiu, D. Zhang, Z. Xu, J. Ji, C. Wen: Cytokine Storm in COVID – 19: The Current Evidence and Treatment Strategies, *Frontiers in Immunology*, vol. 11, 2020.
- [18] K. Jeličić, I. C. Kurolt, A. Mehmedović, K. Višković, O. Đaković Rode: COVID-19 Microbiological and Radiological Diagnostics, *Infektološki glasnik*, br. 3, 2020., str. 97 – 106
- [19] Z. Zheng, Z. Yao, K. Wu, J. Zheng: The diagnosis of SARS-CoV2 pneumonia: A review of laboratory and radiological testing results, *Journal of medical virology*, br. 11, 2020., str. 2420 – 2428
- [20] N. J. Meyer, L. Gattinomi, C. S. Calfee: Acute respiratory distress syndrome, *The Lancet*, br. 10300, 2021., str. 622 – 637
- [21] M. A. Matthay, Y. Arabi, A. C. Arroliga, G. Bernard, A. D. Bersten, L. J. Brochard, C. S. Calfee, A. Combes, B. M. Daniel, N. D. Ferguson, M. N. Gong i drugi: A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, br. 1, 2023., str. 37 – 47
- [22] M. Bogdanović Dvorščak, T. Lupis, M. Adanić, J. Pavičić Šarić: Akutni respiracijski distresni sindrom i drugi respiracijski poremećaji u sepsi, *Acta Med Croatica*, br. 69, 2015., str. 167 – 175
- [23] G. M. Matuschak, A. J. Lechner: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment, *Missouri Medicine - The Journal of the Missouri State Medical Association*, br. 4, 2010., str. 252 – 258.
- [24] M. D. Siegel: Acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, patophysiology, patology, and etiology in adults, *UpToDate*, 2024.
- [25] L. Papazian, C. S. Calfee, D. Chiumello: Diagnostic workup for ARDS patients, *Intensive Care Med*, vol. 42, 2016., str. 674 – 685
- [26] N. Qadir, S. Sahetya, L. Munshi, C. Summers, D. Abrams, J. Beitler, G. Bellani, R. G. Brower, L. Burry, J. T. Chen, C. Hodgson, C. L. Hough, F. Lamontagne, L. Papazian, T. Pham, E. Rubin, M. Siuba, I. Telias, S. Patolia, D. Chaudhur, A. Walkey, B. Rochweg, E. Fan: An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline, *Americal Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, br. 1, 2023., str. 24 – 36
- [27] D. C. Shelledy, J. I. Peters: *Mechanical Ventilation*, Jones & Bartlett Learning, SAD, 2020.
- [28] H. Banavasi, P. Nguyen, H. Osman, A. O. Soubani: Management of ARDS – What Works and What Does Not, *The American Journal of the Medical Sciences*, br. 1, 2021., str. 13 – 23

- [29] J. C. Grotberg, D. Reynolds, B. D. Kraft: Management of severe acute respiratory distress syndrome: a primer, *BMC*, br. 27, 2023.
- [30] M. D. Siegel, R. Siemieniuk: Acute respiratory distress syndrome: Fluid management, pharmacotherapy, and supportive care in adults, *Up To Date*, 2024.
- [31] C. Nickson: ARDSNet Ventilation Strategy, *Life in the Fast Lane*, 2024.
- [32] G. Grasselli, C. S. Calfee, L. Camporota, D. Poole, M. B. P. Amato, M. Antonelli, Y. M. Arabi, F. Baroncelli, J. R. Beitler, G. Bellani, G. Bellinca, B. Blackwood, L. D. J. Bos, L. Brochard, D. Brodie, K. E. A. Burns, A. Combes, S. D'Arrigo, D. De Backer, A. Demoule, S. Einav, E. Fan, N. D. Ferguson, J. P. Frat, L. Gattinoni, C. Guérin, M. S. Herridge, C. Hodgson, C. L. Hough, S. Jaber, N. P. Juffermans, C. Karagiannidis, J. Kesecioglu, A. Kwizera, J. G. Lafey, J. Mancebo, M. A. Matthay, D. F. McAuley, A. Mercat, N. J. Meyer, M. Moss, L. Munshi, S. N. Myatra, M. Ng Gong, L. Papazian, B. K. Patel, M. Pellegrini, A. Perner, A. Pesenti, L. Piquilloud, H. Qiu, M. V. Ranieri, E. Riviello, A. S. Slutsky, R. D. Stapleton, C. Summers, T. B. Thompson, C. S. Valente Barbas, J. Villar, B. Ware, B. Weiss, F. G. Zampieri, E. Azoulay, M. Cecconi: ESCIM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies, *Intensive Care Med*, vol. 49, 2023., str. 727 – 759
- [33] F. Montenegro, L. Unigarro, G. Paredes, T. Moya, A. Romero, L. Torres, E. Ortiz-Prado: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review, *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. br. 2, 2020., str. 183–195
- [34] F. M. Beloncle: Is COVID – 19 different from other causes of acute respiratory distress syndrome?, *Journal of Intensive Medicine*, br. 3, 2023., str. 212 – 219
- [35] J. Selickman, C. S. Vrettou, S. D. M. Mentzelopoulos, J. J. Marini: COVID – 19 – Related ARDS: Key Mechanistic Features and Treatments, *Journal of Clinical Medicine*, br. 16, 2022., str. 4896
- [36] J. Zheng, J. Miao, R. Guo, J. Guo, Z. Fan, X. Kong, R. Gao, L. Yang: Mechanism of COVID – 19 Causing ARDS: Exploring the Possibility of Preventing and Treating SARS – CoV – 2, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 12, 2022.
- [37] D. L. Grieco, F. Bongiovanni, L. Chen: Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies, *Critical Care*, br. 529, 2020.
- [38] S. Lu, X. Huang, R. Liu, Y. Lan, Y. Lei, F. Zeng, X. Tang, H. He: Comparison of COVID – 19 Induced Respiratory Failure and Typical ARDS: Similarities and Differences, *Frontiers in Medicine*, vol. 9, 82977, 2022.
- [39] I. Krynytska, M. Marushchak, I. Birchenko, A. Dovgalyuk, O. Tokarsky: COVID - 19-associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a narrative review), *Iranian Journal of Microbiology*, br. 6, 2021., str. 737 – 747

- [40] M. Sreepadmanabh, A. Kumar Sahu, A. Chande: COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development, *Journal of Biosciences*, br. 148, 2020.
- [41] K. Thapa, N. Verma, T. Gurjeet Singh, A. Kaur Grewal, N. Kanojia, L. Rani: COVID-19-Associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Mechanistic insights on therapeutic intervention and emerging trends, *International Immunopharmacology*, vol. 101, dio A, 2021.
- [42] J. P. Frat, J. Coudroy, N. Marjanovic, A. W. Thille: High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure, *Annals of Translational Medicine*, br. 14, 2017.
- [43] A. M. Tsonas, M. Botta, A. S. Neto, J. Horn, F. Paulus, M. J. Schultz: Ventilation management in acute respiratory failure related to COVID-19 versus ARDS from another origin - a descriptive narrative review, *Expert Review of Respiratory Medicine*, br. 8, 2021., str. 1013 – 1023
- [44] National Institute of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, 2024.
- [45] J. Peršec, A. Šribar: Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID – 19, *Liječnički vjesnik*, br. 142, 2020. str. 89 – 92
- [46] S. Horie, B. McNicholas, E. Rezoagli: Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond, *Intensive Care Medicine*, vol. 46, 2020., str. 2265 – 2283
- [47] P. Kory, G. U. Meduri, J. Iglesias, J. Varon, F. A. Cadegiani, P. E. Marik: “MATH+” Multi-Modal Hospital Treatment Protocol for COVID-19 Infection: Clinical and Scientific Rationale, *Journal of Clinical Medicine Research*, br. 2, 2022., str. 53 – 72
- [48] K. Civka, T. Bošnjak, A. Friganović: Uloga medicinske sestre u liječenju kronično kritično oboljelih, *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, br. 56, 2021.
- [49] Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“: COVID – 19 Mjere zaštite pri radu s bolesnicima i primjena zaštitne opreme, 2020.
- [50] A. Štajduhar: Zdravstvena njega bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, *Završni rad*, Sveučilište Sjever, 2016.
- [51] Ž. Benceković, I. Benko, M. Bukvić, S. Kalauz, V. Konjevoda, M. Milić: Standardni operativni postupci u zdravstvenoj njezi, *Hrvatska komora medicinskih sestara*, Zagreb, 2022.
- [52] S. Šepec i suradnici: Standardizirani postupci u zdravstvenoj njezi, *Hrvatska komora medicinskih sestara*, Zagreb, 2010.
- [53] M. Kadović, D. A. Aldan, D. Babić, B. Kurtović, S. Piškorjanac, M. Vico: *Sestrinske dijagnoze II*, Hrvatska komora medicinskih sestara, Zagreb, 2013.

- [54] S. Šepec, B. Kurtović, T. Munko, M. Vico, D. A. Aldan, D. Babić, A. Turina: Sestrinske dijagnoze, Hrvatska komora medicinskih sestara, Zagreb, 2011.
- [55] D. A. Aldan, D. Babić, M. Kadović, B. Kurtović, S. Režić, C. Rotim, M. Vico: Sestrinske dijagnoze III, Hrvatska komora medicinskih sestara, Zagreb, 2015.

## **9. Popis tablica**

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Tablica 3.4.1.1 Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima .....</i>   | <i>9</i>  |
| <i>Tablica 3.6.1.1 Uključna medicinska stanja i/ili dob za primjenu nirmatrelvir/ritonavir i remdesivira u pacijenata s COVID-19 .....</i> | <i>13</i> |
| <i>Tablica 5.4.1.1 Usporedba klasičnog ARDS - a i COVID - ARDS - a.....</i>  | <i>26</i> |
| <i>Tablica 5.6.9.1 Lijekovi u MATH+ protokolu.....</i>   | <i>30</i> |





### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski/specijalistički 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, TIHANA NOVAK (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica ~~završnog/diplomskog/specijalističkog~~ (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Aktivni i pasivni sustes sindromi kao (upisati naslov) te da u ~~navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni~~ dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

TIHANA NOVAK  
TIHANA  
(vlastoručni potpis)

Sukladno članku 58., 59. i 61. Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti završne/diplomske/specijalističke radove sveučilišta su dužna objaviti u roku od 30 dana od dana obrane na nacionalnom repozitoriju odnosno repozitoriju visokog učilišta.

Sukladno članku 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.