

ANALIZA LIJEČENJA SARS-COV-2 POZITIVNIH BOLESNIKA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

Žauhar, Petar

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:184:404570>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



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

Petar Žauhar

ANALIZA LIJEČENJA SARS-COV-2 POZITIVNIH BOLESNIKA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petar Žauhar

ANALIZA LIJEČENJA SARS-COV-2 POZITIVNIH BOLESNIKA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med. (predsjednik povjerenstva)
2. Izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Igor Barković, dr. med.

Rad sadrži stranica 35, slika 8, tablica 3, literaturnih navoda 30.

Zahvala

Ovim putem htio bih zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek, dr. med. na vremenu i trudu uloženom na pomoći i konstruktivnoj kritici koju mi je dala tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebno bi htio zahvaliti i svojoj obitelji koja mi je bila podrška u najtežim trenucima tijekom pisanja rada, studiranja, ali i uvijek kada sam ih trebao. Riječi ne mogu izraziti moju zahvalnost!

Ne bi mogao napisati zahvalu bez da spomenem i svoje prijatelje bez kojih sve ove godine ne bi bile iste.

Hvala!

Sadržaj

Zahvala	IV
Popis skraćenica i akronima	VI
Uvod	1
Epidemiološki osvrt na Coronavirus-19 (COVID19) pandemiju	1
Prijašnja iskustva sa skupinom coronaviridae	1
Patofiziologija infekcije SARS-CoV-2	2
 Patofiziologija plućnog distresa	2
 Patofiziologija zatajivanja srca	3
Intenzivno liječenje COVID19 bolesnika	4
Svrha rada	6
Ispitanici i postupci	7
 Dizajn studije i prikupljanje podataka	7
 Statistička analiza podataka	8
Rezultati	9
Rasprava	22
Zaključci	25
Sažetak	27
Summary	28
Literatura	29
Životopis	35

Popis skraćenica i akronima

- AH – arterijska hipertenzija
- ARDS (eng. Acute respiratory distress syndrome) – akutni respiracijski distres sindrom
- BE (fr. Royaume de Belgique) – Kraljevina Belgija
- COVID19 (eng. coronavirus disease 2019) – coronavirus 2019 bolest
- CRC – COVID19 respiracijski centar
- CFR (eng. Case fatality rate) – smrtnost slučajeva
- DE (njem. Bundesrepublik Deutschland) – Savezna Republika Njemačka
- DM (lat. diabetes mellitus) – šećerna bolest
- HF (eng. high-flow nasal cannula) – nosna kanila visokog protoka
- IBIS – Integrirani bolnički informatički sustav
- IQR (eng. Interquartile range) – Interkvartilni raspon
- JIL – jedinica intenzivnog liječenja
- KBC – Klinički bolnički centar
- MA (eng. the Commonwealth of Massachusetts) - Massachusetts
- MERS-CoV (eng. Middle East respiratory syndrome–related coronavirus) – coronavirus povezan s Bliskoistočnim respiracijskim sindromom
- MD (eng. State of Maryland) – Savezna Država Maryland
- MV (eng. mechanical ventilation) – strojna ventilacija
- NIV (eng. non-invasive ventilation) – ne invazivna ventilacija
- NR Kina – Narodna republika Kina
- NY (eng. State of New York) – Savezna Država New York

- OK (eng. State of Oklahoma) – Savezna Država Oklahoma
- PEEP (eng. positive end expiratory pressure) – pozitivni tlak na kraju ekspirija
- P-SILI (eng. patient-self inflicted lung injury) – samo-inducirana ozlijeda pluća
- SARS-CoV-1 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 1) - teški akutni respiracijski sindrom koronavirus 1
- SARS-CoV-2 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - teški akutni respiracijski sindrom koronavirus 2
- UK (eng. The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland) – Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske
- V/Q omjer – ventilacijsko perfuzijski omjer
- USA (eng. United States of America) – Sjedinjene Američke države
- WA (eng. State of Washington) – Savezna Država Washington
- WHO (eng. World Health Organisation) – Svjetska zdravstvena organizacija

Uvod

Epidemiološki osvrt na Coronavirus-19 (COVID19) pandemiju

U prosincu 2019. godine po prvi put zabilježeni su bolesnici oboljeli od atipične pneumonije nepoznatog uzroka u Wuhanu, Narodnoj Republici (NR) Kini, a u siječnju sljedeće godine zaraženi bolesnici bili su povezani s novim coronavirusom nazvanim teški akutni respiracijski sindrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je proglasila COVID19 pandemijom (2). U Republici Hrvatskoj preko 16 000 ljudi je preminulo od infekcije SARS-CoV-2, dok je u Svijetu ta brojka preko 6 milijuna u trenutku pisanja ovog rada (3). Tijekom pandemije COVID-om 19 izuzetno je velik broj bolesnika bio liječen u jedinicama intenzivne medicine uz primjenu strojne ventilacije. Takvi izvanredni uvjeti intrigantna su osnova za istraživanje kojim bi pobliže upoznali utjecaj intenzivnog liječenja te rizične faktore koji utječu na njegov ishod.

Prijašnja iskustva sa skupinom coronaviridae

Coronavirusi raznolika su skupina virusa koja prvenstveno zahvaća životinje, a u ljudskoj populaciji uobičajeno uzrokuje blage respiracijske simptome (4). Ipak, u literaturi se navodi da je čak 14% bolesnika koji boluju od COVID-a19 razvilo teži oblik bolesti te je zahtijevalo hospitalizaciju, a čak 5% bilo je zaprimljeno u jedinice intenzivnog liječenja (5). Iskustva iz 2002. i 2012. kada su se dva coronavirusa zoonotičkog porijekla, teški akutni respiracijski sindrom coronavirus 1 (SARS-CoV-1) i Coronavirus povezan s Bliskoistočnim respiracijskim sindromom (MERS-CoV), pojavili u humanoj populaciji te uzrokovali tešku respiracijsku insuficijenciju i smrt u velikom broju bolesnika pokazala su nam razorne mogućnosti humanih infekcijama koronavirusima. Mnogo zarazniji od SARS-CoV-1 i MERS-CoV-a, širenje SARS-CoV-2 virusa predstavlja izazov za sve zdravstvene ustanove diljem Svijeta (4). Pokazalo se da u

težim oblicima bolesti, COVID19 može uzrokovati akutni respiracijski distres sindrom (ARDS), sepsu i septički šok, te multiorgansko zatajenje (uključujući akutnu bubrežnu ozljedu u i srčano zatajenje) (6).

Patofiziologija infekcije SARS-CoV-2

Patofiziologija infekcije SARS-CoV-2 kompleksna je te zahvaća više organskih sustava. SARS-CoV-2 se, koristeći površinskim „spike proteinima“, veže na humani receptor za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2 receptor) što rezultira manjom količinom ACE2 a time i povećanom razinom angiotenzina 2, povišenom količinom inhibitora plazminogenih aktivatora C-1 ekspresijom te smanjenom fibrinolizom. Poremećaj koji uzrokuje obilježen je povećanjem količine proupalnih citokina i koagulacijskom disregulacijom što dovodi do predispozicije k formaciji tromba. Mononuklearni leukociti uzajamno djeluju s aktiviranim trombocitima i ostatkom sustava koagulacijske kaskade koji dovode do aktivacije upalnih stanica te otpuštanja proupalnih citokina, a oni vode do ometanja fizioloških puteva koagulacije te do obustavljanja fibrinolize. Ovo stanje hiperinflamacije i hiperkoagulabilnosti dovodi do multiorganskog zatajivanja (s plućima, srcem i bubrezima kao najteže pogođenim organima) (7).

Patofiziologija plućnog distresa

Među bolesnicima sa ARDS-om zamijećeno je više različitih patofizioloških mehanizama ozlijede; pulmonarna mikrotromboza i disfunkcija respiracijskog endotela dovode do ventilacijsko-perfuzijskog (V/Q) nesrazmjera, hipoksemije te pulmonarne vazodilatacije. Povećani upalnih te trombotički markeri povezani su s težim kliničkim prezentacijama

(povišene razine D-dimera, interleukina-6, C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, troponina, laktat dehidrogenaze te feritina redovito se nalaze u nalazima teško bolesnih) (8).

Gattinoni et al. u svojem radu iz 2020. godine predlažu podjelu COVID19 bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja u 2 skupine: bolesnici s COVID19 pneumonijom tipa „L“ te bolesnici s COVID19 pneumonijom tipa „H“. Tip „L“ obilježen je visokom plućnom popustljivošću čak i uz tešku hipoksemiju, niskim V/Q omjerom, niskom težinom pluća (obješnjenom CT nalazom isključivo „ground-glass“ gustoće lociranom u subpleuralnom području te uzduž plućnih fisura što upućuje na intersticijski, a ne alveolarni plućni edem), malom mogućnosti plućnog raspuhivanja (eng. lung recruitability) zbog male količine mrtvog prostora. Ovi bolesnici imaju normalan, katkad čak i povećan minutni volumen te se ne doimaju dispnoičnima. Tip „H“, s druge strane, karakteriziran je niskom plućnom popustljivošću, velikim područjima desno-lijevih shuntova, visokom plućnom težinom te velikom mogućnosti plućnog raspuhivanja. Komplikirana patofiziologija COVID19 pneumonije rezultira jednako otežanim kliničkim pristupom pošto uslijed teže infekcije ili neadekvatnog liječenja „L“ tip može prelazi u klasičniji, „H“ tip (9).

U težim oblicima respiracijskog zatajivanja u COVID-u 19 teška hipoksemija može dovesti do povećanog napora respiracijskog sustava što, ako perzistira, može dovesti do samo-inducirane ozljede pluća (P-SILI) što uz ostale čimbenike SARS-CoV-2 infekcije može dovesti do smrtnog ishoda (10).

Patofiziologija zatajivanja srca

Akutno zatajivanje srca česta je komplikacija liječenja COVID19 bolesnika. Njena je patofiziologija multifaktorijalna te uključuje prije opisana stanja upale, trombogeneze, ozljede endotela i hipoksemije, kao i izravnu virusnu toksičnost, stimulaciju simpatikusa,

vazokonstrikciju, miokarditis te sekundarne infekcije. Pokazalo se kako je najčešća desnostrana dilatacija i disfunkcija koja je rezultat porasta plućnog tlaka zbog teške plućne ozljede sa stvaranjem shuntova, mikrovaskularne tromboze i konsolidacije. Ona vodi k smanjenom priljevu u lijevo srce što dovodi do lijevostrane dijastoličke disfunkcije, a potom i do smanjenog srčanog izbačaja i lijevostrane sistoličke disfunkcije. Iz tih razloga izuzetno je bitno regulirati terapiju nadoknadom tekućine, pošto je pokazano kako je prekomjeran unos tekućine u COVID19 bolesnika u korelaciji s dužim intenzivnim liječenjem, dužom potrebom za strojnom ventilacijom i povećanom smrtnosti bolesnika. Optimalnu količinu nadomjestka tekućine teško je postići jer davanjem premalih količina brzo dolazi do hipoperfuzije, pogoršanja hiperkoagulabilnosti i hipoksemije. Bolesnike se mora redovito ultrazvučno ili biokemijski procjenjivati na rizik od miokarditisa kako se pokazalo da se on može razviti u svakom trenutku liječenja (7).

Intenzivno liječenje COVID19 bolesnika

Terapija kisikom potrebna je kod bolesnika s prisutnom hipoksijom ili simptomima akutnog respiracijskog distresa (ARDS) (11).

„High-flow“ nosna kanila (HF) jedan je od novijih načina liječenja akutnog hipoksemičnog respiracijskog zatajenja. HF se lakše podnosi nego neinvazivna ventilacija (NIV), a omogućuje visoku frakciju kisika pri udisaju. Pokazala se kao dobra metoda za oksigenaciju mrtvih prostora i rasterećenje dišne muskulature tijekom hipoksemičnog respiracijskog distresa (12) te je kao takva navedena u smjernicama WHO-a za liječenje bolesnika s teškom akutnom respiracijskom infekcijom (SARI) uzrokovanom SARS-CoV-2.

NIV je metoda koja pokazano poboljšava izmjenu plinova te smanjuje zamor respiracijske muskulature pozitivnim tlakom. Početno NIV se koristio u bolesnika s insuficijencijom

alveolarne ventilacije kao zamjena za klasičnom, invazivnom strojnom ventilacijom (13). NIV se pokazao kao odlična metoda, no nije bez mana. Teško postizanje tolerancije bolesnika na NIV zbog perzistentnog „curenja“ zraka iz maske i mogućnost asinhronije između bolesnika i ventilatora. Štetni utjecaji NIV-a jesu barotrauma zbog tlakova koje proizvodi te odgođena intubacija zbog prikrivanja simptoma respiracijskog distresa (12).

Kada i dalje nema poboljšanja stanja i ako postoje znakovi akutnog plućnog oštećenja (poput niskog iznosa PaO₂/FiO₂ omjera) potrebna je invazivna strojna ventilacija. Intubacija se ne bi trebala odgađati kod bolesnika s pogoršavajućom kliničkom slikom. Uz napredne tehnike i postavke respiratora, većina bolesnika dobro reagira na stavljanje u „prone“ položaj u kojemu dolazi do ventilacije prethodno mrtvog prostora u plućima (11).

U bolesnika „L“ fenotipa bitno je procijeniti, bilo klinički, bilo uporabom ezofagealne manometrije ili kontinuiranog mjerenja središnjeg venskog tlaka, razinu opterećenja respiracijskog sustava. Dok su u velikog broja bolesnika adekvatne neinvazivne metode terapije kisikom nikako se ne smije previdjeti povećano opterećenje koje može dovesti bolesnika do P-SILI te naglog pogoršanja stanja. Kod bolesnika „L“ fenotipa na invazivnoj strojnoj ventilaciji od velikog je značaja pomna regulacija pozitivnog tlaka na kraju izdaha (PEEP). U bolesnika s normalnom popustljivošću pluća pokazalo se da visoke vrijednosti PEEP-a mogu dovesti do pogoršanja efekta shunta. Stoga je preporučeno, u većine bolesnika „L“ fenotipa, održavati vrijednosti PEEP-a između 8 i 10 cm H₂O (7,9).

Svrha rada

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati liječenje SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u dvogodišnjem razdoblju, od ožujka 2020. do ožujka 2022. godine. Cilj je bio istražiti kako se je mijenjao broj hospitaliziranih bolesnika, kakva je bila struktura bolesnika po spolu i dobi te kakva je bila smrtnost tijekom navedenog razdoblja. Nadalje, cilj rada bio je analizirati koliko je bolesnika zbog svog stanja trebalo različite načine strojne ventilacije te kako je to utjecalo na mortalitet. Pored toga željeli smo analizirati koje su najčešće vrste komorbiditeta bile prisutne kod hospitaliziranih bolesnika te je li to utjecalo na mortalitet.

Ispitanici i postupci

Dizajn studije i prikupljanje podataka

Istraživanje prezentirano u ovome radu je retrospektivna kohortna studija koja analizira dvije godine rada COVID19 respiracijskog centra (CRC) Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Istraživanje je provedeno u COVID19 respiracijskom centru Klinike za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC RIjeka. Obrađivani su svi podatci bolesnika koji su liječeni u CRC od 28. ožujka 2020. godine, kada je zaprimljen prvi bolesnik, završno s 28. ožujkom 2022. godine kada je zaprimljen posljednji bolesnik uključen u ovo istraživanje. Sveukupno je analizirano 910 hospitalizacija u CRC-u; 600 bolesnika bilo je muškog spola (petero bolesnika na odjelu je hospitalizirano 2 puta, a jedan bolesnik 3 puta), a 300 bolesnica bilo je ženskog spola (3 bolesnice zaprimljene su na odjel 2 puta). Podaci su prikupljeni u periodu od 9. studenog 2021. do 8. lipnja 2022. godine, uvidom u podatke bolesnika pomoću integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) te pomoću Knjiga protokola CRC Rijeka. U radu su analizirani sljedeći parametri: dužina boravka na odjelu u danima, dužina primjene strojne ventilacije, neinvazivne ventilacije te high-flow nosne kanile u satima, ishod liječenja bolesnika, komorbiditeti bolesnika prije hospitalizacije na CRC-u (DM, AH, MG, MS, te ostali komorbiditeti sortirani prema organskim sustavima na kardiološke, pulmološke, nefrološke, psihijatrijske, onkološke i autoimune komorbiditete).

Etički aspekti istraživanja

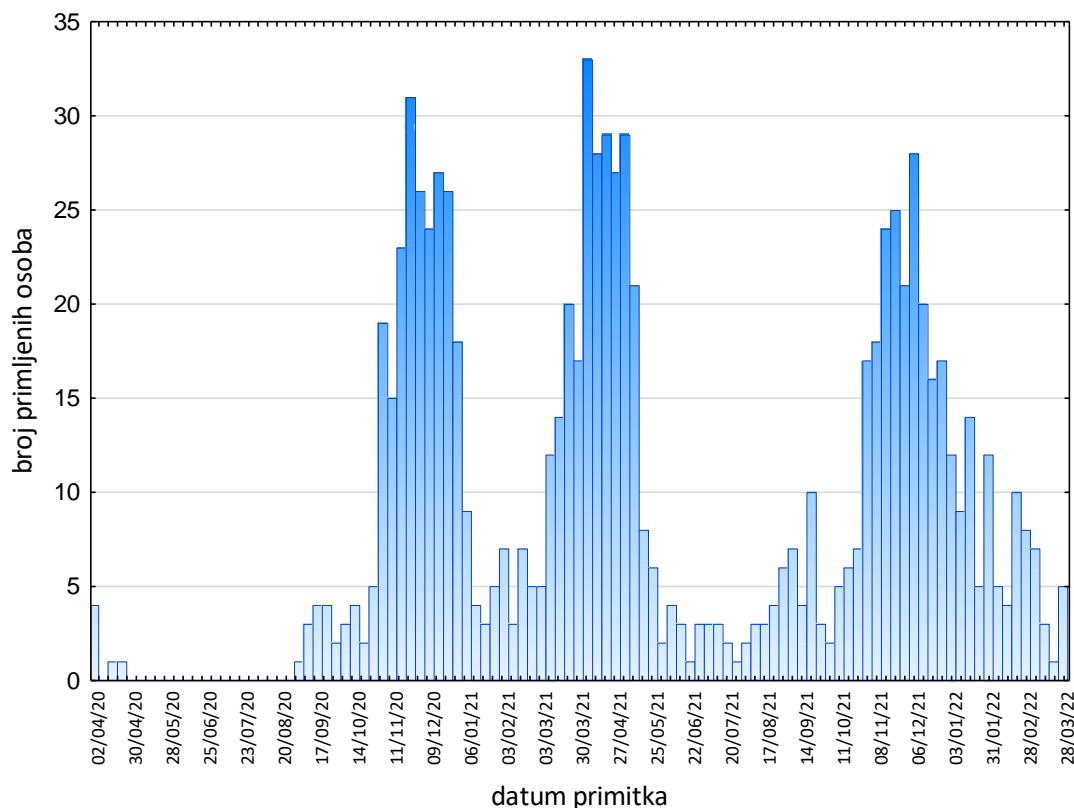
Ovo istraživanje odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC Rijeka. Prilikom istraživanja osigurano je „poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost za ispitanika“. Prilikom prikupljanje i obrade podataka očuvala se privatnost podataka za svakog bolesnika.

Statistička analiza podataka

Sakupljeni podatci obrađeni su korištenjem programa STATISTICA 14.0.0.15 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, Sjedinjene Američke Države) i Excel 2019 (MSFT, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države). Analiza je rađena isključujući nepotpune ili nedostajale podatke o bolesnicima. Za prikaz podataka koristila se deskriptivna statistika. Kvantitativni podatci pokazani su mjerama srednje vrijednosti i varijabilnosti, dok su kategorijske varijable prikazane frekvencijama i postotcima. Raspodjela podataka testirana je na normalnost Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kontinuirane varijable koje nisu slijedile normalnu raspodjelu prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR), a one koje su se raspoređivale po normalnoj raspodjeli prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Za usporedbu kontinuiranih varijabli, koje se nisu raspoređivale po normalnoj raspodjeli, koristili smo Mann-Whitney U test, a za usporedbu kategorijskih varijabli odnosno broja preživjelih i umrlih χ^2 test. Za izražavanje stupnja povezanosti koristio se Pearsonov koeficijent korelacije u slučaju normalne raspodjele podataka, dok se u protivnom koristio Spearmanov koeficijent korelacije. Sve statističke analize izvođene su uz nivo značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati

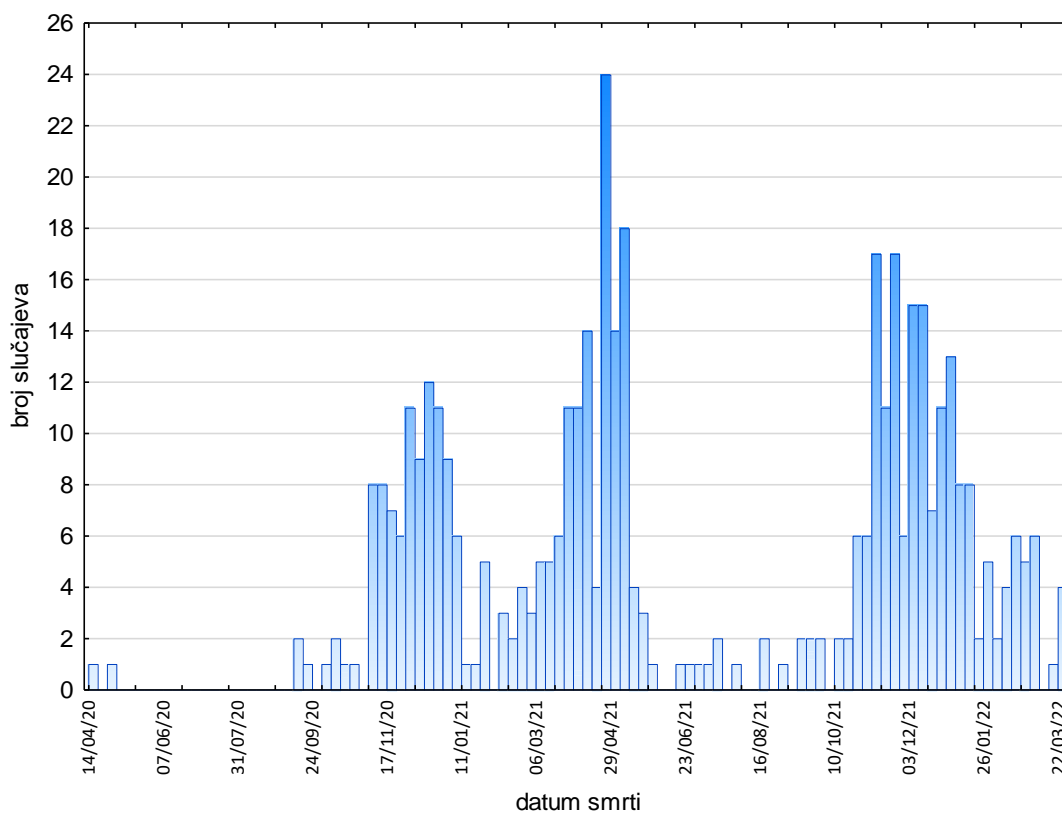
U razdoblju od 28. ožujka 2020. do 28. ožujka 2022. godine u CRC-u hospitalizirano je ukupno 900 bolesnika s COVID-om 19. Na slici 1 prikazan je broj bolesnika koji su zaprimljeni u CRC-u KBC-a Rijeka u razdoblju koje ovaj rad analizira, dok je na slici 2 prikazan mortalitet u istom vremenskom razdoblju.



Slika 1. Prikaz tjednog broja novozaprimljenih bolesnika u CRC Rijeka u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2022.

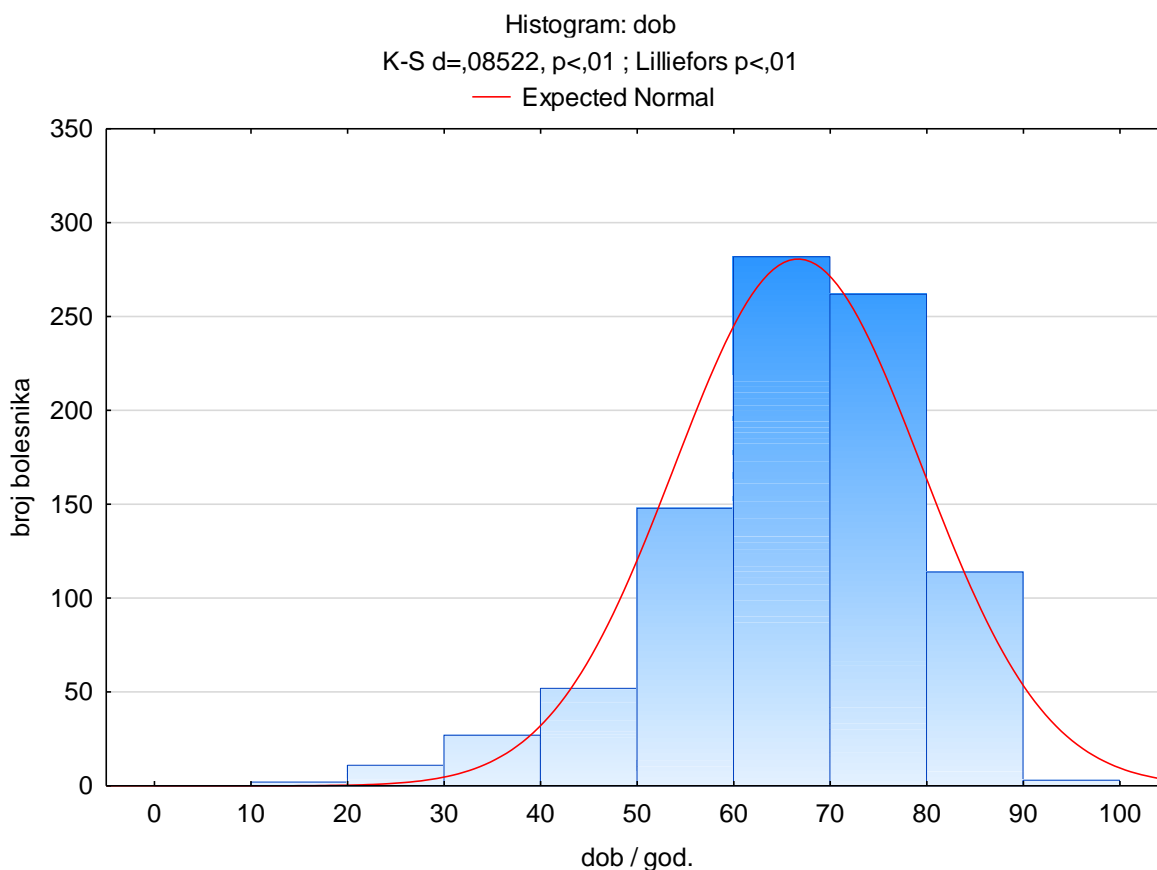
Iz slike 1. vidi se kako je došlo do naglog širenja bolesti u populaciji. Vrhunac hospitalizacije dogodio se nekoliko puta a najizraženiji je onaj u studenom 2020, pa u travnju 2021. godine, te u studenom i prosincu 2021. god. Također je vidljivo da je broj hospitalizacija pao na nulu tijekom izuzetno restriksijskih mjera koje su se provodile tijekom proljeća i ljeta 2020. godine.

Iste je mjere projekt „A global panel database of pandemic policies“ Oxfordskog sveučilišta svojedobno nazvao jednima od najstrožih na Svijetu (14).



Slika 2. Prikaz tjednog broja preminulih bolesnika za vrijeme hospitalizacije u CRC-u.

Raspodjela bolesnika prema dobi, prikazana na slici 3., nije se pokazala normalnom Kolmogorov-Smirnovljevim testom zbog nesrazmjernog udjela starije populacije. Medijan i interkvartilni raspon dobi zaprimljenih pacijenata iznose 68 (60-75) godina, no najmlađi bolesnik imao je samo 11, dok je najstarija bolesnica čak 99 godina.



Slika 3. Raspodjela hospitaliziranih bolesnika prema dobi i usporedba s Gaussovom krivuljom normalnosti.

Analiza podataka je pokazala da među hospitaliziranim bolesnicima dominiraju osobe muškog spola. Od svih hospitaliziranih u CRC-u njih 600 (66.7%) bili su muškarci, a 300 (33.3%) žene. Usporedba dobi muških i ženskih bolesnika Mann-Whitney U testom nije bila statistički značajna ($p=0,1167$).

Od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika preminulo je 495 ili 54,4% tijekom liječenja u KBC-u (418 ili 45,9% preminulo ih je tijekom hospitalizacije na CRC-u, dok je 77 ili 8,5% bilo otpušteno iz CRC-a te je preminulo u nastavku liječenja na jednom od drugih odjela unutar KBC Rijeka). Pearsonov χ^2 test pokazao je kako nema statistički značajne razlike među ishodima liječenja prema spolu, no statistički značajna razlika postoji u preživljenju bolesnika

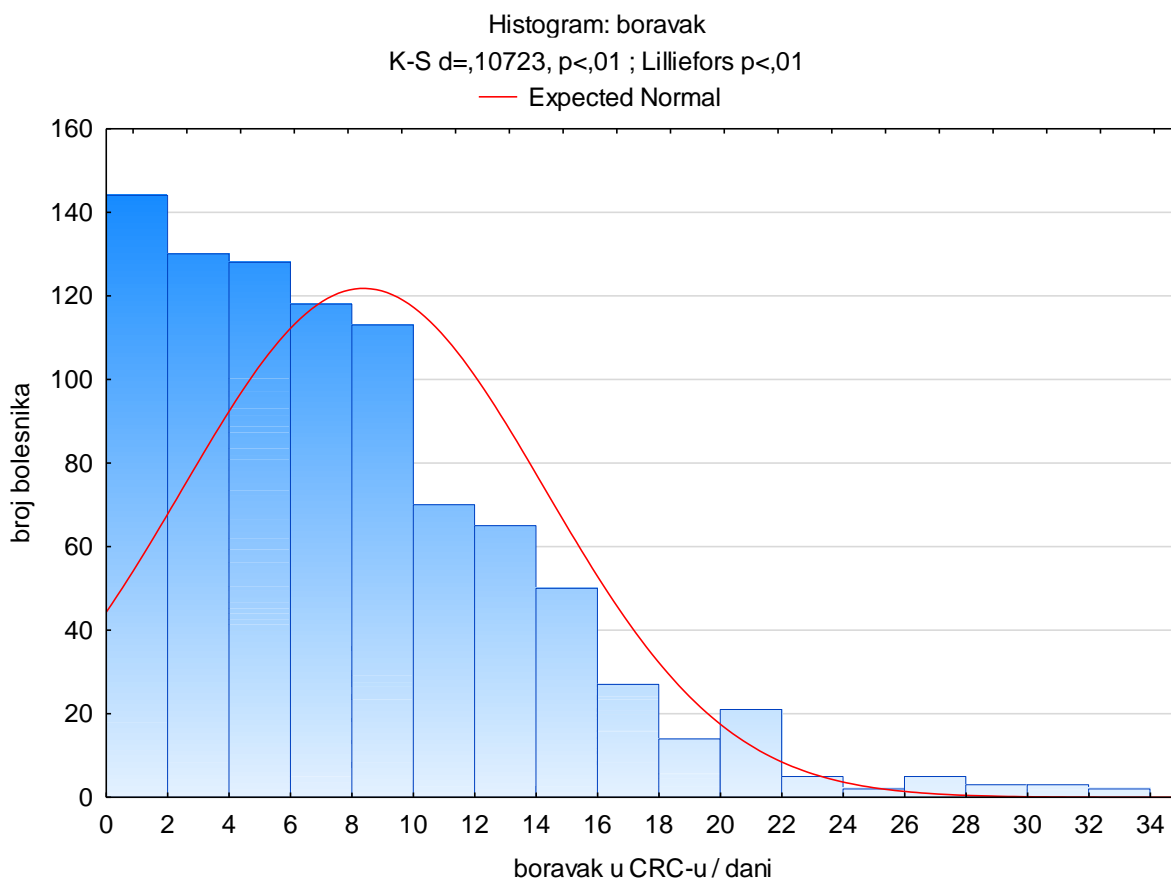
s obzirom na njihovu dob. Medijan (IQR) dobi preživjelih bolesnika bio je 63 (54-72), a preminulih 72 (65-78) godine. U tablici 1. prikazan je mortalitet (CFR) po dobnim skupinama zaprimljenih bolesnika u CRC. Iz tablice je vidljivo da se mortalitet povećava s dobi.

Tablica 1. Analiza ishoda liječenja SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u CRC-u Rijeka po dobnim skupinama pacijenata.

CFR (eng. case fatality rate) – smrtnost

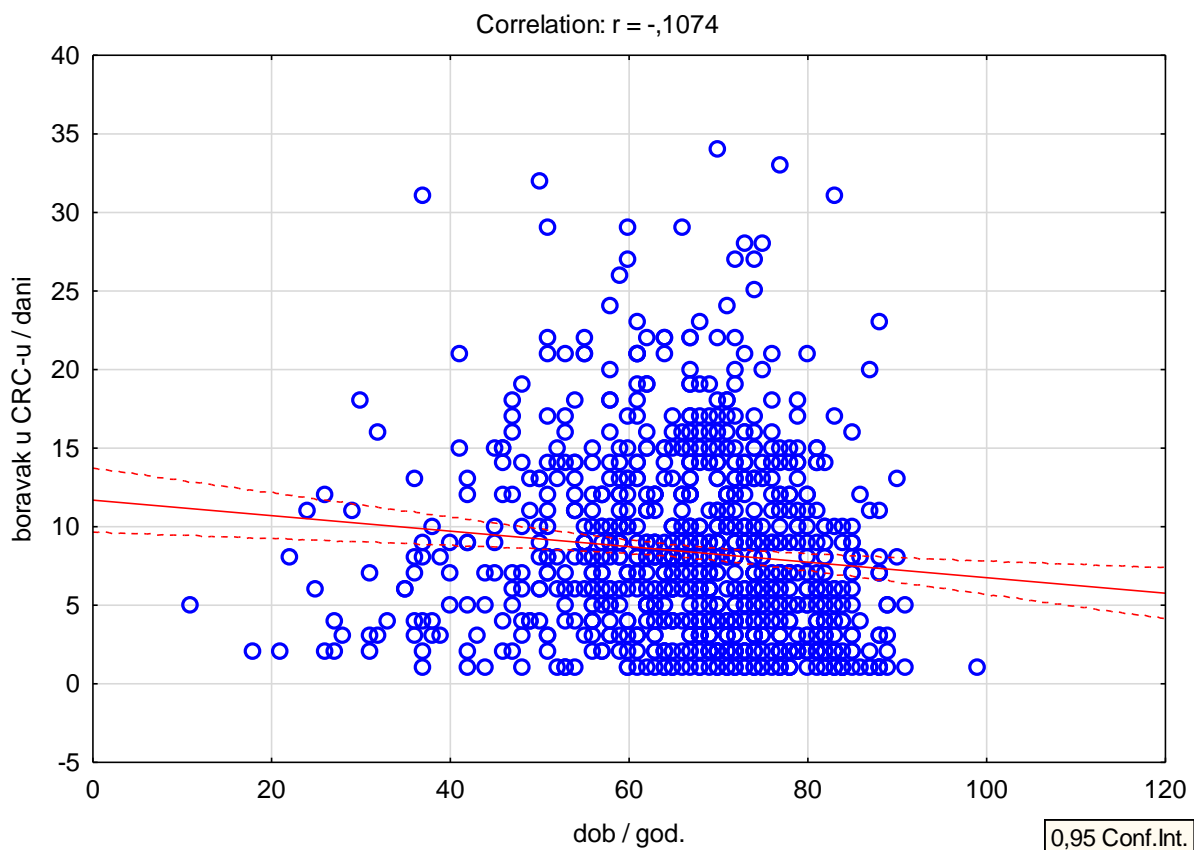
varijabla	podgrupa	Ukupno N (%)	Broj umrlih	CFR (%)
Dob / god.	10-20	2 (0,22)	1	50,00
	21-30	11 (1,21)	-	-
	31-40	27 (2,97)	6	22,22
	41-50	52 (5,71)	12	23,08
	51-60	148 (16,26)	58	39,19
	61-70	282 (30,98)	169	59,93
	71-80	262 (28,79)	178	67,94
	81-90	114 (12,53)	86	75,44
	91-100	3 (0,33)	3	100,00
Ukupno		901 (100%)	490	54.38

Trajanje hospitalizacije u CRC-u nema svojstva normalne raspodjele (slika 4.) te učestalost naglo opada s dužinom boravka. Dok su najčešće hospitalizacije bile od 1 i 2 dana (mod iznosi 2 dana), medijan (IQR) dužine hospitalizacije iznosio je 7 (4-12) dana.



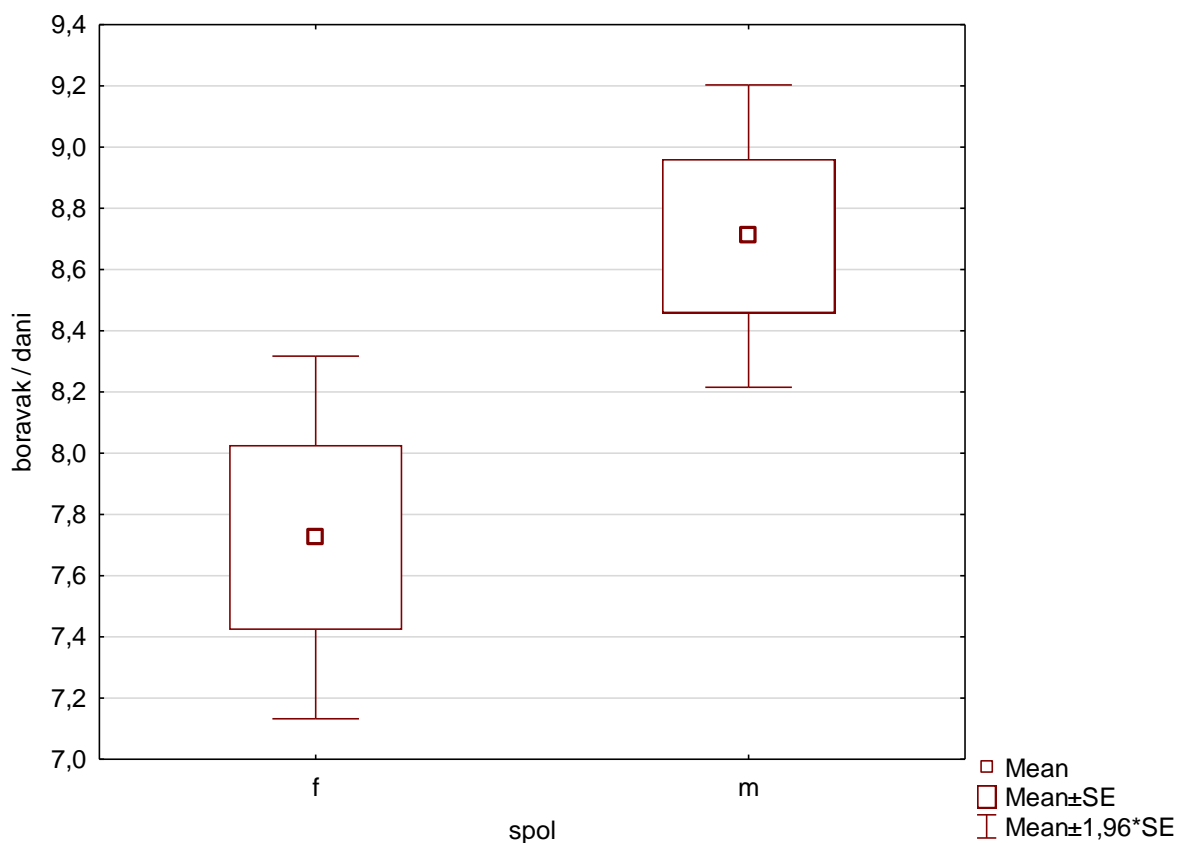
Slika 4. Prikaz raspodjele dužine boravka SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u CRC-u Rijeka i usporedba s Gaussovom krivuljom.

Dob je pokazala negativnu, ali statistički značajnu korelaciju ($r=-0.11$) s dužinom boravka SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika u bolnici ($p=0,001$), dakle stariji bolesnici su imali zabilježene kraće hospitalizacije u CRC-u (slika 5.). Dobiveni rezultati su u skladu s ishodima liječenja ovisnima o dobi, koji su već opisani, te s podacima o ishodu u korelaciji s dužinom boravka.



Slika 5. Grafički prikaz korelacije dobi pacijenata i dužine boravka na odjelu.

Prosječna dužina boravka bolesnika koji su se oporavili iznosi $(9,8 \pm 6,3)$ dana dok je kod bolesnika sa smrtnim ishodom iznosi $(7,0 \pm 5,4)$ dana. Razlika u dužini hospitalizacije statistički je značajna (Mann-Whitney U test, $p < 0,001$). Uspoređujući dužinu boravka prema spolu bolesnika T-testom za nezavisne uzorke nalazimo kako su bolesnici muškog spola imali statistički značajno ($p = 0,018$) duže hospitalizacije $(8,7 \pm 6,2)$ dana od bolesnica ženskog spola $(7,7 \pm 5,2)$ dana (slika 6.).



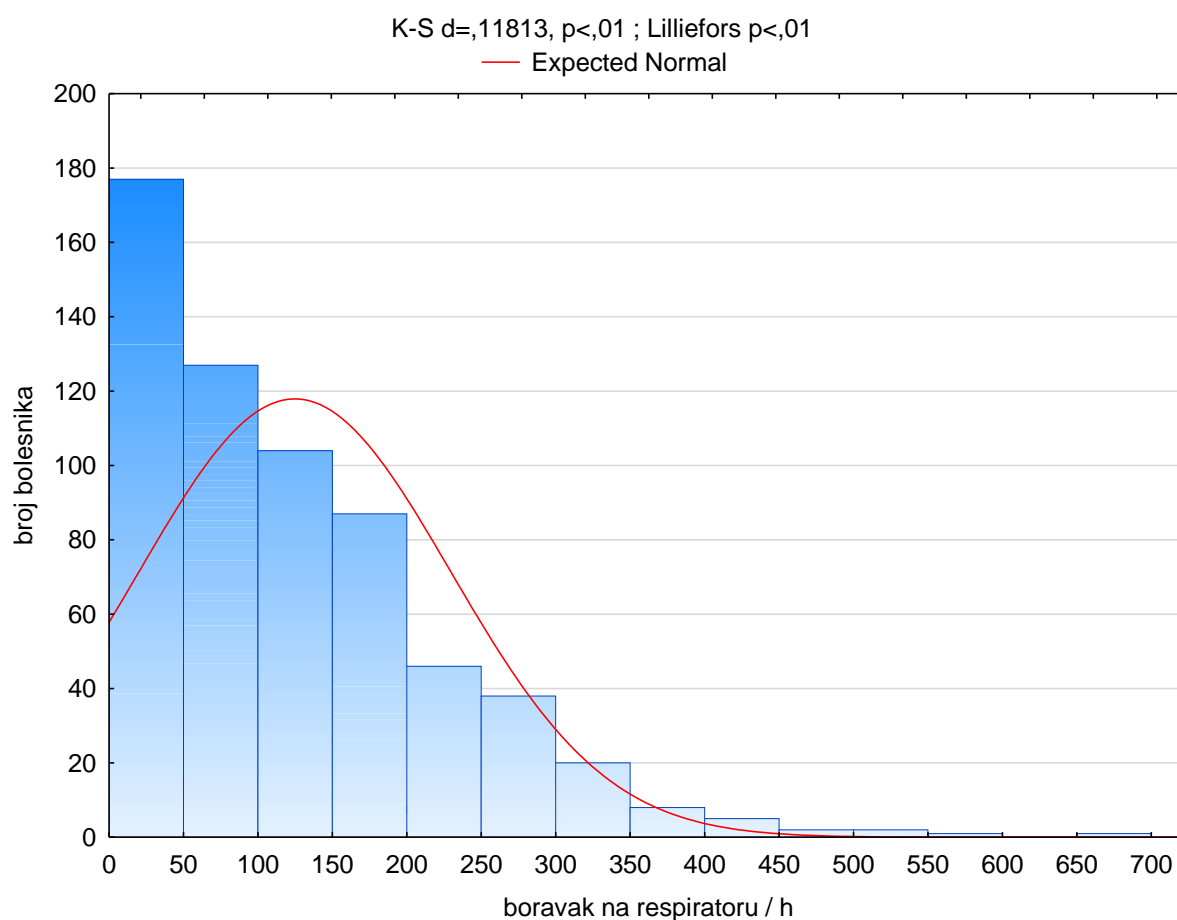
Slika 6. Usporedba dužine hospitalizacije muških i ženskih SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u CRC Rijeka.

Od svih hospitaliziranih osoba ni jednu dozu cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa nije primilo 828 (91,0%), dok je njih 24 (2,6%) nepotpuno cijepljeno (primilo je jednu dozu Comirnaty (BioNTech, Mainz, DE; Pfizer, New York, NY, Sjedinjene Američke Države), Spikevax (Moderna, Cambridge, MA, Sjedinjene Američke Države), Vaxzevria (Sveučilište Oxford, Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo; AstraZeneca, Cambridge, Ujedinjeno Kraljevstvo) ili Nuvaxovid (Novavax, Rockville, MD, Sjedinjene Američke Države) cjepiva), 46 bolesnika (5,1%) potpuno je cijepljeno (primili su dvije doze Comirnaty (BioNTech, Mainz, DE; Pfizer, New York, NY, Sjedinjene Američke Države), Spikevax (Moderna, Cambridge, MA, Sjedinjene Američke Države), Vaxzevria (Sveučilište Oxford, Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo; AstraZeneca,

Cambridge, Ujedinjeno Kraljevstvo) i Nuvaxovid (Novavax, Rockville, MD, Sjedinjene Američke Države) cjepiva ili jednu dozu Jcovden (Janssen Pharmaceuticals cjepiva, Beerse, BE) cjepiva, te je 12 bolesnika (1,3%) bilo docijepljeno (primili su i „booster“ dozu cjepiva).

611 bolesnika, to jest 72,2% ukupnog broja bolesnika hospitaliziranih na odjelu, zahtijevalo je strojnu ventilaciju tijekom svojeg boravka u CRC-u. Dužina boravka bolesnika na MV nije pokazala svojstva normalne raspodjele Kolmogorov-Smirnovljevim testom (slika 7.), a srednja vrijednost boravka na MV izražena medijanom boravka (IQR) iznosila je 104 (43-183)h. Usporedba Yeatesovim ispravljenim χ^2 testom pokazana je statistički značajna razlika između broja preminulih i otpuštenih bolesnika koji su tijekom liječenja iziskivali MV. 415 bolesnika od ukupno 611, ili njih 67,9%, preminulo je tijekom bolničkog liječenja, dok ih je 196, ili 32,1% uspješno izliječeno te otpušteno iz ustanove. Statistički značajne razlike nije bilo između spolova bolesnika na MV pa su muškarci i žene zastupljeni u podjednakoj mjeri.

Osim na MV, 83,2% bolesnika (758 od 910) koristilo je i HF nosnu kanilu, a 52,0% (473 od ukupno 910) neinvazivnu ventilaciju. Statistička analiza je pokazala značajnu ($p < 0,001$) razliku u ishodu liječenja bolesnika na NIV-u; 415 (68,3%) bolesnika je preminulo tijekom liječenja, dok ih je 193 (31,7%) otpušteno iz bolnice. Bolesnici na HF nosnoj kanili imali su statistički značajno ($p < 0,001$) višu stopu preživljenja, 68 (67,3%), od stope mortaliteta, 33 (32,7%).



Slika 7. Prikaz raspodjele duljine boravka SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika na strojnoj ventilaciji i usporedba s normalnom raspodjelom.

Analiza podataka pokazala je većina hospitaliziranih bolesnika imala jedan ili više komorbiditeta. Najčešći komorbiditeti koje je ovaj rad zabilježio bili su hipertenzija (HA) (u 61,4% bolesnika), skupina kardiovaskularnih komorbiditeta (u 39,5% bolesnika) te šećerna bolest (DM) (u 27,0%). Statistički značajan porast smrtnosti zabilježen je kod bolesnika s HA, DM, kardiovaskularnim i nefrološkim komorbiditetima. Pulmološki, onkološki i autoimuni komorbiditeti nisu pokazali statistički značajan porast smrtnosti (tablica 2.). Isti zaključak vidi se i kod bolesnika koji su u liječenju bili na MV (tablica 3.). Bolesnika s psihijatrijskim komorbiditetima, poput shizofrenije, depresije, organiskih poremećaja i poremećaja

ovisnosti, (analizirani na manjem broju pacijenata; ukupno 626 bolesnika u periodu od 15. siječnja 2021. do 28. ožujka 2022.) bilo je 83 (13,3%), a statistički značajan porast smrtnosti nije pokazan Yeatesovim ispravljenim χ^2 testom ($p=0,952$).

Tablica 2. Utjecaj spola i komorbiditeta na ishod liječenja svih hospitaliziranih bolesnika u CRC Rijeka u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2022.

Varijable	Kategorije	br. bolesnika (%)	br. preživjelih (%)	br. preminulih (CFR)	p-vrijednost
UKUPNO		910 (100%)	388 (42,6%)	495 (54,4%)	
Spol					
	m	607 (66,7%)	253 (43,0%)	335 (57,0%)	0,722
	f	303 (33,3%)	135 (45,8%)	160 (54,2%)	
Komorbiditeti					
	kardiovaskularni	355 (40,48%)	123 (34,7%)	232 (65,3%)	<0,001
	nefrološki	93 (10,6%)	17 (18,3%)	76 (81,7%)	<0,001

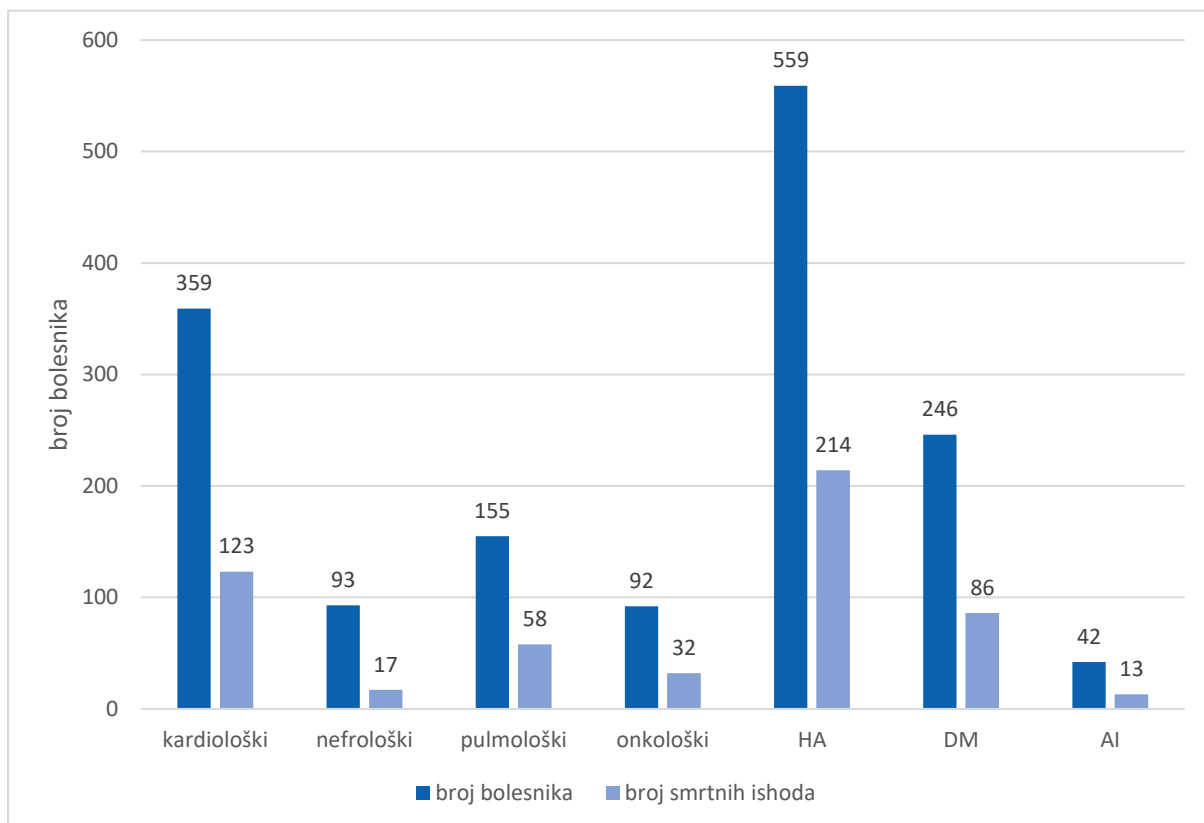
	pulmološki	153 (17,5%)	58 (37,9%)	95 (62,1%)	0,088
	onkološki	91 (10,4%)	32 (35,2%)	59 (64,8%)	0,069
	AH	554 (63,2%)	214 (38,6%)	340 (61,4%)	<0,001
	DM	240 (27,4%)	86 (35,8%)	154 (64,2%)	0,002
	AI	41 (4,68%)	13 (31,7%)	28 (68,3%)	0,101

Tablica 3. Utjecaj spola i komorbiditeta na ishod liječenja bolesnika na strojnoj ventilaciji (MV)

Varijable	Kategorije	br. bolesnika na strojnoj ventilaciji (MV) (%)	br. preživjelih bolesnika na MV (%)	br. preminulih bolesnika na MV (CFR)	p- vrijednost
Spol					
	m	409 (66,9%)	129 (31,5%)	280 (68,5%)	0,896
	f	202 (33,1%)	67 (33,2%)	135 (66,8%)	

Komorbiditeti					
kardiovaskul arni	264 (41,3%)	60 (22,7%)	204 (77,3%)	<<0,001	
nefrološki	72 (11,3%)	5 (6,9%)	67 (93,1%)	<0,001	
pulmološki	112 (17,5%)	29 (25,9%)	83 (74,11%)	0,098	
onkološki	61 (9,55%)	16 (26,2%)	45 (73,8%)	0,268	
AH	405 (63,4%)	109 (26,9%)	340 (73,1%)	<0,001	
DM	172 (26,9%)	41 (23,8%)	131 (76,2%)	0,00433	
AI	32 (5,0%)	8 (25,0%)	24 (75,0%)	0,34963	

Na slici 8. grafički je prikazana povezanost između broja bolesnika s određenim komorbiditetima (HA, DM, te grupama kardiovaskularnih, nefroloških, pulmoloških, ohnoloških te autoimunih komorbiditeta) i broja smrtnih ishoda.



Slika 8. Utjecaj komorbiditeta na ishod liječenja bolesnika hospitaliziranih u CRC-u Rijeka

Rasprava

U ovom radu analizirani su podatci o 910 hospitaliziranih SARS-COV-2 pozitivnih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2022. To ujedno govori o razvoju COVID-a 19 i pojavi pandemije u gradu Rijeci te regijama koje Rijeci gravitiraju (Primorsko-goranskoj županiji, Istarskoj županiji te Ličko-Senjskoj županiji) što je i prikazano na slici 1. Iz slike se može vidjeti jasan trend rasta broja hospitaliziranih u kratkom vremenskom razdoblju počevši s manjim bojem uslijed otvaranja CRC-a, zatim od listopada 2020. do siječnja 2021. te ponovno od ožujka 2021. do travnja 2021., nakon kojeg je uslijedio manji porast broja novozaprimljenih bolesnika u kolovozu i rujnu iste godine, završno s velikim porastom koji je trajao od studenog 2021. do kraja istraživanja u ožujku 2022 godine. Na slici se također vidi da se broj novozaprimljenih bolesnika na intenzivno liječenje u CRC Rijeka, u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2022., mijenjao u skladu sa tzv. valovima pandemije coronavirusa u Republici Hrvatskoj, tj. broju novopotvrđenih pozitivnih bolesnika. Prema izvoru (15) pandemija corona virusa U Hrvatskoj može se podijeliti na 5 valova; 1. val u trajanju od ožujka do lipnja 2020. godine, 2. val od kolovoza 2020. do veljače 2021. godine, 3. val od ožujka do lipnja 2021. godine, 4. val od kolovoza do prosinca 2021. godine te 5. val koji je započeo u siječnju 2022. godine (15).

Kako se epidemija iznenada proširila normalno je da je među hospitaliziranima bilo vrlo malo cijepljenih osoba. Taj podatak može se pripisati dvama čimbenicima; činjenici da ovaj rad analizira podatke počevši s 28. ožujkom 2020., a cijepljenje u Republici Hrvatskoj započelo je, u jeku drugog vala pandemije, tek 27. prosinca iste godine (15) te učinkovitosti cijepljenja kao metode prevencije. Od svih hospitaliziranih osoba najveći dio 828 (91,0%) nije primio niti jednu dozu cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa, dok je njih 24 (2,6%) nepotpuno cijepljeno (primilo je jednu dozu cjepiva), a samo 46 bolesnika (5,1%) potpuno je cijepljeno (primilo je

dvije doze cjepiva ili cjepivu koje zahtjeva samo jednu dozu) te je 12 bolesnika (1,3%) bilo docijepljeno (primili su i „booster“ dozu cjepiva).

Ovaj rad, u skladu s drugim studijama ove prirode, pokazao je povezanost starije dobi s povećanim mortalitetom. Slični rezultati pokazali su se i u prijašnjim epidemijama SARS-CoV-1 te MERS-a (6,16,17). Tablica 1. pokazuje porast mortaliteta sa svakom slijedećom, tj. starijom, dobnom skupinom. Ta se činjenica povezuje s oslabjelom funkcijom imunog sustava u starijoj populaciji. Dob je pokazala negativnu, ali statistički značajnu korelaciju (Pearsonov koeficijent korelacije $r = -0.11$) s dužinom boravka u bolnici ($p=0,001$), dakle stariji bolesnici su imali zabilježene kraće hospitalizacije u CRC-u.

Također smo primijetili značajno veći broj muškaraca oboljelih od COVID-19 nego žena. U ovom istraživanju od ukupno 900 oboljelih čak 600 je bilo muškaraca a 300 žena. Omjer muškaraca i žena hospitaliziranih u CRC-u bio je, dakle, 2 : 1. Slične rezultate pokazali su i članci objavljeni o radu inozemnih institucija (6,16,18–20). I kod prijašnjih infekcija MERS-CoV i SARS-CoV-1 također je utvrđeno da inficiraju više muškarce nego žene (21,22). Navedene razlike neki autori pripisuju kromosomskim razlikama te utjecajem hormona na imunوسي sustav (23–25).

Većina oboljelih, čak 611 ili 72,2% od ukupnog broja bolesnika hospitaliziranih na odjelu, zahtijevalo je tijekom svojeg boravka u CRC-u strojnu ventilaciju.

U skladu s drugim studijama (26–28), naši rezultati također su pokazali da su komorbiditeti imali statistički značajan učinak na mortalitet. Većina analiziranih bolesnika u CRC-u imala je barem jedan, ako ne i više komorbiditeta (samo AH imalo je preko 60% pacijenata). Slika 8. grafički uprizzoruje povezanost između komorbiditeta i povećanog mortaliteta bolesnika hospitaliziranih u CRC-u. I radovi na drugim populacijama navode DM, HA te kardiovaskularne komorbiditete kao najbitnije predskazatelje ishoda liječenja (16,18,29). Onkološke bolesnike

trebalo bi dalje razvrstati prema patohistologiji tumora da bi se dobili značajniji rezultati, grupirani svi zajedno pokazuju jako varijabilan CFR te nisu odraz realne situacije. (30).

Svjesni smo da ovaj rad ima dosta ograničavajućih čimbenika. Kao prvo, budući da se radi o retrospektivnoj studiji nismo imali baš sve podatke upisane za svakog bolesnika te smo u tom slučaju bili prisiljeni raditi bez tih podataka. Ipak prednost ove studije je relativno velik broj podataka, odnosno veličina uzorka (910). Koliko je nama poznato ova studija je prva deskriptivna studija koja se bavi analizom podataka o liječenju SARS-COV-2 pozitivnih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u dvogodišnjem periodu.

I, kao posljednje, ali ne manje važno, vjerujemo da će rezultati ovog rada doprinijeti analizi pandemije COVID19 u gradu Rijeci i regijama koje Rijeci gravitiraju, te da će analiza podataka o liječenim bolesnicima od bolesti COVID19 pomoći u borbi s ovom bolesti u budućnosti.

Zaključci

Na temelju analize podataka prikupljenih u bazi IBIS o liječenju 910 SARS-COV-2 pozitivnih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2022. izvedeni su sljedeći zaključci.

Analiza je pokazala da je značajno veći broj muškaraca obolio od COVID-19 nego žena. Omjer broja muškaraca i žena hospitaliziranih zbog COVID-a 19 u CRC-u bio je 2:1. Utvrđeno je da su teže infekcije SARS-CoV-2 češće u muškaraca nego žena.

Analiza bolesnika po dobi je pokazala da je većina bolesnika bila je u dobnoj skupini između 60 i 70 godina. Medijan i interkvartilni raspon dobi zaprimljenih bolesnika iznosio je 68 (60-75) godina.

Usporedba dobi osoba koje su se oporavile od COVID-a 19 statistički se značajno razlikuje od dobi osoba koje se nisu uspjele oporaviti. Medijan i interkvartilni raspon (IQR) dobi preživjelih bolesnika iznosio je 63 (54-72), a preminulih 72 (65-78) godine. Također je pokazano da postoji statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije kod osoba koje su se oporavile i onih koji se nisu uspjeli oporaviti od COVID-a 19. Prosječno trajanje boravka bolesnika koji su se oporavili iznosila je $(9,8 \pm 6,3)$ dana dok je kod bolesnika sa smrtnim ishodom iznosila $(7,0 \pm 5,4)$ dana.

Usporedba dužine boravka prema spolu pokazala je da su bolesnici muškog spola imali statistički značajno duže hospitalizacije $(8,7 \pm 6,2)$ dana od bolesnica ženskog spola $(7,7 \pm 5,2)$ dana.

Naši rezultati također su pokazali da su komorbiditeti imali statistički značajan učinak na mortalitet. Najčešći komorbiditeti bili su hipertenzija (HA) (u 61,4% bolesnika), skupina kardiovaskularnih komorbiditeta (u 39,5% bolesnika) te šećerna bolest (DM) (u 27,0%

bolesnika). Statistički značajan porast smrtnosti zabilježen je kod pacijenata s HA, DM, kardiovaskularnim i nefrološkim komorbiditetima.

Ovaj rad pokazao je također da COVID19 predstavlja najveći rizik za stariju populaciju, te za bolesnike koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, kroničnog bubrežnog zatajenja, arterijske hipertenzije ili šećerne bolesti. Te skupine imaju statistički značajno veći mortalitet u usporedbi s općom populacijom.

Sažetak

U ovoj retrospektivnoj kohortnoj studiji analizirani su podaci 910 bolesnika oboljelih od COVID-19 i primljenih u Respiracijski centar KBC-a Rijeka u razdoblju od 28. ožujka 2020. do 28. ožujka 2022. Podatci su dobiveni uvidom u podatke bolesnika pomoću integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) te knjiga protokola CRC-a. Sakupljeni podatci obrađeni su korištenjem programa STATISTICA 14.0.0.15 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, SAD) i Excel 2019 (MSFT, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države). Rad je analizirao osnovne podatke poput spola i dobi, trajanje boravka na odjelu u danima, trajanje primjene strojne ventilacije, neinvazivne ventilacije te „high-flow“ nosne kanile u satima, ishod liječenja bolesnika, komorbiditeti bolesnika prije hospitalizacije na CRC-u.

Analiza je pokazala da je većina bolesnika bila je u dobnoj skupini od 60 do 70 godina. Omjer muškaraca i žena bio je 2 : 1. Od svih bolesnika više od 60% imalo je neki od komorbiditeta. Šećerna bolest, kronične bolesti dišnog sustava, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, kronična bolest bubrega i karcinom bili su najčešći komorbiditeti. Rezultati ove studije pokazali su da su muški spol, starija dob, kronična bubrežna bolest, kardiovaskularni komorbiditeti, šećerna bolest i arterijska hipertenzija bili su značajno povezani sa smrtnošću među oboljelima na intenzivnom liječenju od COVID-19. Stoga je tijekom epidemije posebno važno obratiti pozornost na muške starije bolesnike sa šećernom bolešću, hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima i kroničnom bolesti bubrega.

Ključne riječi: COVID-19, epidemiologija, intenzivno liječenje, komorbiditeti, respirator, mortalitet, SARS-CoV-2

Summary

This retrospective cohort study analysed data from 910 hospitalisations of patients with COVID-19 who were admitted to the COVID19 Respiratory Centre (CRC) of KBC Rijeka in the period from March 28th, 2020 to March 28th, 2022. Data was obtained by reviewing patient data using the Integrated Hospital Information System (IBIS) and from written records of the CRC. The collected data was analysed using the programs STATISTICA 4.0.0.15 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, SAD) and Excel 2019 (MSFT, Redmond, WA, SAD). Examined patient characteristics included age, sex, the length of stay in days, the length of mechanical ventilation support, the outcome of the treatment, and underlying disease before the hospitalisation.

The analysis has shown that most of the cases were in the group of 60 to 70 years of age. The male to female ratio was 2: 1. Out of all analysed patients, more than 60%, had at least one comorbidity. Diabetes, chronic respiratory disease, hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and cancer were the most common comorbidities. Male gender, old age, and comorbidities were significantly associated with increased mortality. The results of this study, in fact, highlighted male gender, older age, diabetes, hypertension, chronic kidney disease and cardiovascular comorbidities as significantly associated with the risk of death among COVID-19 patients in the intensive care. Therefore, during the epidemic it is especially important to pay attention to male elderly patients with diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease.

Keywords: COVID-19, epidemiology, mortality, SARS-CoV-2, comorbidities, respirator, ICU

Literatura

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2022 Jun 9];382(8):727–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>
2. Ghebreyesus TA. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. who.int. 2020 [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 13];20(5):533–4. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920301201/fulltext>
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* 2020 19:3 [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2022 Jun 13];19(3):141–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
5. Hua W, Xiaofeng L, Zhenqiang B, Jun R, Ban W, Liming L. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 16];41(2):297–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered,

- retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 16];8(5):475–81. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S2213260020300795/fulltext>
7. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Annals of Intensive Care* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Jun 16];11(1):1–17. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-021-00820-w>
 8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 16];5(7):802–10. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/>
 9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 16];46(6):1099–102. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06033-2>
 10. Sorbello M, El-Boghdady K, di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falchetta S, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 17];75(6):724–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221973/>

11. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020 Aug 1;288(2):192–206.
12. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jun 13];5(14):297. Available from: [/pmc/articles/PMC5537116/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35537116/)
13. McNeill GBS, Glossop AJ. Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2022 Jun 13];12(1):33–7. Available from: <https://academic.oup.com/bjaed/article/12/1/33/260013>
14. Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nature Human Behaviour* 2021 5:4 [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2022 Jun 13];5(4):529–38. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41562-021-01079-8>
15. Ravnateljstvo civilne zaštite. Epidemija koronavirusa u Republici Hrvatskoj [Internet]. Ministarstvo unutarnjih poslova Republike Hrvatske . 2022 [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://civilnazastita.gov.hr/UserDocImages/CIVILNA%20ZA%20TITA/PDF_ZA%20WEB/Bro%C5%A1ura-COVID2.pdf

16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
17. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 13];203(1):54–66. Available from: [/pmc/articles/PMC7781141/](#)
18. Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri GH, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun 1;127.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
20. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
21. Channappanavar R, Fett C, Mack M, ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2017 May 15 [cited 2022 Jun 17];198(10):4046–53. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/198/10/4046>

22. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016 Aug 1;49:129–33.
23. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2022 Jun 13];56(3):308–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963611/>
24. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2022 Jun 13];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584674/>
25. Marriott I, Huet-Hudson YM. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunol Res* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jun 13];34(3):177–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16891670/>
26. Abbatecola AM, Antonelli-Incalzi R. COVID-19 Spiraling of Frailty in Older Italian Patients. *The journal of nutrition, health & aging* 2020 24:5 [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Jun 17];24(5):453–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-020-1357-9>
27. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 17];109(5):531–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01626-9>

28. WJ G, WH L, Y Z, HR L, ZS C, YM L, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 17];55(5):640. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217650/>
29. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2021.
30. Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 9];127(9):1459–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378122/>

Životopis

Petar Žauhar rođen je u Rijeci 26. kolovoza 1997. godine. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje završio je u Osnovnoj školi Nikola Tesla, a srednjoškolsko u Gimnaziji Andrije Mohorovičića u Rijeci. Tijekom obrazovanja je sudjelovao na državnim natjecanjima iz kemije i iz debate. Akademske godine 2016./2017. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a svoju 5. godinu studija (akademске god. 2020./2021.) provodi na 2. medicinskom fakultetu Karlovog Sveučilišta u Pragu u sklopu Erasmus+ studijskog boravka. Ljeto 2019. proveo je dva mjeseca na praksi u EEG laboratoriju Sveučilišta Sapienza u Rimu. Sljedeće godine ljetnu praksu stiče u Psihijatrijskoj bolnici Rab (Županijska specijalna bolnica Insula) u Kamporu na otoku Rabu. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja Petar je bio demonstrator Zavod za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, te na Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju. Pored toga aktivno je sudjelovao i prezentirao radove na Kongresu hitne medicine, Kongresu neuroznanosti NeuRi te na Kongresu debljine. Za vrijeme COVID19 pandemije radio je na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije kao asistent na cijepljenju, na lokaciji za testiranje uzimao je briseve za testiranje na SARS-CoV-2 i u administrativnoj obradi i slanju nalaza istih testova. Ljeti je praksu stjecao radeći kao medicinska ispomoć na sportskim događanjima u organizaciji Riječkog sportskog saveza.