

# Utjecaj kortikosteroidne terapije na post-Covdi intersticijsku upalu pluća

---

Hroh, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:326400>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Iva Hroh

UTJECAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA POST-COVID INTERSTICIJSKU BOLEST PLUĆA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Iva Hroh

UTJECAJ KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE NA POST-COVID INTERSTICIJSKU BOLEST PLUĆA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada:

doc.dr.sc. Igor Barković, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_

u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Goran Hauser, dr.med.

2. doc.dr.sc. Tamara Turk Wensveen, dr.med.

3. Izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

Rad sadrži 46 stranica, 18 slika, 0 tablica, 14 literaturnih navoda.

Posveta

*Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Igoru Barkoviću, dr. med. koji mi je pomogao u pisanju ovog rada i smjernicama koje su oblikovale mnoštvo prikupljenih informacija.*

*Zahvaljujem se svim prijateljima, kolegama i kolegicama, jer s dobrim društvom sve je lakše.*

*Zahvaljujem se roditeljima i bratu koji su svojom podrškom i poticajima svakodnevno navijali za mene. Njima posvećujem ovaj rad.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. KORONA VIRUS.....	1
1.2. POST-COVID-19/LONG-COVID-19 SINDROM.....	2
1.3. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU AKUTNE SARS-COV-2 INFEKCIJE.....	2
1.4. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU POST-COVID INTERSTICIJSKE UPALE PLUĆA.....	3
1.5. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA.....	6
1.6. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA - METODA IZBORA ZA PRAĆENJE UPALE PLUĆA UZROKOVANE COVID-19.....	7
2. SVRHA RADA.....	9
3. MATERIJALI I METODE.....	10
3.1. ISPITIVANE SKUPINE.....	10
3.2. ISPITIVANE VARIJABLE.....	10
3.3. STATISTIČKA ANALIZA.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1. KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA U AKUTNOJ FAZI I POST-COVID-U.....	12
4.2. HOSPITALIZACIJA I ISHODI LIJEČENJA PACIJENATA KOJI SU PREBOJELI COVID- 19.....	21
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČAK.....	33
7. SAŽETAK.....	35
8. SUMMARY.....	36
9. LITERATURA.....	37
10. ŽIVOTOPIS.....	40

## POPIS SKRAĆENICA

SARS-CoV-2 – *eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan korona virusom 2

COVID-19 – *eng. Coronavirus disease 2019.*; korona virus bolest 2019.

post-Covid – *eng. post Coronavirus disease*; simptomi i promijene na tijelu koji ostaju prisutni nakon 12 tjedna od početka infekcije korona virusom 2

ARDS – *eng. acute respiratory distress syndrome*; životno ugrožavajuće stanje gdje pluća ne mogu pružiti dovoljnu oksigenaciju tijelu

CT – kompjuterizirana tomografija

HRCT – *eng. high-resolution computed tomography*; kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

DLCO – *eng. diffusing capacity for carbon monoxide*; difuzijski kapacitet ugljičnog monoksida

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

## 1. UVOD

### 1.1. KORONA VIRUS

Novi korona virus, SARS-CoV-2, je od prosinca 2019.godine počeo harati planetom. Otkriven je u Kini, a vjeruje se da je nastao tako što je došlo do prijenosa virusa sa životinje na čovjeka na kineskoj tržnici. Širi se kapljičnim putem i putem bliskog kontakta, a uzrokuje bolest pod nazivom COVID-19 (1). Uobičajeno vremensko razdoblje inkubacije iznosi pet dana, a 95% pacijenata dobije simptome unutar 12.5 dana (2). Bolest se prezentira s različitim kliničkim slikama – asimptomatski nositelji, s povišenom tjelesnom temperaturom, kašljem i mialgijom, a teške oblike prati teška respiratorna insuficijencija i teška upala pluća s multiorganskim zatajenjem. Potvrda zaraze se dokazuje testom reverzna transkriptaza PCR. Liječenje ove bolesti je potpuno, a po potrebi se koristi i mehanička ventilacija (1). Laboratorijske pretrage u slučaju infekcije SARS-CoV-2 su karakteristične: leukopenija, limfopenija, trombocitopenija, povećanje razine laktat dehidrogenaze, jetrenih enzima te D-dimera. Naspram tome, prokalcitonin ostaje unutar referentnih vrijednosti. Pacijenti koji su bili u jedinicama intenzivnog liječenja imali su povišene proinflammatorne citokine te su imali teži oblik upale pluća i intersticijske bolesti pluća, za razliku od onih koji nisu bili u jedinicama intenzivnog liječenja. Rađena su usporedna ispitivanja stanica koje su zaražene korona virusom 2 i MERS-om te se je zaključilo da prilikom infekcije povećavaju razine skoro istih proupalnih citokina. Na temelju tog rada može se pokušati predvidjeti kakve će posljedice kroz nekoliko godina ostaviti SARS-CoV-2 ostaviti na osobe koje su bile zaražene korona virusom 2 (2).



## 1.2. POST-COVID-19/LONG-COVID-19 SINDROM

Zbog velikog broja zaraženih osoba počelo je biti očito da nakon akutne faze COVID-19 bolesti ostaju posljedice koje zahvaćaju cijelo tijelo. Svi simptomi i promijene na tijelu koji ostaju prisutni nakon 12 tjedna od početka infekcije spadaju u post-Covid-19. U istraživanjima su dokazali da je vrlo velik postotak pacijenata zahvaćen ovim sindromom, ali češće zahvaća ženski spol u odnosu na muški. Najčešći simptomi post-Covid-19 sindroma su: omaglice, teže podnošenje fizičke aktivnosti u odnosu na razdoblje prije bolesti, otežano hodanje, bol u mišićima i dispneja. Osim navedenog, zamijetilo se da ponekad dolazi i do intersticijske bolesti pluća koja je praćena kroničnim otežanim disanjem te lošijom kvalitetom života (3). Long-Covid-19 sindrom se koristi za opisivanje znakova i simptoma koji se nastave ili se i dalje razvijaju nakon akutne COVID-19 (4).

## 1.3. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU AKUTNE SARS-COV-2 INFEKCIJE

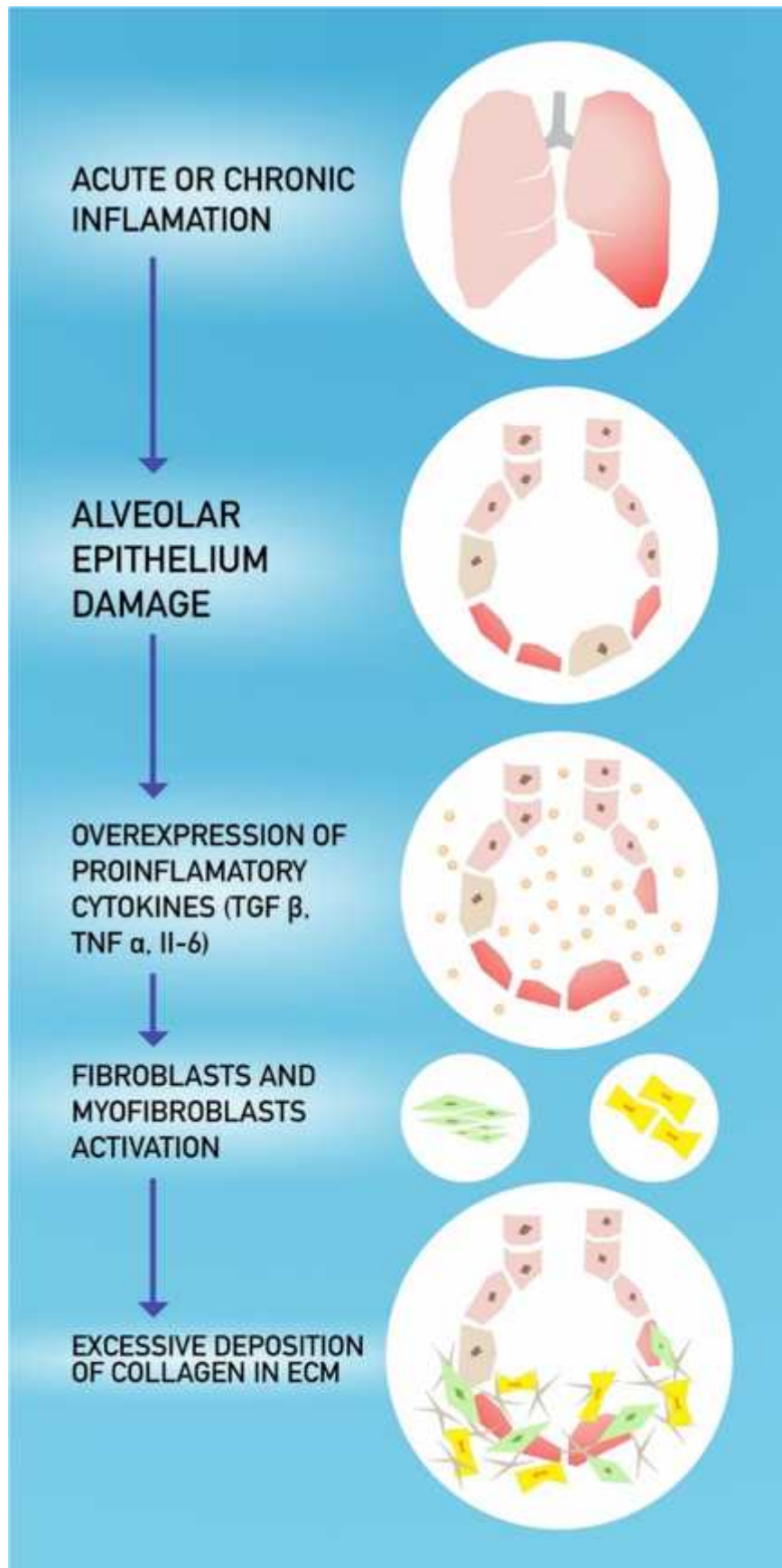
Nedovoljno istražena bolest COVID-19 u početku pandemije je zahtijevala eksperimentiranje s načinom liječenja i primjenom lijekova. Postalo je poznato da najveću štetu na plućima uzrokuje upravo upalni odgovor vlastitog tijela, a zbog toga su kortikosteroidi bili kao jedni od mogućih izbora liječenja. Oni djeluju protuupalno i imunosupresivno tako što putem nuklearnog faktora Kappa B (NF- $\kappa$ B) suprimiraju proizvodnju proinflammatoryh medijatora kao što su citokini i prostaglandini (5). Dalje kroz istraživanja se proučavalo kolike doze i u kojem stadiju su dovoljne za liječenje i smanjivanje smrtnosti od COVID-19 bolesti. Dokazalo se da kortikosteroidi daju najbolje rezultate kada se primjene na sedmi dan bolesti ili nakon, u tim slučajevima smanjuju progresiju hipoksije i smanjuju smrtnost (6). Također, dokazano je da terapija kortikosteroidima smanjuje smrtnost osoba koje su na respiratoru. Između

deksametazona i metilprednizolona bolji se pokazao metilprednizolon kada se uspoređivala stopa smrtnosti kod pacijenata koji su primali ova dva lijeka (7). Doze veće od 40 mg metilprednizolona su povezane s povećanom smrtnošću, ali sa smanjenim rizikom od intrahospitalnih infekcija, akutnom bubrežnom bolešću koja zahtijeva hemodijalizu i primjenu mehaničke ventilacije (8).

#### 1.4. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU POST-COVID INTERSTICIJSKE UPALE PLUĆA

Jedno od glavnih obilježja COVID-19 je intersticijska upala pluća. Primijetilo se da čak i nakon 12 tjedna od zaraze korona virusom 2 simptomi zaostaju te se radiološki nalaz polako mijenja, a pojava se naziva post-Covid sindrom. Intersticijska bolest pluća u ovom razdoblju je češće zahvaćala muškarce (9). Pojam intersticijska bolest pluća se poistovjećuje s pojmovima organizacijska pneumonija i fibrozi slične promjene na plućima. U post-Covid sindromu taj pojam se odnosi na promijene u plućnom parenhimu, a prisutna je u 10% pacijenata devet mjeseci nakon preboljenja COVID-19. Starije osobe te osobe koje ima od prije poznate bolesti imaju veći rizik za nastanak post-Covid intersticijske bolesti pluća. U dodatnim istraživanjima postotak fibrozi sličnih promjena na plućima izazvane COVID-19 bolešću raste i do 30% (10). Prilikom post-Covid intersticijske bolesti pluća dolazi do neregularnog otpuštanja metaloproteaza iz matriksa i nekontrolirane fibroproliferacije, a upravo ovi procesi oštećuju epitel i endotel unutar pluća. Kronična imunološka reakcija je podloga fibrozi sličnih promjena na plućima te upravo ona dovodi do oštećenja epitela i aktivacije fibroblasta koji stvaraju ožiljkasto tkivo na plućima. Stvoreno ožiljkasto tkivo zamjenjuje funkcionalno tkivo pluća, a smanjena alevolarna funkcija dovodi do smanjene difuzije kisika u krv. Kod starijih ljudi postoji mogućnost da virusna infekcija dodatno pospješuje od prije prisutnu fibrozu te se

time može objasniti tvrdnja kako su stariji ljudi podložniji ovoj komplikaciji COVID-19. Simptomi i znakovi intersticijske bolesti pluća su: suhi kašalj, dispneja, ponekad gubitak na težini i lošija kvaliteta život što dovodi do propadanja osobe ne samo na fizičkoj nego i psihičkoj razini (2).



Slika 1: Nastanak fibroze pluća (2)

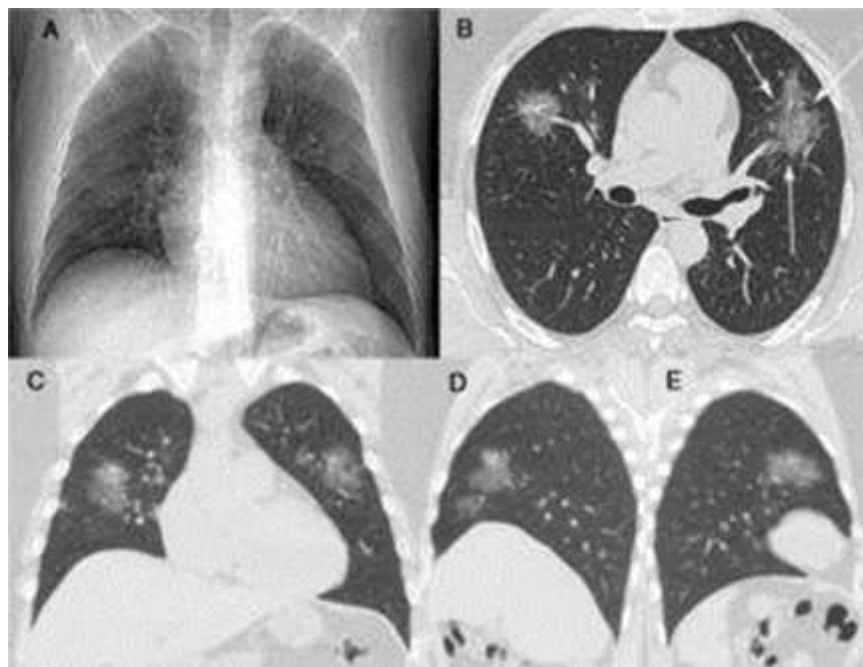
Dosadašnje liječenje nekih intersticijskih bolesti pluća se temeljilo na primjeni kortikosteroida kako bi se smanjio upalni odgovor organizma te tako spriječilo dodatno oštećenje tkiva. . Istraživanje pod nazivom "Perzistentna Post-COVID-19 intersticijska bolest pluća. . Obzervacijsko istraživanje kotikosteroidnog liječenja" je istraživalo utjecaj terapije prednizolonom na post-Covid intersticijsku bolesti pluća. Pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju su bili oni koji 6 tjedana nakon hospitalizacije nisu imali poboljšanje u nalazu CT-a te su i dalje imali funkcionalne i fizičke poteškoće. Liječenje prednizolonom je trajalo tri tjedna, a nakon provedene terapije nalaz CT-a i plućne funkcije se povećao te su pacijenti prijavili lakše podnošenje napora. Važno je naglasiti da se zbog vrste istraživanje ne može razlučiti je li poboljšanju kliničke slike i simptoma pridonijelo liječenje kortikosteroidima ili je u pitanju sporo cijeljenje pluća nakon upale. S druge strane, neka istraživanja potiču korištenje kortikosteroidne terapije i do 6 mjeseci nakon preboljenja upale pluća prouzročene COVID-19 što otvara prostor za daljnja istraživanja i praćenje pacijenata (9).

#### 1.5. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA

Kortikosteroidi imaju nuspojave ovisne o dozi i dužini primjene. Kratkotrajna uporaba kortikosteroida karakterizirana je najčešće s lakšim nuspojavama kao što su: promijene na koži, disbalans elektrolita, hipertenzija, hiperlipidemija i poremećajima hematopoeze. S druge strane, dugotrajan uporaba kortikosteroida je povezana s ozbiljnijim nuspojavama: osteoporozna, aseptička nekroza zglobova, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, pankreatitis, supresija rasta, moguće kongenitalne malformacije, pretilost centralnog tipa, katarakta, glaukom i oslabljen imunološki sustav (11).

## 1.6. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA - METODA IZBORA ZA PRAĆENJE UPALE PLUĆA UZROKOVANE COVID-19

Postoji vrlo velika sličnost u slikovnom prikazu upale pluća uzrokovane drugim virusima i korona virusom 2. CT se pokazao kao najbolja metoda za prikaz lezija u plućima prilikom oboljenja od COVID-19 jer su se njime mogli prikazati detalji koji nisu vidljivi na rendgenu. U istraživanju je dokazano da tijekom akutne upale pluća u 30.2% pacijenata je bio zahvaćen samo jedan režanj, a u 44.4% pacijenata bili su zahvaćeni svi režnjevi. Dokazalo se je da u 85.7% slučajeva na HRCT-u se prikazuju promijene koje se opisuju kao „mliječno staklo“ (*eng. ground glass*), a u ostalim slučajevima su se pronalazile konsolidacije tkiva (12).



Slika 2: usporedba RTG prikaza pluća u akutnoj upali pluća uzrokovanoj COVID-19 i CT-a

A) uredan PA radiogram pluća, B) C) D) i E) prikazuju slike CT-a pluća u različitim presjecima na kojima se mogu vidjeti promijene tipa „mliječnog stakla“, B) strelicama su označena zadebljanja interlobularnih i intralobularnih septi (13)

Promijene na plućima su najčešće zahvaćale središnje i vanjske zone pluća te su bile vrlo dinamične. Na mjestima na kojima se vidjela karakteristična promjena za akutnu fazu COVID-19 upale pluća („mliječno staklo“) često su nastajale fibrozne pruge u toku faze oporavka (12).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je retrospektivna analiza ishoda liječenja pacijenata koji su preboljeli COVID-19 te su se nakon preboljenja kontrolirali na Zavodu za pulmologiju kliničkog bolničkog centra Rijeka. Primarna svrha ovog rada je usporediti ishode liječenja koji koreliraju s intersticijskom bolesti pluća kod osoba koje su primale kortikosteroide u akutnoj fazi, akutnoj i post-Covid fazi, post-Covid fazi bolesti te one koje nisu primale kortikosteroide tijekom COVID-19 bolesti. Sekundarna svrha ovog rada je usporedba ishoda liječenja koji koreliraju s intersticijskom bolesti pluća kod osoba koje su tijekom akutne faze bolesti bile hospitalizirane u jedinicama intenzivnog liječenja, osoba koje su bile hospitalizirane, ali ne u jedinicama intenzivnog liječenja te osoba koje su tijekom akutne faze bile izvanbolnički pacijenti. Promatrano razdoblje je od 1. Siječnja 2020. do 31. ožujka 2022. godine. Naša hipoteza je da osobe koje su tijekom post-Covid faze bolesti bili liječeni kortikosteroidima i one koje su bile liječene u izvanbolničkim uvjetima imaju bolji ishod liječenja od ostalih grupa. Pacijenti su slučajnim odabirom bili izabrani za istraživanje u svrhu ovog rada.



### 3. MATERIJALI I METODE

Učinila se retrospektivna studija u razdoblju od 2020. do 2022. godine na Zavodu za pulmologiju kliničkog bolničkog centra u Rijeci. Od 2019. godine zbog SARS-CoV-2 došlo je do velikog broja oboljelih te su liječeni na različite načine. U našu studiju ulaza osobe koje su došle na barem jednu kontrolu nakon preboljenja COVID-19 i imaju kontroli CT-a, a izabrali smo ih nasumičnim odabirom.

#### 3.1. ISPITIVANE SKUPINE

Našu grupu ispitanika od 73 osobe smo podijelili dva puta. Prva podjela se odnosi na razdoblje kada su im se u terapiji COVID-19 primjenjivali kortikosteroidi te ovdje postoje četiri skupine: samo u akutnoj, u akutnoj i post-Covid, samo u post-Covid fazi bolesti i osobe koje u opće nisu primale kortikosteroide. Druga podjela se odnosi na mjesto hospitalizacije te ovdje postoje tri skupine: hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja, hospitalizirani, ali ne u jedinici intenzivnog liječenja te oni koji u opće nisu bili hospitalizirani.

#### 3.2. ISPITIVANE VARIJABLE

Ishode liječenja pratili smo kroz DLCO (eng. *diffusing capacity for carbon monoxide*), subjektivni osjećaj i slikovne pretrage – CT. Prva varijabla koju smo ispitali je bila DLCO, difuzijski kapacitet ugljikovog monoksida. Ova varijabla pokazuje mogućnost sposobnosti pluća da provode kisik iz udahnutog zraka u eritrocite. Smanjene vrijednosti DLCO-a očekujemo kod osoba koje su imale teže upale pluća i teži oblik COVID-19 jer dolazi do zadebljanja alveokapilarne membrane (14). Vrijednosti iznad 70% smatrali smo

normalnim, od 69% do 60% blago smanjenim DLCO, od 59% do 40% umjereno smanjenim DLCO te sve manje od 40% izrazito smanjenim DLCO.

Druga varijabla je bilo njihov subjektivni osjećaj, prilikom dolaska na kontrolu pacijenti su bili zamoljeni da opišu kako se osjećaju sada te da to usporede s onim kako su se osjećali prije zaraze SARS-CoV-2 i odgovore smo svrstali u sljedeće skupine – nema promjene (kao za vrijeme akutne faze COVID-19), osjećaju značajnu dispneju, osjećaju se značajno bolje nego za vrijeme COVID-19 ili se osjećaju jednako kao i prije bolesti COVID-19.

Treća varijabla je bila slikovna pretraga CT-a kako bismo mogli vidjeti postoji li dinamika promjena i nekoliko mjeseci nakon preboljenja COVID-19. Kontrolne CT-ove ocjenjivali smo ocjenama od 1 do 4: 1 – nema promjene u odnosu na CT učinjen za vrijeme akutne faze, 2 – slaba regresija promjena u odnosu na CT učinjen za vrijeme akutne faze, 3 – dobra, ali nepotpuna regresija u odnosu na CT učinjen za vrijeme akutne faze i 4 - potpuna regresija promjena na CT-u. Ocjena 1 je bila dodijeljena u slučaju da nema nikakve promjene na CT u odnosu na CT rađen za vrijeme akutne faze bolesti. Ocjena 2 bila je dodijeljena u slučaju da su se na CT našli konsolidati ili fibrozi slične promjene. Ocjena 3 je bila dodijeljena u slučaju da se na CT-u uočavaju noduli ili promjene kao mliječno staklo koje su zahvaćale manji dio pluća. Isključni kriteriji su bili: prethodno poznate promjene na plućima, smrt za vrijeme akutne ili post-Covid faze i nedolazak na kontrolne preglede. Sve varijable koreliraju s intersticijskom bolesti pluća.

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza je učinjena u računalnom programu Microsoft Excel. Usporedba vrijednosti učinjena je vizualno pomoću grafova.

#### 4. REZULTATI

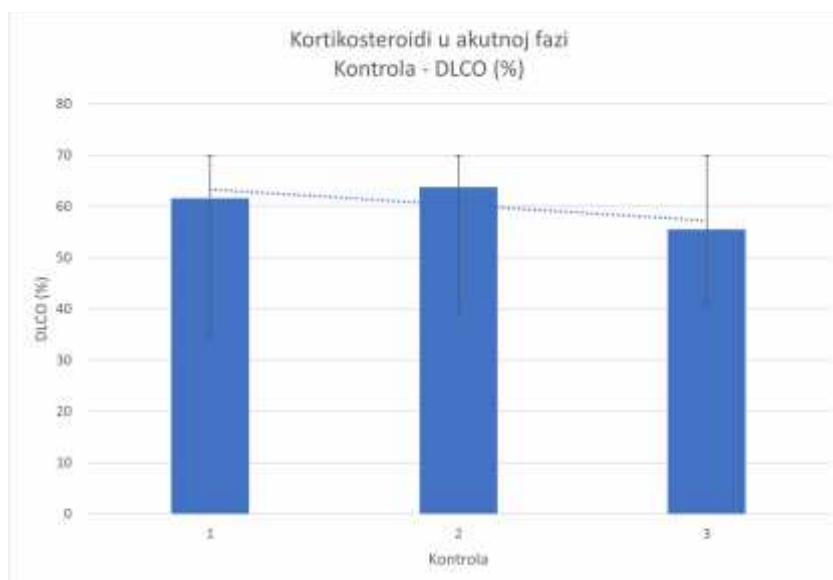
U promatranom razdoblju od 1. Siječnja 2020. do 31. ožujka 2022. godine promatrali smo osobe koje su preboljele COVID-19 te su bile upućene na kontrolne preglede na Zavod za pulmologiju kliničkog bolničkog centra Rijeka. Osobe koje su promatrane su imale najmanje jedan kontrolni pregled s ili bez DLCO-a te kontrolni CT. U istraživanju je ukupno 73 ljudi kojima smo tumačili ishode liječenja ovisno o upotrebi kortikosteroidne terapije i hospitalizaciji. Prvi kontrolni pregled za DLCO je bio nakon prosječno 3,4 mjeseca od početka simptoma, a raspon za njega je iznosio od 1 do 11 mjeseci. Drugi kontrolni pregled za DLCO je bio nakon prosječno 5,3 mjeseca s rasponom od 2 do 16 mjeseci. Treći kontrolni pregled za DLCO je bio nakon 7,1 mjesec s rasponom od 3 do 11 mjeseci. Prvi kontrolni pregled na kojem se ispitivalo subjektivno osjećanje nakon bolesti je bio 2,7 mjeseci od početka simptoma COVID-19 u rasponu od 1 do 10 mjeseci. Drugi kontrolni pregled vezan za subjektivno osjećanje nakon bolesti je bio nakon 5,4 mjeseca od početka simptoma u rasponu od 2 do 19 mjeseci. Treći kontrolni pregled vezan uz subjektivno osjećanje nakon bolesti se odvio 7,1 mjesec nakon početka simptoma s rasponom od 4 do 9,5 mjeseci. Bitno je naglasiti da pacijenti nisu dolazi na naknadne kontrolne preglede i tijekom jednog razdoblja aparat za mjerenje DLCO-a je bio u kvaru pa je statistička analiza bila značajno otežana. Prosječno je prošlo 6,4 mjeseca od početka simptoma do kontrolnog CT-a, a raspon između najranijeg i najkasnije obavljenog kontrolnog CT-a je iznosio od 2 do 11 mjeseci.

##### 4.1. KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA U AKUTNOJ FAZI I POST-COVID-U

Zbog neutvrđenog protokola koji bi se koristio za liječenje akutne COVID-19 bolesti i post-Covid razdoblja, pacijentima su se kortikosteroidi primjenjivali u različitim fazama.

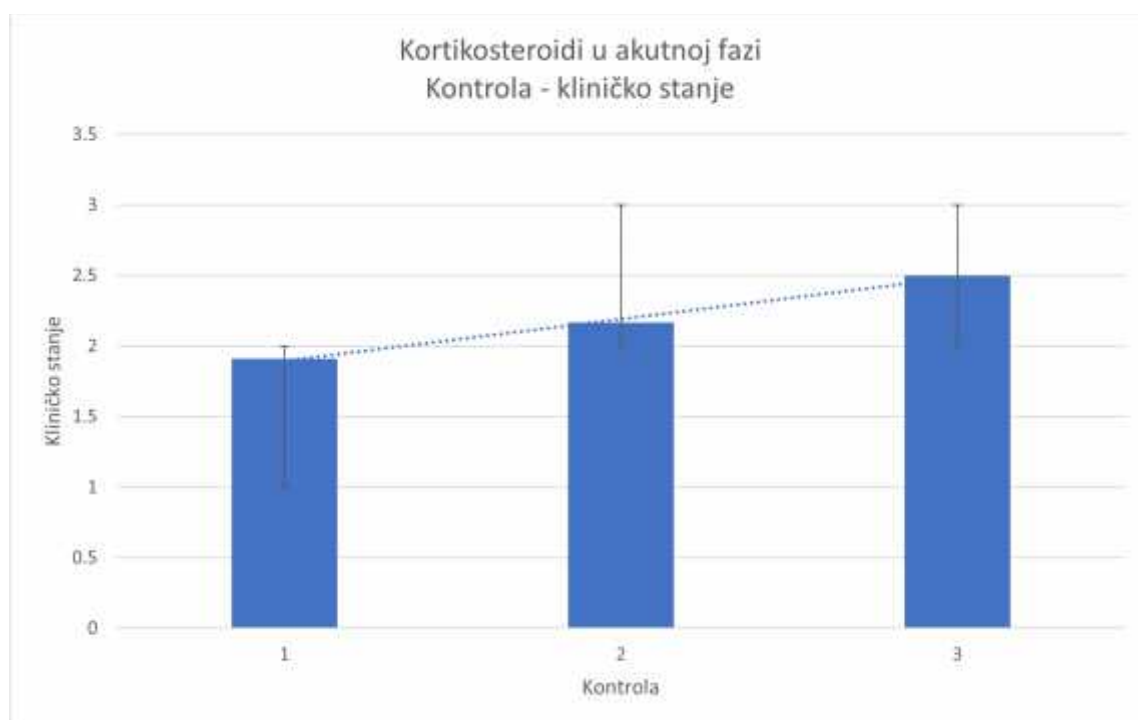
Zbog toga, promatrane pacijente smo podijelili na četiri skupine: pacijenti koji su primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi, pacijenti koji su primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi i post-Covidu, pacijenti koji su primali kortikosteroide u post-Covidu i pacijenti koji u opće nisu primali kortikosteroidnu terapiju.

Broj pacijenata koji su tijekom akutne faze COVID-19 primali kortikosteroidnu terapiju iznosi 11. Na prvoj kontroli DLCO-a je sudjelovalo 5 osoba i imali su prosječno 61,6% DLCO-a. Na drugoj kontroli je također sudjelovalo 5 osoba i imali su prosječno 63,8% DLCO-a, a na trećoj 55,5% DLCO-a. Iako se u periodu između prve i druge kontrole vidi poboljšanje u difuzijskom kapacitetu, na trećoj kontroli dolazi do pada. Ovaj pad na trećoj kontroli pripisujemo nedovoljnom broju pacijenata u ovoj grupi koji su obavili analizu DLCO-a, a to je 2 pacijenta od ukupno 11, odnosno 5 koji su prethodno došli na kontrolne preglede. Važno uzeti u obzir i kvar aparata za mjerenje DLCO-a zbog kojeg nismo mogli prikupiti potrebne podatke. Dobiveni podatci prikazani su na slici 3.



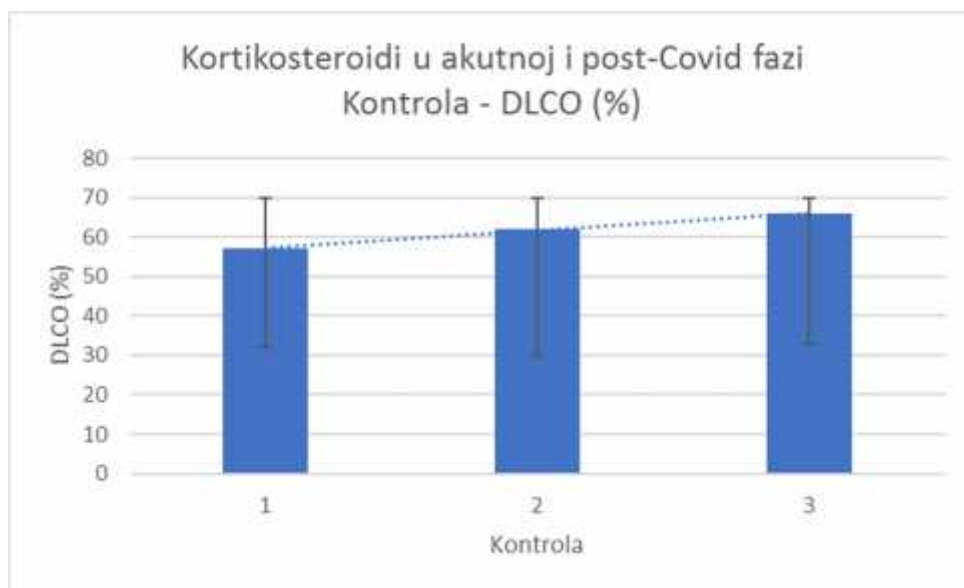
Slika 3: prikaz promijene DLCO-a kod pacijenata koji su primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi COVID-19

Pacijenti koji su tijekom akutne faze COVID-19 primali kortikosteroidnu terapiju, njih 11, naveli su osjetno poboljšanje na prvoj kontroli osjećali su se bolje nego za vrijeme bolesti te je prosjek odgovora bio 1,9. Drugoj kontroli pristupilo je 6 pacijenata te su se osjećali još bolje, a prosjek njihovih odgovora je bio 2,2. Nadalje, trećoj kontroli je pristupilo samo 2 pacijenta te je kontrola donijela još veće poboljšanje te je prosjek njihovih odgovora bio 2,5. Usporedbom svih triju kontrola vidimo poboljšanje subjektivnog stanja iz kontrole u kontrolu te je potrebno daljnje praćenje pacijenata kako bi se vidjelo kada bi se počeli osjećati kao i prije bolesti. Dobiveni podatci prikazani su na slici 4. Pretpostavka je da bolesnici koji su se osjećali značajno bolje nisu dolazili na daljnje kontrole.



Slika 4: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji u primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi COVID-19 0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

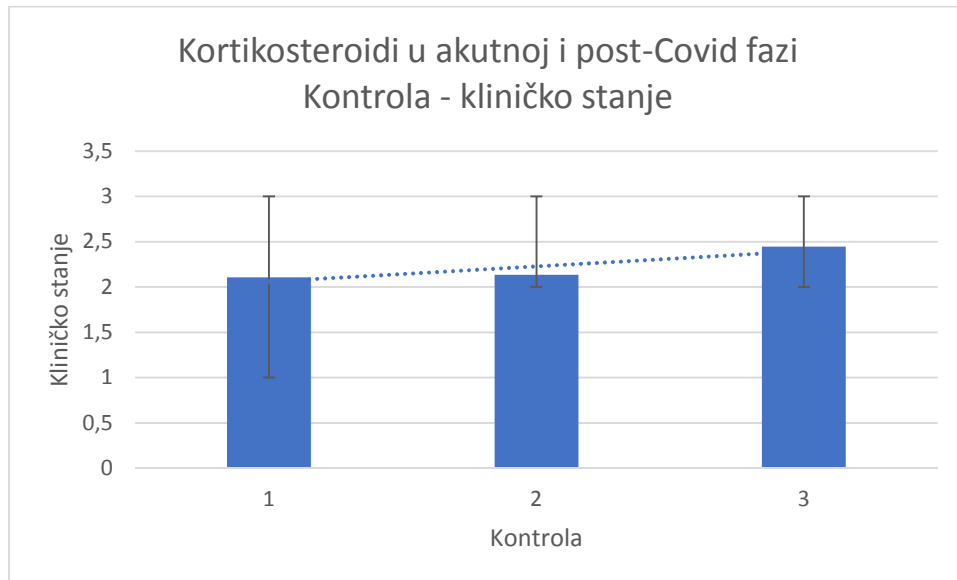
Broj pacijenata koji su tijekom akutne faze i u post-Covid razdoblju primali kortikosteroidnu terapiju iznosi 39. Prvoj kontroli DLCO-a pristupilo je 33 pacijenata te je prosjek njihovih rezultata iznosio 57% DLCO-a. Drugoj kontroli pristupilo je 22 pacijenata, a prosjek njihovih rezultata je iznosio 62% DLCO-a. Trećoj kontroli je pristupilo 15 pacijenata, a njihov prosječni rezultat DLCO-a je iznosio 66%. Može se zamijetiti da u ovoj skupini ispitanika prosječan rezultat DLCO-a s vremenom raste i polako se vraća u normalu (>70%). Dobiveni podatci prikazani su na slici 5.



Slika 5: prikaz promijene DLCO-a kod pacijenata koji su primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj i post-Covid fazi

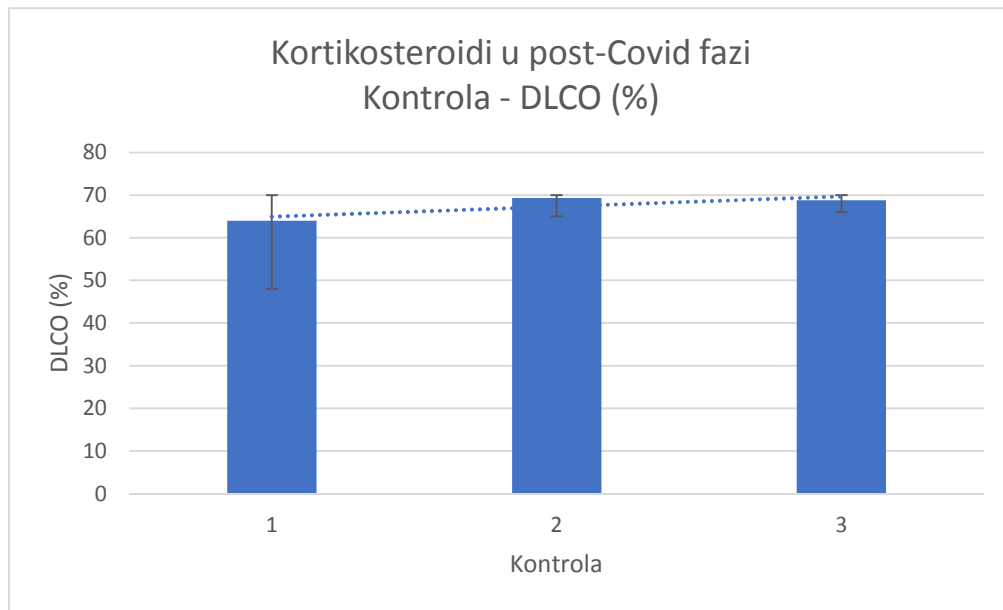
Od 39 pacijenata koji su tijekom akutne i post-Covid faze primali kortikosteroidnu terapiju na prvu kontrolu je došlo svih 39 te su se subjektivno osjećali bolje nego za vrijeme bolesti, a dobiveno prosječno subjektivno stanje iznosi 2,12. Na drugu kontrolu došao je 31 pacijent, a njihovo prosječno subjektivno stanje iznosi 2,13. Na zadnju, treću kontrolu je došlo 18 pacijenata, 2,14 iznosi njihovo prosječno subjektivno stanje. Ovdje zamjećujemo vrlo polagano popravljavanje subjektivnog osjećaja poboljšanja, ali svakako

treba uzeti u obzir i da nisu svi pacijenti došli na kontrolne preglede. Dobiveni podatci prikazani su na slici 6.



Slika 6: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji u primali kortikosteroidnu terapiju u akutnoj i post-Covid fazi (0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

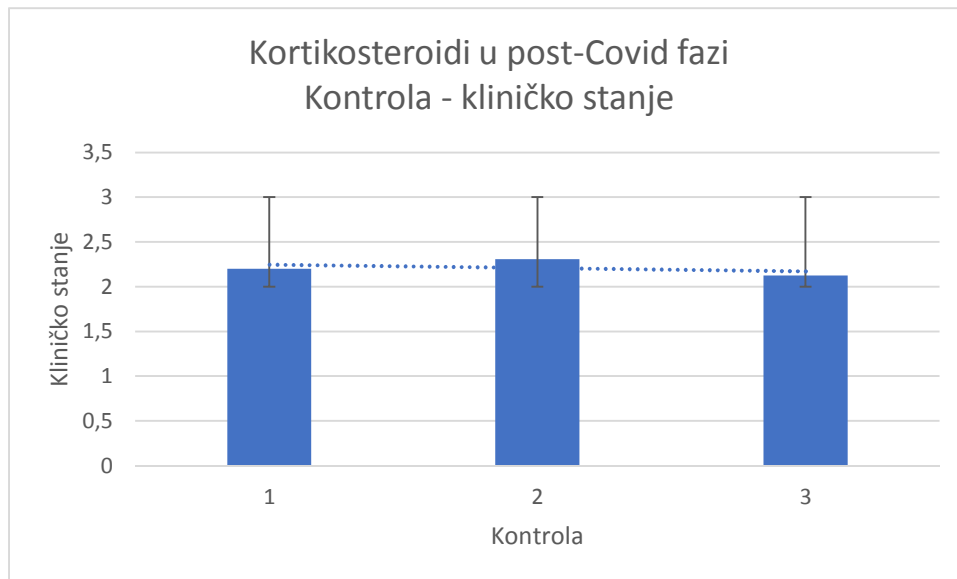
Kortikosteroidnu terapiju u post-Covid fazi je primalo 15 pacijenata. Na prvu kontrolu DLCO-1 je došlo 14 pacijenata, a njihov prosječni rezultat je iznosio 64%. Drugoj kontroli je pristupilo 9 pacijenata te je njihov prosječni rezultat DLCO-a iznosio 69%. Trećoj kontroli je pristupilo 4 pacijenta i njihov prosječni rezultat DLCO-a je iznosio 68%. Može se zamijetiti kako se DLCO s vremenom povećava i već se tijekom druge i treće kontrole vraća na skoro normalne razine (>70%). Dobiveni podatci prikazani su na slici 7.



Slika 7: prikaz promijene DLCO-a kod pacijenata koji su primali kortikosteroidnu terapiju post-Covid fazi

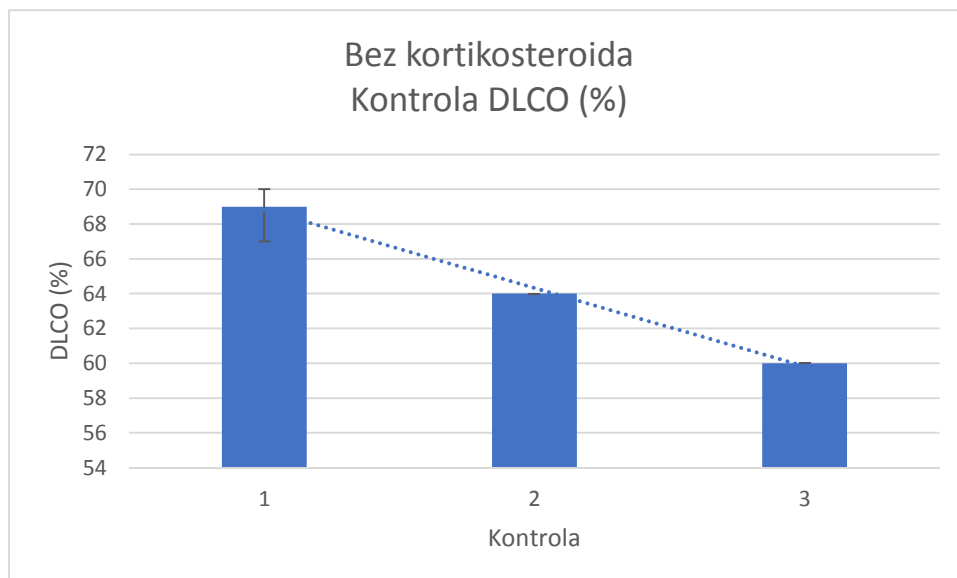
Svih 15 pacijenata je došlo na prvi kontrolni pregled te su se subjektivno osjećali bolje nego za vrijeme bolesti, a prosječna ocjena je iznosila 2,2. Na drugi kontrolni pregled je došlo 13 pacijenata te je prosječna ocjena ovaj put iznosila 2,3. Trećem kontrolnom pregledu je prisustvovalo 8 pacijenata, a njihova prosječna ocjena subjektivnog stanja je iznosila 2,1. Očekivana je uzlazna putanja između prvog i drugog pregleda, ali ne i silazna putanja između drugog i trećeg pregleda. Ovu pojavu pripisujemo tome da osobe koje su se dobro osjećale nisu imale potrebu dolaziti na daljnje kontrole te je statistička analiza u ovom dijelu otežana. Dobiveni podatci prikazani su na slici 8.





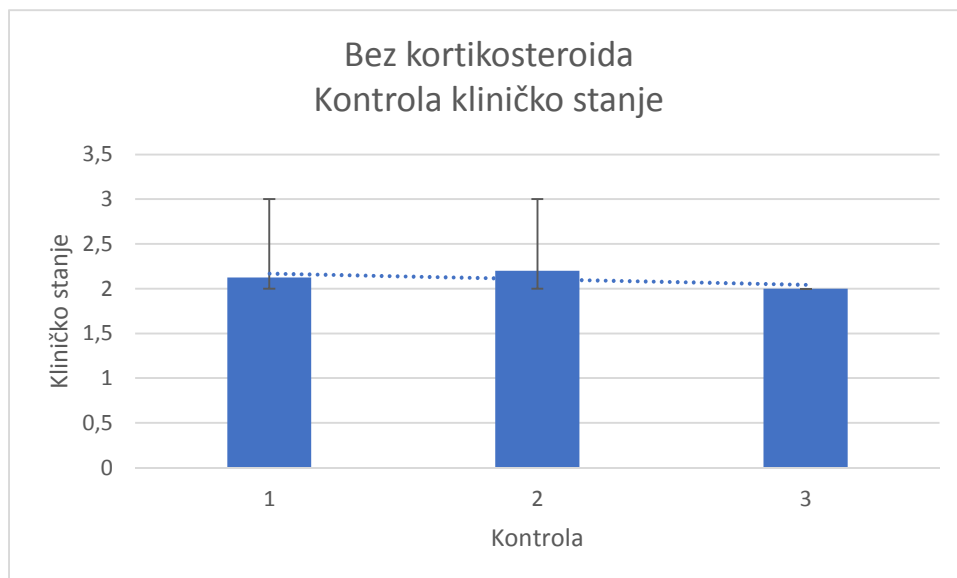
Slika 8: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji u primali kortikosteroidnu terapiju u post-Covid fazi (0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

Broj pacijenata koji tijekom svoje COVID-19 bolesti i u post-Covid razdoblju nisu koristili kortikosteroidnu terapiju je 8. Statistička analiza ove grupe je bila je izrazito otežana. Na prvu kontrolu DLCO-a je došlo 6 pacijenata te je prosječna vrijednost DLCO-a iznosila 69%. Na drugu i treću kontrolu je došla samo jedna osoba te je zbog toga narušena statistička analiza i vidi se silazna putanja u grafičkom prikazu. Dobiveni podatci prikazani su na slici 9.



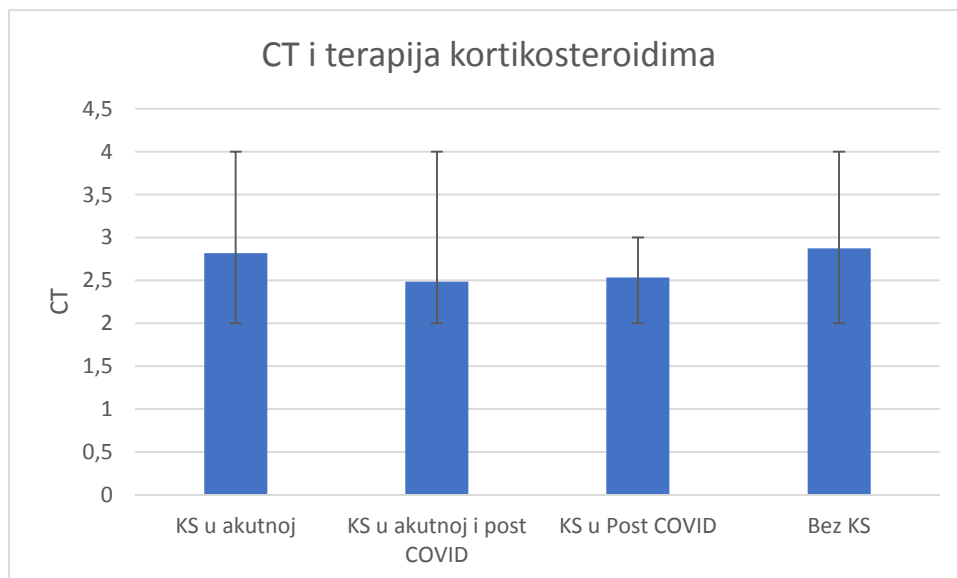
Slika 9: prikaz promijene DLCO-a kod pacijenata koji nisu primali kortikosteroidnu terapiju

Prvoj kontroli je prisustvovalo 8 pacijenata iz grupe pacijenata koji u opće nisu primali kortikosteroidnu terapiju. Njihova prosječna ocjena subjektivnog stanja je 2,1 što znači da se osjećaju bolje nego za vrijeme bolesti, ali još se ne osjećaju jednako dobro kao prije bolesti. Drugoj kontroli je pristupilo 5 pacijenata te je prosječna ocjena njihovog subjektivnog stanja 2,2 što znači da je došlo do blagog poboljšanja u odnosu na prethodni pregled. Trećoj kontroli je pristupio samo 1 pacijent te je zbog toga daljnja statistička analiza narušena. Dobiveni podatci prikazani su na slici 10.



Slika 10: : prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji u opće nisu primali kortikosteroidnu terapiju ( 0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

Svi pacijenti, njih 73, imali su kontrolni CT. Najveće poboljšanje CT nalaza se vidjelo u grupi koja nije koristila kortikosteroidnu terapiju, a prosječna ocjena grupe je 2, 875. Grupa koja je imala sljedeće najveće poboljšanje je ona koja je primala kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi COVID-19, a prosječna ocjena je 2,818. Nakon nje, dolazi grupa koja je primala terapiju kortikosteroidima samo u post-Covid fazi te je prosječna ocjena 2,533. Grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u akutnoj fazi i post-Covidu je imala najmanje poboljšanje u CT-u te je 2,487 prosječna ocjena grupe. Važno je naglasiti kako je analiza kontrolnog CT-a pod subjektivnim utjecajem onog koji ga analizira i uspoređuje s prethodnim. Rezultati su prikazani na slici 11.

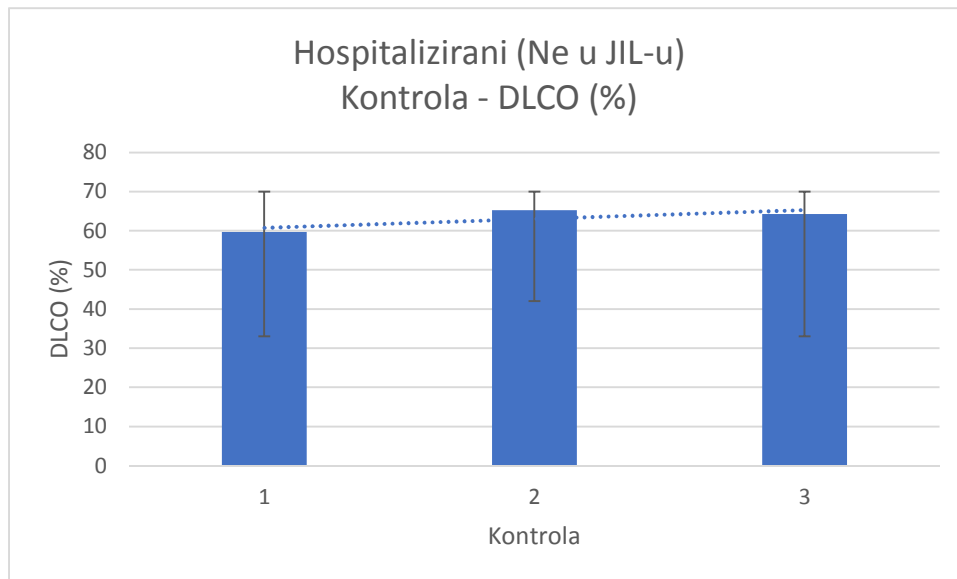


Slika 11: ocjena kontrolnog CT-a s obzirom na primjenu kortikosteroidne terapije (1 – nema promjene CT, 2 – slaba regresija, 3 – dobra, ali nepotpuna regresija, 4 potpuna regresija)

#### 4.2. HOSPITALIZACIJA I ISHODI LIJEČENJA PACIJENATA KOJI SU PREBOLJELI COVID-19

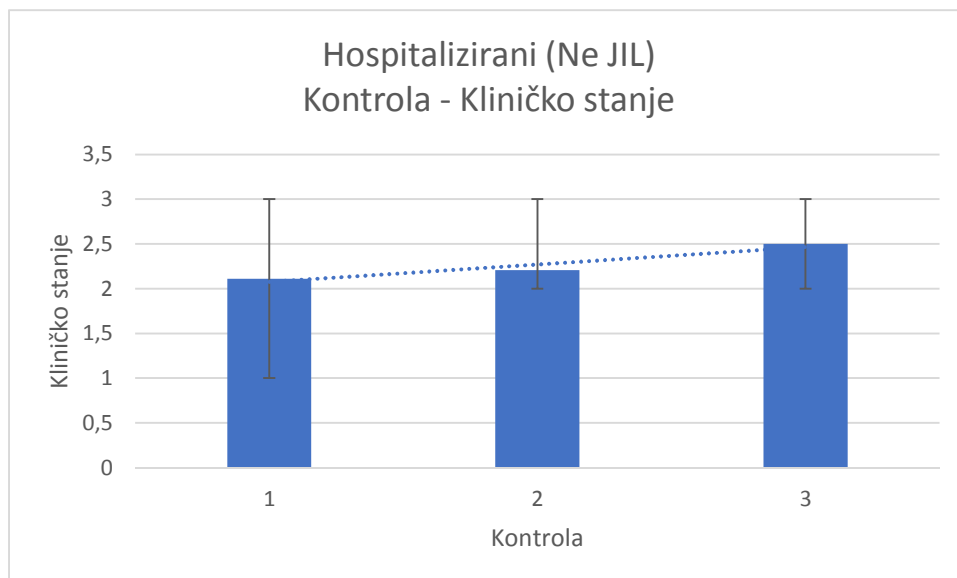
Sljedeća podjela koju smo promatrali bila je na temelju hospitalizacije tijekom COVID-19. Svih 73 pacijenata smo podijelili u tri grupe: osobe koje su bile hospitalizirane, ali ne u jedinici intenzivnog liječenja, osobe koje su bile hospitalizirane u jedinicama intenzivnog liječenja i osobe koje su dolazile bile izvanbolnički pacijenti.

Bilo je 36 osoba koje su hospitalizirane, ali nisu bile u jedinicama intenzivnog liječenja. Na prvu kontrolu je došlo 27 pacijenata, a prosječna vrijednost DLCO-a za nju iznosi 59,7%. Drugoj kontroli je pristupilo 19 pacijenata te je prosječna vrijednost iznosila 65,3%. Nadalje, trećoj kontroli je pristupilo 12 pacijenata i prosječna vrijednost DLCO-a je iznosila 64,3%. Na slici 12 vidi se kako je u pitanju uzlazna putanja, a prosjek treće kontrole je niži od prethodne vjerojatno zbog premalog broja pacijenata koji su joj pristupili. Prikupljeni podatci prikazani su na slici 12.



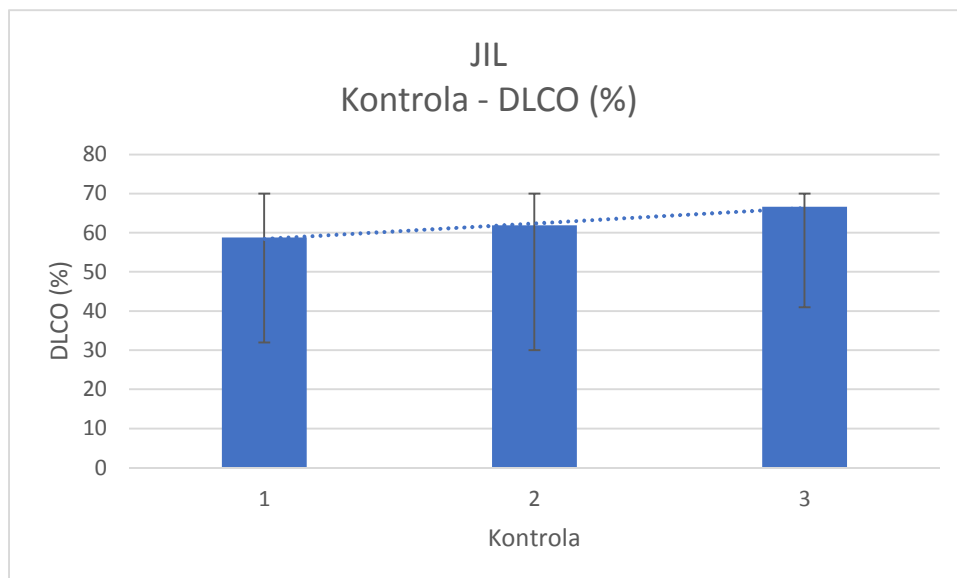
Slika 12: usporedba dinamike DLCO-a kod pacijenata koji su bili hospitalizirani, ali ne u jedinicama intenzivnog liječenja

Svih 36 pacijenata iz ove grupe je bilo na prvoj kontroli te prosječno njihovo subjektivno stanje iznosi 2,1 što znači da se prosječno osjećaju bolje nego za vrijeme bolesti, ali i dalje ne kao prije bolesti. Na drugu kontrolu je došlo 24 pacijenta te njihovo subjektivno stanje je prosječno iznosilo 2,2 što je malo poboljšanje u odnosu na prethodnu kontrolu. 16 pacijenata od 36 je prisustvovalo trećoj kontroli te je, prosječno, subjektivno stanje iznosilo 2,5. Na slici 13 se vide navedeni rezultati te je jasno kako se s vremenom pacijenti osjećaju bolje, ali oporavak ne napreduje brzo.



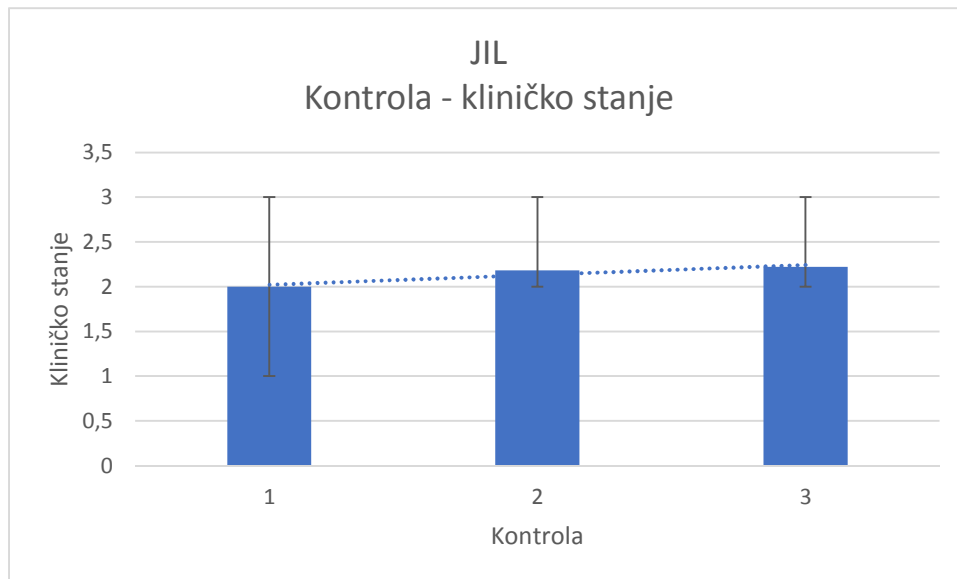
Slika 13: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji su bili hospitalizirani, ali ne u jedinici intenzivnog liječenja (0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

U jedinicama intenzivnog liječenja je bilo smješteno 28 pacijenata. Na prvoj kontroli je bio 21 pacijent, a njihova prosječna vrijednost DLCO-a iznosi 58,8%. Drugu kontrolu je obavilo 15 pacijenata te je prosječna vrijednost DLCO-a 61,9%. Treća kontrola je bila s najmanje pacijenata te ju je obavilo 9 pacijenata, a njihova prosječna vrijednost DLCO-a iznosi 68,8%. Na slici 14 su slikovno prikazani rezultati te se može uočiti poboljšanje DLCO-a iz kontrole u kontrolu.



Slika 14: usporedba dinamike DLCO-a kod pacijenata koji su bili hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja

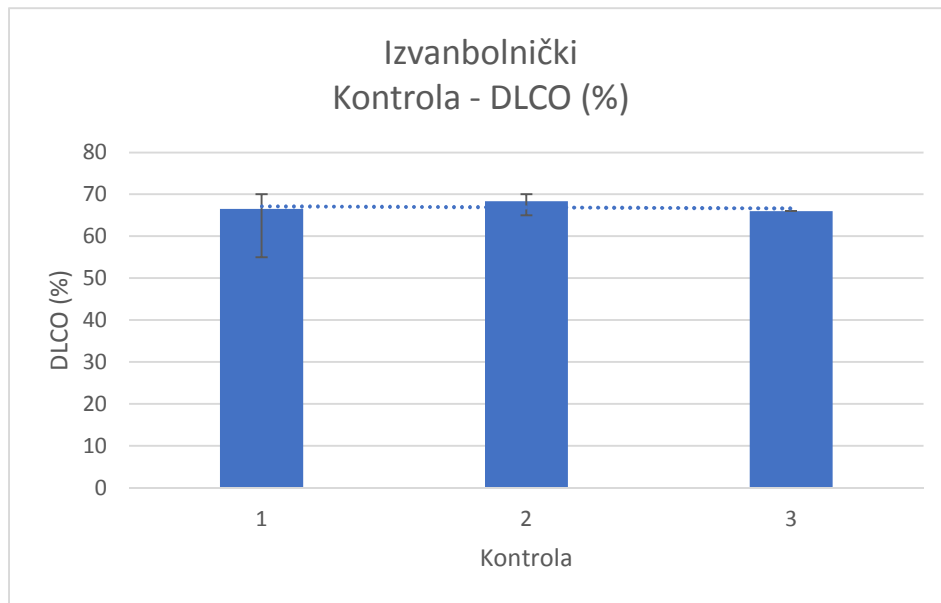
Svih 28 pacijenata koji su bili liječeni u jedinicama intenzivnog liječenja je bilo na kontroli subjektivnog stanja te je subjektivna prosječna ocjena njihovog stanja 2, što znači da se osjećaju bolje nego za vrijeme bolesti no ne dobro kao prije bolesti. Na drugoj kontroli je bilo 22 pacijenta i subjektivna prosječna ocjena njihovog stanja iznosi 2,2. Treća kontrola je bila posjećena od strane 9 pacijenata kod kojih je prosječna ocjena subjektivnog stanja iznosila 2,2. Slikovni prikaz rezultata je prikazan na slici 15.



Slika 15: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji su bili hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja (0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

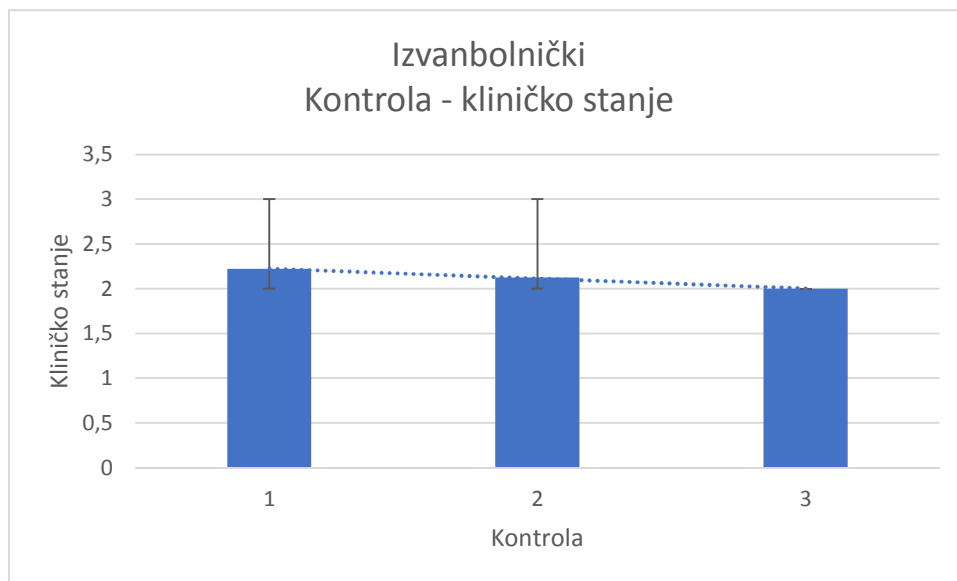
U cijeloj grupi koju smo promatrali bilo je 9 pacijenata koji su liječeni izvan bolnice. Na prvu kontrolu je došlo 8 pacijenata i njihov prosječni DLCO iznosi 66,5%. Drugu kontrolu su obavila 3 pacijenta, a prosječno DLCO iznosi 68,8%. Na zadnjoj, trećoj, kontroli je bio samo jedan pacijent i prosječna vrijednost DLCO iznosi 66%. Zbog nedovoljnog broja pacijenata na trećoj kontroli nismo mogli predvidjeti kako bi se zapravo kretala dinamika DLCO-a nakon druge kontrole. Dobiveni podatci prikazani su na slici 16.





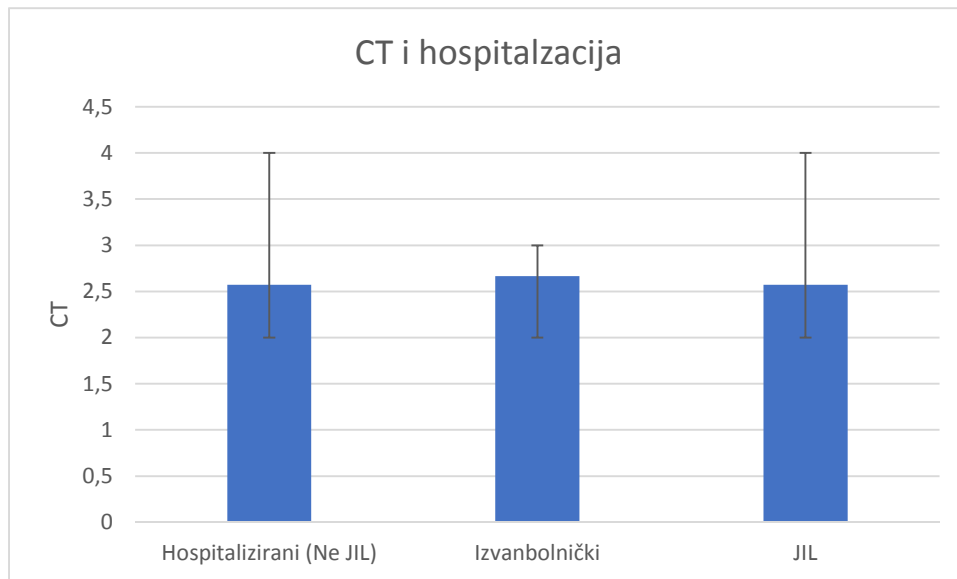
Slika 16: usporedba dinamike DLCO-a kod pacijenata koji nisu bili liječeni u bolnici

Na prvoj kontroli vezanoj za kliničko stanje je bilo svih 9 pacijenata iz grupe koja je bila liječena u izvanbolničkim uvjetima. Prosječno subjektivno stanje grupe na prvoj kontroli iznosi 2,2 što znači da se osjećaju bolje nego za vrijeme bolesti, ali ne toliko dobro kao prije bolesti. Na drugoj kontroli je sudjelovalo 8 osoba te je prosječna vrijednost subjektivnog stanja iznosila 2,1. Treću kontrolu je obavilo samo 4 pacijenta, a prosječno subjektivno stanje iznosi 2. Iako je na slici 17 vidljivo da dolazi do pada u ocjeni subjektivnog stanja, u prikupljenim podacima je vidljivo da je zapravo na kontrolu dolazilo sve manje ljudi kojima je stanje bilo nepromijenjeno i zbog toga se na slikovnom prikazu ne vidi očekivano poboljšanje. Dobiveni podatci prikazani su na slici 17.



Slika 17: prikaz promijene subjektivnog stanja u pacijenata koji su bili liječeni izvan bolnice (0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti)

Svih 73 pacijenata je imalo kontrolni CT, a najbolje poboljšanje je bilo u grupi koja je liječena u izvanbolničkim uvjetima i prosječna ocjena je 2,7. Grupe koje su hospitalizirane, one koje nisu i koje jesu liječene u jedinicama intenzivne njege, imaju potpuno jednak prosjek poboljšanja CT-a te on iznosi 2,6. Dobiveni podatci su prikazani na slici 18.



Slika 18: ocjena kontrolnog CT-a s obzirom na mjesto liječenja akutne infekcije (1 – nema promjene CT, 2 – slaba regresija, 3 – dobra, ali nepotpuna regresija, 4 potpuna regresija)

## 5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja koji se orijentiraju prema primjeni kortikosteroidne terapije u liječenju akutne faze COVID-19 i post-Covid-a u svrhu sprječavanja razvoja post-Covid intersticijske bolesti pluća govore u prilog prestanak primjene kortikosteroida u tu svrhu. Zbog vrlo malo broja pacijenata koji nisu bili liječeni kortikosteroidima rezultat koji je dobiven je upitan. Važno je imati na umu da osobe koje nisu u terapiji imale kortikosteroidnu terapiju vjerojatno nisu ni imale težak oblik COVID-19 te samim tim odmah na prvoj kontroli imaju bolje rezultate koji se nisu mijenjali i iznosili su 69% DLCO-a . Također, zbog vrlo malog broja ispitanika treća kontrola bi se trebala zanemariti prilikom tumačenja rezultata. Ako se promatraju rezultati mjerenja DLCO-a i izuzmemo grupu koja nije primala kortikosteroide, najveće poboljšanje u DLCO-u je imala grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u post-Covid periodu te je to grupa koja je u prosjeku bila najbliže ciljnoj vrijednosti na drugoj kontroli. Grupa koja je primala kortikosteroide u post-Covid periodu je već na drugoj kontroli prosječno imala 69% DLCO-a što je za 5% više od početne prosječne vrijednosti, a ciljne vrijednosti su >70%. Grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u akutnoj i post-Covid fazi je na prvoj kontroli imala DLCO prosječno 57%, a do druge kontrole je porasla na 61,8% što je za 4,8% više. Grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju tijekom akutne faze COVID-19 je nakon prve kontrole na kojoj je DLCO prosječno iznosio 62%, imala DLCO na drugoj kontroli samo 63,8%. Razlika kod ove grupe između prve i druge kontrole je samo 1,8%, što je najmanja razlika i najmanji napredak od svih promatranih grupa.

Subjektivno stanje smo ocjenjivali na temelju sljedećih ocjena: 0 – bez promjene, kao u akutnoj fazi, 1 - osjećaju značajnu dispneju, 2 – osjećaju se značajno bolje, ali ne kao prije bolesti, 3 – osjećaju se kao prije bolesti. Promatramo li statističku analizu

subjektivnog stanja i uspoređujemo li njihovo poboljšanje grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u post-Covid periodu ima najbolji napredak. Na prvoj kontroli grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u post-Covid fazi prosječno ima 2,2 ocjenu iz subjektivnog stanja te se do druge kontrole ocjena poveća za 0,11 na 2,31. Osim navedenog, ta ista grupa je imala najbolje ocjene u obje kontrole. Grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju samo u akutnoj fazi, na prvoj kontroli je imala najlošiju ocjenu od 1,91. No, na drugoj kontroli je došlo do povećanja ocjene za 0,26 na 2,17 što je najveća razlika između dvije kontrole u ovim grupama. Svakako treba zamijetiti da je na prvoj kontroli grupa bila vrlo loše ocijenjena te da se mora uzeti u obzir pitanje jesu li kortikosteroidi koje su primali za vrijeme akutne faze bolesti stvarno doprinijeli poboljšanju ili je u pitanju prirodan proces oporavka. Grupa koja nije primala kortikosteroide je na prvoj kontroli mala prosječnu ocjenu subjektivnog stanja 2,13, dok se na drugoj kontroli povećala za 0,07 na 2,2. važno je naglasiti da je ova grupa bila vrlo mala te da je statistička analiza bila otežana. Grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju za vrijeme akutne i post-Covid faze na prvoj kontroli prosječna ocjena subjektivnog stanja je iznosila 2,11 te je do druge kontrole porasla za 0,02 na 2,13. Ova zadnja grupa je imala najlošiji rezultat u smislu dinamike poboljšanja subjektivnog stanja. Promatranjem kontrolnog CT-a u usporedbi s onim iz akutne faze bolesti utvrđivali smo koliko se je nalaz popravio u usporedbi s onim iz akutne faze bolesti te smo ga ocjenjivali sa sljedećim ocjenama: 1 – nema promjene, 2 – slaba regresija, 3 – dobra, ali nepotpuna regresija i 4 – potpuna regresija. Najbolju ocjenu iz kontrolnog CT nalaza je imala grupa koja u opće nije primala kortikosteroidnu terapiju koja je 2,88. Važno je ponoviti kako su ovi pacijenti vjerojatno imali blaži oblik bolesti te zbog toga nisu primali kortikosteroidnu terapiju i da im je oštećenje pluća bilo manje. Grupa koja je imala drugi po redu najbolji

rezultat je ona koja je primala kortikosteroide u akutnoj fazi bolesti te je prosječna ocjena kontrolnog CT-a 2,82. Kod ove grupe je teško odgonetnuti imaju li kortikosteroidi veze s poboljšanjem nalaza ili se radi o normalnom procesu cijeljenja organizma. Grupa koja je primala kortikosteroide samo u post-Covid fazi je imala prosječni rezultat CT-a 2,53, a oni koji su primali kortikosteroide u akutnoj i post-Covid fazi imaju prosječnu ocjenu CT-a 2,49.

Drugom podjelom pacijenti su bili podijeljeni s obzirom na mjesto hospitalizacije i one koji su bili liječeni izvanbolnički te su promatrani s obzirom na DLCO, subjektivno stanje i nalaz kontrolnog CT-a. Pacijenti koji su bili liječeni izvan bolnice su imali najbolji rezultat DLCO-a na prvoj kontroli koji je iznosio 66,5%. Na drugoj kontroli DLCO im je narastao za 2,83% što znači da je iznosio 68,33%. Ovaj vrlo dobar rezultat prve kontrole može obrazložiti time da su vjerojatno imali blaži oblik bolesti jer su liječeni izvan bolnice pa su stoga imali i manja oštećenja. Pacijenti koji su hospitalizirani, ali nisu bili liječeni u jedinicama intenzivne njege, na prvoj kontroli DLCO-a prosječan rezultat je bio 59,71%. Na drugoj kontroli DLCO im je porastao za 5,54%, odnosno na 65,25%, a to je najveći porast DLCO-a u podjeli s obzirom na hospitalizaciju. Grupa koja je bila hospitalizirana u jedinicama intenzivne njege je na prvoj kontroli imala prosječan DLCO 58,77% koji je do druge kontrole porastao na 61,87%, što je povećanje za 3,1%.

Analizu subjektivnog stanja s obzirom na hospitalizaciju smo ocjenjivali kao kod prethodne podjele. Na prvoj kontroli najbolje prosječno subjektivno stanje je imala grupa koja je bila liječena izvan bolnice te je ocjena 2,22. No, na drugoj kontroli je imala pad 0,09 što stavlja na mjesto najlošije grupe na drugoj kontroli s ocjenom 2,13. Grupa koja je bila hospitalizirana za vrijeme akutne faze bolesti je na prvoj kontroli imala prosječnu ocjenu subjektivnog stanja 2,11, a do druge kontrole je porasla za 0,10 te je na drugoj

kontroli imala prosječnu ocjenu od 2,21. Upravo je ova grupa imala najbolji rezultat na drugoj kontroli. Pacijenti koji su bili liječeni u jedinicama intenzivne njege su na prvoj kontroli imali prosječnu ocjenu subjektivnog stanja od 2, a do druge kontrole ocjena je porasla za 0,13 odnosno na 2,18 što je najveći porast od svih triju grupa.

Također, i ovim grupama smo ocjenjivali kontrolne CT-nalaze po sljedećem principu: 1 – nema promjene, 2 – slaba regresija, 3 – dobra, ali nepotpuna regresija i 4 – potpuna regresija. Grupa koja je bila liječena izvan bolnice je imala najbolje rezultate kontrolnog CT-a te je prosječna ocjena iznosila 2,67. Grupe koje su bile hospitalizirane, izvan ili u jedinicama intenzivne njege, imaju jednaku prosječnu ocjenu kontrolnog CT-a i ona iznosi 2,57.

## 6. ZAKLJUČAK

Glavni zaključak ovog istraživanja je da osobe koje su primale kortikosteroidnu terapiju za vrijeme post-Covid faze imaju najveću pozitivnu dinamiku promjene DLCO-a, nakon njih sljedeću najbolju pozitivnu dinamiku DLCO-a je imala grupa koja je primala kortikosteroide u akutnoj i post-Covid fazi. Također, grupa koja je primala kortikosteroidnu terapiju u post-Covid fazi je imala najbolji prosjek ocjene subjektivnog stanja tijekom prve i druge kontrole kao i najveću promjenu u pozitivnoj dinamici između kontrola. Kontrolni CT-nalazi su najbolji kod osoba koje nisu primale kortikosteroidnu terapiju, a nakon njih dolazi grupa koja je primala terapiju samo u akutnoj fazi. Utjecaj kortikosteroida na post-Covid intersticijsku bolest pluća je potrebno još detaljnije istražiti na još većem broju ispitanika kako bi se mogli dobiti točniji podatci.

Sljedeća podjela svih pacijenata je ukazala da najbolju pozitivnu dinamiku DLCO-a imaju oni koji su bili hospitalizirani, ali ne u jedinicama intenzivnog liječenja. Osobe koje su bile liječene izvan bolnice imaju najbolje rezultate u pojedinačnim kontrolama, ali im je dinamika poboljšanja sporija. Grupa koja je bila hospitalizirana u jedinicama intenzivne njege je imala najveću pozitivnu dinamiku u ocjeni subjektivnog stanja. Najbolji rezultat subjektivnog stanja na prvoj kontroli je imala grupa koja nije bila hospitalizirana, a na drugoj kontroli je imala grupa koja je bila hospitalizirana, ali ne u jedinici intenzivnog liječenja. Kontrolni nalaz CT-a je bio najbolji kod osoba koje nisu bile hospitalizirane, a grupe koje su bile hospitalizirane, bilo izvan ili u jedinicama intenzivne njege, imaju jednak rezultat. Osobe koje su bile liječene u izvanbolničkim uvjetima su imale najmanju šansu za obolijevanje od intersticijske bolesti pluća.

Međutim, važno je naglasiti kako su statističke pogreške moguće zbog nejednakog broja ispitanika u svakoj grupi te zbog nepotpunih popratnih kontrola pacijenata. Također,



rezultate treće kontrole u krajnjem tumačenju nismo uzimali u obzir. Isto tako ne možemo sa sigurnošću reći jesu li kortikosteroidi u akutnoj fazi bolesti doprinijeli bržem oporavku ili su u periodu oporavka djelovali prirodni mehanizmi. Grupa koja nije primala kortikosteroidnu terapiju očigledno nije imala potrebu za njom zbog lakše kliničke slike pa je oporavak tekao lakše i brže.

Poželjno bi bilo da se studija nastavi te da se uoči za koliko vremena se DLCO, subjektivno kliničko stanje i kontrolni nalaz CT-a vraćaju u normalu.

## 7. SAŽETAK

Primjena kortikosteroida u liječenju akutne ili post-Covid faze treba biti primjenjivana samo u slučajevima kada je to neophodno. Svojim djelovanjem zaustavljaju proupalne molekule koje dodatno oštećuju organe. Tanka je granica između liječenja i narušavanja prirodnog toka bolesti i cijeljenja. Nepotrebna primjena kortikosteroida može dovesti i do nepotrebnih nuspojava. Primjenom ovih lijekova u različitim fazama bolesti i oporavka od COVID-19 htjelo se smanjiti oštećenje na plućima i ubrzati proces cijeljenja.

Sudionike ovog istraživanja smo promatrali u dvije zasebne podjele. Prva podjela se temeljila na primjeni kortikosteroida pacijentima u akutnoj fazi COVID-19, akutnoj i post-Covid fazi, post-Covid fazi i oni koje u opće nisu primali kortikosteroidnu terapiju. Druga podjela se temeljila na tome jesu li bili hospitalizirani - ne u jedinici intenzivne njege, hospitalizirani u jedinici intenzivne njege ili su liječeni izvan bolnice.

Cilj ovog rada je bilo dokazati povezanost primjene kortikosteroidne terapije i mjestu gdje su preboljeli akutnu fazu COVID-19 s ishodima liječenja koji bi upućivali na intersticijsku bolest pluća. Na temelju ovog istraživanja uočeno je da najbolji ishodi liječenja budu kada se kortikosteroidna terapija u opće ne primjenjuje, a ako se već primjenjuje onda su najbolji rezultati u post-Covid periodu. Nadalje, osobe koje su liječene u izvanbolničkim uvjetima imaju brži oporavak, koji se mogao i očekivati jer im je zdravstveno stanje bili dovoljno dobro za vrijeme akutne COVID-19 bolesti da ne moraju biti hospitalizirani.

Ključne riječi: kortikosteroidi, COVID-19, DLCO, CT, post-Covid, intersticijska bolest pluća

## 8. SUMMARY

The use of corticosteroids in the treatment of the acute or Post-Covid phase should be used only when necessary. By their action, they stop pro-inflammatory molecules that further damage organs. There is a fine line between healing and disrupting the natural course of disease and healing. Unnecessary use of corticosteroids can also lead to unnecessary side effects. The use of these drugs in different stages of illness and recovery from COVID-19 was intended to reduce lung damage and speed up the healing process.

We observed the participants in this study in two separate divisions. The first division was based on the use of corticosteroids in patients in the acute phase of COVID-19, acute and post-Covid phase, post-Covid phase, and those who did not receive corticosteroid therapy in general. The second division was based on whether they were hospitalized – not in an intensive care unit, hospitalized in an intensive care unit, or treated outside the hospital.

The aim of this study was to demonstrate the association between the use of corticosteroid therapy and where they have been through the acute phase of COVID-19 with treatment outcomes suggestive of interstitial lung disease. Based on this research, it was observed that the best treatment outcomes are when corticosteroid therapy is not used at all, and if they are already applied then the best results are in the post-Covid period. Furthermore, people treated in outpatient settings have a faster recovery, which could have been expected because their health was good enough during acute COVID-19 disease that they do not have to be hospitalized.

Keywords: corticosteroids, COVID-19, DLCO, CT, post-Covid, interstitial lung disease

## 9. LITERATURA

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.
2. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M, Biernawska J, Dabrowski W, Rotter I, Kotfis K. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jun 19;9(6):1917. doi: 10.3390/jcm9061917. PMID: 32575380; PMCID: PMC7356800.
3. Akbar Asadi-Pooya A, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci*. 2021 Nov;46(6):428-436. doi: 10.30476/ijms.2021.92080.2326. PMID: 34840383; PMCID: PMC8611223.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19
5. Martínez Sagasti F, Palazón Blanco A, García-Perrote SC, Alonso Martínez P. Ventilatory support and corticosteroid therapy in SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Sep;34 Suppl 1:52-56. doi: 10.37201/req/s01.16.2021. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34598428.
6. Aggarwal A, Mittal A, Soneja M, Shankar SH, Naik S, Kodan P, Nischal N, Jorwal P, Ray A, Wig N. Role of systemic corticosteroids in preventing hypoxia among patients with mild COVID-19: An observational study. *Drug Discov Ther*. 2021 Nov 21;15(5):273-277. doi: 10.5582/ddt.2021.01081. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34707019.

7. Yu GQ, Jiang ZH, Yang ZB, Jiang SQ, Quan XQ. The effect of glucocorticoids on mortality in severe COVID-19 patients: Evidence from 13 studies involving 6612 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 8;100(40):e27373. doi: 10.1097/MD.00000000000027373. PMID: 34622840; PMCID: PMC8500595.
8. Kumar G, Patel D, Hererra M, Jefferies D, Sakhuja A, Meersman M, Dalton D, Nanchal R, Guddati AK. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):372-379. doi: 10.1002/jmv.27357. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34559436.
9. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530.
10. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Aug 17;14(8):807. doi: 10.3390/ph14080807. PMID: 34451904; PMCID: PMC8398080
11. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;33(4):289-94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006. PMID: 11588541.
12. . Pan, Y., Guan, H., Zhou, S. *et al*. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* **30**, 3306–3309 (2020).
13. Schmitt W, Marchiori E. Covid-19: Round and oval areas of ground-glass opacity. *Pulmonology*. 2020 Jul-Aug;26(4):246-247. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.011. Epub 2020 May 14. PMID: 32411942; PMCID: PMC7221371.

14. Modi P, Cascella M. Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide. [Updated 2022 Mar 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556149/>

## 10. ŽIVOTOPIS

Iva Hroh rođena 02. studenog 1997. godine u Virovitici. Završila je Osnovnu školu Sirač 2012. godine i iste godine upisuje opću gimnaziju Gimnaziju Daruvar. Maturirala je 2016. godine te nakon toga upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom svojeg fakultetskog obrazovanja svoje znanje je upotpunila na Natjecanju kliničkih vještima, a slobodno vrijeme je koristila za prenošenje znanja na mlađe generacije kao demonstratorica na Zavodu za internu medicinu i Zavodu za patologiju.