

Ishodi liječenja pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije na odjelu intenzivne medicine KBC Rijeka tijekom 2. i 3. vala pandemije SARS-CoV-2 virusa s obzirom na komorbiditete, dob, spol i vrstu mehaničke ventilacije

Vučković, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:060996>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



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

Tin Vučković

ISHODI LIJEČENJA PACIJENATA OBOLJELIH OD COVID-19 INFEKCIJE NA ODJELU INTENZIVNE
MEDICINE KBC RIJEKA TIJEKOM 2. I 3. VALA PANDEMIJE SARS-COV-2 VIRUSA S OBZIROM NA
KOMORBIDITETE, DOB, SPOL I VRSTU MEHANIČKE VENTILACIJE

Diplomski rad



Rijeka, 2023.

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

Tin Vučković

ISHODI LIJEČENJA PACIJENATA OBOJELIH OD COVID-19 INFEKCIJE NA ODJELU INTENZIVNE
MEDICINE KBC RIJEKA TIJEKOM 2. I 3. VALA PANDEMIJE SARS-COV-2 VIRUSA S OBZIROM NA
KOMORBIDITETE, DOB, SPOL I VRSTU MEHANIČKE VENTILACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 20. lipnja 2023. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Janja Tarčuković, dr.med.
2. prof.dr.sc. Alan Šustić, dr.med.
3. doc.dr.sc. Igor Barković, dr.med.

Rad sadrži 27 stranica, 2 slike, 4 tablice, 20 literaturnih navoda.

Posveta i zahvala

Svoj diplomski rad posvećujem onima koji su bili uz mene od prvog pa sve do zadnjeg ispita, kroz svu težinu, ali i radost studiranja te mi pružali svaku vrstu potpore koja mi je bila potrebna - svojim roditeljima; majci Violeti i ocu Davoru, njihovim supružnicima Darku i Olgici, svome bratu Ediju, bakama Zdenki i Milki te djedu Šimunu. Rad posvećujem i prijateljima uz koje su svi napori i izazovi bili lakši, a radost i zabava veći: Gocu, Vetu, Tuni, Nixu, Teni, Leji i Lovri. Na kraju, rad posvećujem i svojoj djevojci Luciji, osobi koja mi je pružala konstantnu potporu, vjeru i hrabrost u ostvarivanju svojih ciljeva te me poticala da budem što bolja verzija sebe.

Zahvaljujem se poštovanome prof. dr. sc. Alenu Protiću, dr. med. na mentoriranju kroz pisanje diplomskog rada, kao i vođenju kroz prikupljanje podataka za moju prvu prospektivnu studiju.

Sadržaj

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Uvod..... | 1 |
| 1.1. | Coronaviridae i COVID-19 | 2 |
| 1.2. | Klinički oblici COVID-19 infekcije..... | 4 |
| 1.3. | Simptomatski oblici infekcije | 4 |
| 1.4. | COVID-19 pneumonija | 5 |
| 1.5. | ARDS..... | 6 |
| 1.6. | Mogućnosti u liječenju COVID-19 infekcije..... | 8 |
| 1.7. | COVID-19 cjepivo | 9 |
| 2. | Svrha rada | 10 |
| 3. | Ispitanici i postupci | 10 |
| 4. | Rezultati | 11 |
| 5. | Rasprava..... | 15 |
| 6. | Zaključci..... | 20 |
| 7. | Sažetak | 21 |
| 8. | Summary | 22 |
| 9. | Literatura..... | 23 |
| 10. | Životopis..... | 27 |

Popis skraćenica i akronima

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

AH – arterijska hipertenzija

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ALI (engl. *acute lung injury*) – akutna ozljeda pluća

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) – bolest uzrokovana virusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2

CPAP (engl. *continuous positive airway pressure*) – kontinuirani pozitivni pritisak zraka

CRC – Corona respiratorni centar

DM – diabetes mellitus

ER – endoplazmatski retikulum

HFNC (engl. *high-flow nasal cannula*) – nosna kanila visokog protoka kisika

IBIS – integrirani bolnički informatički sustav

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC – Klinički bolnički centar

MOF (engl. *multiple organ failure*) – višeorgansko zatajenje

NIPPV (engl. *noninvasive positive pressure ventilation*) – neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom

RT-PCR (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*) - lančana reakcija polimeraze obrnute transkripcije u stvarnom vremenu

RT-LAMP – (engl. *reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*) - izotermna amplifikacija posredovana petljom reverzne transkripcije

RNK – ribonukleinska kiselina

SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – virus teškog akutnog respiratornog sindroma 2

1. Uvod

Prvi slučaj COVID-19 u Republici Hrvatskoj registriran je u gradu Zagrebu, 25. veljače 2020. godine [1]. Od tada u Republici Hrvatskoj zabilježeno je preko 1.270.000 slučajeva zaraze virusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), od čega je broj preminulih 18.255 (zaključno s danom 30. svibnja 2023.) [1]. Krajem 2019. godine broj zaraženih pacijenata u Italiji eksponencijalno je počeo rasti. Prve regije koje su bile zahvaćene pandemijom ubrzo su postale epicentri te glavni izvori zaraze za cijelu Italiju, a to su sjeverne regije Lombardija i Veneto. Navedene regije postale su glavni geografski izvor zaraze i za Primorsko-goransku županiju, a time i čitavu Republiku Hrvatsku [2]. Klinički bolnički centar (KBC) Rijeka kao centralna ustanova županije, među prvim je zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj koji otvara specijalne COVID-19 centre te hospitalizira pacijente s teškim kliničkim slikama. Nagla izloženost Primorsko-goranske županije novomutiranom virusu objašnjava se snažnom geografskom, odnosno ekonomskom povezanošću Hrvatske i Italije, gdje je tranzit radnika-povratnika velik, poglavito iz dviju regija koje su bile najpogođenije novom bolešću [2]. Kreiranje algoritma liječenja ove nove bolesti, koji će omogućiti što veću stopu preživljenja, postao je prioritet zdravstvenih institucija i ustanova cijeloga svijeta, pa tako i KBC Rijeka. Stoga se temeljem podataka uzetih iz Integriranog Bolničkog Informatičkog Sustava (IBIS) Kliničkog bolničkog centra Rijeka započelo kreiranje algoritma temeljenog na statistici. S obzirom da je glavni patofiziološki mehanizam odgovoran za razvijanje teške kliničke slike u ove bolesti akutni

respiratorni distres sindrom (ARDS), glavna metoda liječenja je ventilacijska potpora i mehanička ventilacija [3].

1.1. Coronaviridae i COVID-19

Coronaviridae je obitelj RNK virusa s pozitivnim lancem ovojnice koji inficiraju vodozemce, ptice i sisavce. Skupina uključuje podobitelji Letovirinae i Orthocoronavirinae, a članovi potonjeg poznati su kao koronavirusi. Virusni genom je dug 26 do 32 kilobaze. Površina virusa tipično je „ukrašena“ površinskim izbočinama oblika latica veličine 20nm, tzv. šiljci. Promatranjem ove strukture pod elektronskim mikroskopom može se primjetiti sličnost sa solarnom koronom. 5' i 3' krajevi genoma imaju poli-A kapu. Virusna ovojnica nastaje pupanjem kroz membranu endoplazmatskog retikuluma (ER) ili Golgijevog tijela, sadrži dvije vrste glikoliziranog proteina, nazvane šiljastim (S, od engl. *spike*) i membranskim proteinima. Šiljasti protein čini velike peplomere, a transmembranski protein je trostruk. Torovirusi i odabrani podskup koronavirusa (osobito članovi podskupine A u rodu Betacoronavirus) posjeduju, uz peplomere sastavljene od S, drugu vrstu površinskih izbočina koje se sastoje od proteina hemaglutinin-esteraze. Sljedeći važni strukturni protein je fosfoproteinska nukleokapsidna bjelančevina, koja je odgovorna za spiralnu simetriju kapside koji okružuje genomsku ribonukleinsku kiselinu. Četvrti i najmanji virusni strukturni protein poznat je kao protein ovojnice (E), za koji se smatra da je uključen u pupanje virusa [3].

Genetska rekombinacija može se dogoditi kada su najmanje dva virusna genoma prisutna u istoj zaraženoj stanici domaćina. Čini se da je rekombinacija RNK glavna pokretačka snaga u evoluciji koronavirusa. [2] Rekombinacija može odrediti genetsku varijabilnost unutar CoV vrste, sposobnost CoV vrste da skoči s jednog domaćina na drugog i, nerijetko, pojavu novog CoV-a.

Točan mehanizam rekombinacije kod CoV nije poznat, ali vjerojatno uključuje promjenu šablona tijekom replikacije genoma [3].

COVID-19 se prenosi kada zarazne čestice dođu u kontakt sa sluznicom domaćina, odnosno kada se udahnu ili dođu u kontakt s očima, nosom ili ustima. Rizik od zaraze najviši je kada su ljudi u neposrednoj blizini, na što se nastojalo utjecati općim mjerama suzbijanja infekcije, odnosno, distanciranjem. Manje čestice mogu ostati lebdjeti u zraku, osobito u zatvorenom prostoru. Prijenos se također može dogoditi kada ljudi dodiruju oči, nos ili usta nakon što su dodirnuli površine ili predmete koji su bili zaraženi virusom. Ljudi ostaju zarazni i do 3 tjedna, a naravno, mogućnost širenja zaraze moguća je i bez razvoja simptoma [4].

Metode testiranja na COVID-19 za otkrivanje nukleinske kiseline virusa uključuju lančanu reakciju polimeraze obrnute transkripcije u stvarnom vremenu (RT-PCR), pojačanje posredovano transkripcijom i obrnutu transkripciju izotermno pojačanje posredovano petljom (RT-LAMP) iz nazofaringealnog brisa [5].

Nekoliko cjepiva protiv COVID-19 odobreno je i distribuirano u raznim zemljama, koje su pokrenule masovne kampanje cijepljenja. Ostale preventivne mjere uključuju socijalno distanciranje, izolaciju i/ili primjenu postupaka karantene, korištenje zaštitnih maski za lice, pokrivanje kašljanja i kihanja, pranje ruku i provjetravanje prostorija u kojima se boravi. Dok se radi na razvoju lijekova koji inhibiraju virus, primarno je liječenje simptomatsko. Liječenje uključuje liječenje simptoma potpornom njegom, izolacijom i eksperimentalnim mjerama [5].

1.2. Klinički oblici COVID-19 infekcije

COVID-19 infekcija u čak jedne trećine slučajeva ne pokazuje simptome, odnosno, njezin klinički tijek prolazi asimptomatski [6]. Period inkubacije traje od 10 do 14 dana, međutim, većina simptoma manifestirati će se unutar 5 dana od inicijalnog kontakta pacijenta s virusom [7]. Bitno je naglasiti kako je s pojavom novih sojeva virusa, inkubacija postajala sve kraća [7].

1.3. Simptomatski oblici infekcije

Prema ozbiljnosti kliničke slike u pacijenta, simptomatske infekcije COVID-19 dijele se na blagi, umjereni i teški i kritični oblik bolesti:

1. Blagi oblik bolesti, oblik je bolesti kod koje pacijenti pokazuju simptome bolesti, ali u oduststvu pneumonije i hipoksije [7].
2. Umjereni oblik bolesti, karakterizirana je kliničkom slikom blaže pneumonije [7].
3. Teški oblik bolesti, označava tešku pneumoniju (vrućica, kašalj, dispneja, tahipneja + barem jedan od sljedećih znakova: tahipneja veća od 30/min, respiratorni distres ili saturacija krvi kisikom koja je manja od 90% pri atmosferskom zraku [7].
4. kritični oblik bolesti, manifestira se u obliku akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), sepse i/ili septičkog šoka koje dovode do akutnog tromboziranja i plućne tromboembolije ili, kada su u pitanju djeca, multisistemskim upalnim sindromom [7].

Zastupljenost simptoma prema učestalosti su sljedeći: febrilitet, kašalj, anoreksija, dispneja te mijalgije. Među učestalim, ali nespecifičnim simptomima ubrajaju se grlobolja, glavobolja, kongestija nosa, simptomi digestivnog sustava te anosmija [6, 7].

1.4. COVID-19 pneumonija

COVID-19 uglavnom je ograničen na gornje i provodne dišne putove kod oko 80% zaraženih pacijenata. Međutim, u gotovo 20% bolesnika bolest napreduje do alveola i rezultira hipoksijom i zamućenjem u obliku tzv. „*groundglass*“ zasjenjenja. Temeljni uzrok ozbiljnog oštećenja pluća može se pripisati visokoj ekspresiji angiotenzin-konvertirajućem enzimu 2 (ACE2, od engl. *angiotensin-converting enzyme 2*) tkivu. Zabilježeno je da su epitelne stanice tipa II u plućima osjetljivije na infekciju SARS-CoV-2 i da zaražene stanice prolaze kroz apoptozu onda kada budu inficirane. Budući da su te stanice glavni sudionici izlučivanja surfaktanta, smanjena razina surfaktanta u alveolama nakon virusne destrukcije pneumocita uzrokuje kolaps alveola, što potom dovodi do upale pluća i sindroma akutnog respiratornog distresa [8, 9].

Patološko oštećenje pluća uzrokovano COVID-19 može biti izravno povezano s virusnom destrukcijom alveolarnih i bronhijalnih epitelnih stanica ili masovnom proizvodnjom proupalnih citokina (citokinska oluja). Usprkos tome, masivno oštećenje alveola i progresivno respiratorno zatajenje vodeći su uzroci smrt u kritično bolesnih pacijenata. Iako se virusno opterećenje nazofaringealnih seroloških uzoraka smanjuje 10-15 dana nakon pojave simptoma u bolesnika s COVID-19, patološka alveolarna oštećenja nastavljaju se pogoršavati. Vrijedno je spomenuti da virusni titar nazofaringealnih uzoraka ne mora biti pravi marker virusnog titra u tkivima, budući da su obdukcije pokazale visoke koncentracije virusa u plućima. Međutim, nedavna studija nije otkrila virusne citopatske promjene u uzorcima pluća pet teških pacijenata s COVID-19 [8, 9].

1.5. ARDS

Akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*) je upalno oštećenje plućnog parenhima, koje može biti uzrokovano sepsom, traumom, pneumonijom, ili aspiracijom i difuznim infiltratima na radiogramu grudnih organa, bez povišenja tlaka u lijevoj pretklijetci, međutim, više od 60% uzorka otpada na sepsu i pneumoniju [5]. Valja napomenuti kako su osobe ovisne o alkoholu u povećanom riziku za razvijanje ARDS-a. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, te rezultatima pretraga kao što su acido-bazni status te slikovne dijagnostičke pretrage. Imperativ u liječenju jest mehanička potporna ventilacija koja je dovoljno niskog respiratornog volumena da ne oštećuje dodatno parenhim pluća. Akutna ozljeda pluća (ALI, od engl. *acute lung injury*) i ARDS su sindromi difuznog upalnog oštećenja pluća i povećane permeabilnosti krvnih žila. Iako je klinički u pitanju isto stanje, razlika je u težini hipoksemije [5]. S obzirom da se oštećenje oksigenacije izražava putem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjera (te omjer normalne oksigenacije iznosi 400-500 mmHg), težina ARDS-a određuje se upravo putem navedenog omjera, pa je tako blagi ARDS onaj pri kojemu je omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mmHg, umjereni ARDS > 100 mmHg te teški ARDS pri kojemu je omjer < 100 mmHg [5]. Razlika je i stvar procjene kliničara, zbog toga što je parcijalni tlak kisika u slaboj korelaciji s težinom ozljede plućnog parenhima. Smatra se kako ARDS nastaje kada dođe do oslobađanja citokina iz tkiva koje potiču upalni proces [10]. Citokini aktiviraju alveolarne makrofage i neutrofile koje zatim kemotaksijom privlače u pluća, koji opet oslobađaju leukotriene, oksidanse, proteaze i aktiviraju trombocite. Navedeni spojevi i elementi upalnog procesa oštećuju endotelne stanice krvnožilnog sustava, ponajprije kapilara te epitel alveola. Kombinacijom ova dva oštećenja dolazi do razaranja alveolarne barijere, što u velikom broju dovodi do plućne insuficijencije na razini osnovne funkcionalne jedinice pluća. Uslijed

povećane propusnosti krvnih žila i kapilara, dijelom i zbog destrukcije, edemska tekućina, bjelančevine i stanični debri ispunjavaju dišne prostore i intersticij. Navedena događanja zatim dovode do kolapsa funkcionalnog respiratornog prostora, što izaziva disbalans između ventilacije i perfuzije. U daljnjem tijeku pluća ulaze u proces otvrdnuća i gubitka elastičnosti, čime nastaje plućna hipertenzija. Iako su ozljeđena područja pluća heterogeno raspoređena, uglavnom su ipak zahvaćene bazalne zone pluća. Histološki se nalazi difuzna ozljeda alveola s nakupljanjem neutrofila, eritrocita i staničnog debrisa uz ogoljene bazalne membrane sa stvaranjem hijalinih membrana [5], [10].

Plućna tromboza je česta kod ARDS-a izazvanog sepsom. Čini se da je disfunkcija koagulacije česta kod COVID-19, a otkriva se po povišenim razinama D-dimera. Za dijagnozu je potrebno učiniti CT plućnu angiografiju. U fatalnim slučajevima postoji difuzna mikrovaskularna tromboza, što ukazuje na trombotsku mikroangiopatiju, a većina smrtnih slučajeva od COVID-19 ARDS-a ima dokaze o trombotičnoj diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji. To se može objasniti nekima od atipičnih ili neočekivanih manifestacija viđenih u plućima, kao što je dilatacija plućnih arterija na CT-u prsnog koša, te epizode pleuritične boli. Vaskularno proširenje rijetko se prijavljuje u tipičnom ARDS-u, no uočeno je u većini slučajeva COVID-19 ARDS-a [11].

Čini se da ARDS kod COVID-19 ima lošiji ishod od ARDS-a uslijed drugih uzroka [11]. Smrtnost u jedinici intenzivne njege i bolnička smrtnost od tipičnog ARDS-a su 35% (95% CI, 33,3–37,2%) odnosno 40% (95% CI, 38,1–42,1%) [11]. Za COVID-19 ARDS smrtnost se kretala između 26% i 62% za pacijente liječene u okruženju intenzivne njege, a kod pacijenata koji su primili mehaničku ventilaciju, smrtnost je u rasponu između 66% do 94% [11, 12]. Čimbenici rizika za loš ishod

uključuju stariju dob; prisutnost komorbiditeta kao što su hipertenzija, kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus; niži broj limfocita; ozljeda bubrega; i povišene razine D-dimera. Smrt od COVID-19 ARDS-a posljedica je respiratornog zatajenja (53%), respiratornog zatajenja u kombinaciji sa srčanim zatajenjem (33%), oštećenja miokarda i zatajenja cirkulacije (7%) ili smrti iz nepoznatog uzroka [12, 13].

1.6. Mogućnosti u liječenju COVID-19 infekcije

U ranoj fazi pandemije, razumijevanje COVID-19 i njegovog terapijskog upravljanja bilo je ograničeno, stvarajući hitnost da se ova nova virusna bolest ublaži eksperimentalnim terapijama i prenamjenom lijekova. Od tada, zahvaljujući intenzivnim naporima kliničkih istraživača diljem svijeta, postignut je značajan napredak, koji je doveo do boljeg razumijevanja ne samo bolesti COVID-19 i njegovog upravljanja, već je također rezultirao razvojem novih terapija i razvojem cjepiva prije neviđenom brzinom [3].

Što se medikamentoznog liječenja tiče, trenutno je dostupan niz terapijskih opcija koje uključuju antivirusne lijekove, anti-SARS-CoV-2 monoklonska antitijela, protuupalne lijekove i imunomodulatore [3].

Ipak, ključnim se pokazala adekvatna ventilacija. Bolesnike s COVID-19 i pridruženom respiratornom insuficijencijom potrebno je pomno pratiti kontinuiranom pulsnom oksimetrijom i procjenom mehanike disanja. Dodatna nadoknada kisika putem nosne kanile ili maske mora se primijeniti kako bi se održala zasićenost kisikom (SpO₂) između 92 do 96% (88-90% ako je KOPB). Ako dođe do poboljšanja kliničke slike i zasićenosti kisikom, potrebno je nastaviti s dodatnim kisikom uz povremenu ponovnu procjenu. Ako nema kliničkog poboljšanja ili pogoršanja simptoma

i/ili zasićenja kisikom, preporučuju se neinvazivni tretmani poput nosne kanile visokog protoka (HFNC, od engl. *high-flow nasal cannula*), neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (NIPPV, od engl. *noninvasive positive pressure ventilation*) te modusom ventilacije kontinuiranim pozitivnim pritiskom zraka (CPAP, od engl. *continuous positive airway pressure*). Kao zadnja opcija preporuča se endotrahealna intubacija pacijenta i mehanička ventilacija [3, 14].

1.7. COVID-19 cjepivo

Nakon dijeljenja podataka o genetskom sekvenciranju i globalne predanosti rješavanju COVID-19, započela je proizvodnja cjepiva. Visoka učinkovitost različitih cjepiva protiv COVID-19 u prevenciji simptomatskih infekcija COVID-19 utvrđena je u velikim ispitivanjima faze III [15].

Prioritet cijepljenju imaju osobe s najvećim rizikom od komplikacija, kao što su starije osobe, zdravstveni radnici i osobe s kroničnim bolestima poput bolesti srca i kardiovaskularnog sustava te dijabetesa. Dvije doze različitih cjepiva mogu djelovati bolje u zaštiti od COVID-19 i potaknuti snažnije imunološke reakcije. Na primjer, miješanje i usklađivanje dvije doze cjepiva protiv COVID-19 Pfizer-BioNTech i AstraZeneca izaziva snažan imunološki odgovor protiv koronavirusa, ali cilja na različite dijelove virusnog skoka. Ova su cjepiva do sada bila prikladna za osobe od 18 godina i više, no nedavna istraživanja Pfizera na tinejdžerima od 12 do 15 godina pokazala su da je cjepivo bilo učinkovito za ovu dobnu skupinu i da nema značajnih nuspojava. Cjepivo Pfizer-BioNTech protiv COVID-19 odobreno je za ovu dobnu skupinu te ga sada i oni mogu primiti [15].

2. Svrha rada

Svrha ovoga rada jest prikazati statističke rezultate dobivene prikupljanem podataka o pacijentima hospitaliziranim na Jedinicama intenzivne medicine Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka za vrijeme 2. i 3. vala pandemije COVID-19 te kako su faktori poput komorbiditeta, dobi i spola utjecali na ishode liječenja pacijenata. Navedeni podaci svojim su rezultatima jasno odredili najoptimalniji modalitet liječenja za pacijente KBC-a Rijeka.

3. Ispitanici i postupci

Ovim prospektivnim istraživanjem uključilo se podatke prikupljene od 153 (stotinu i pedeset tri) COVID pozitivna pacijenta liječena u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u izvanredno formiranoj jedinici intenzivne medicine nazvanoj „Corona Respiratorni Centar“ (skraćeno - CRC) tijekom 2. i 3. vala COVID pandemije (od 1. rujna 2020. godine do 4. siječnja 2021.). Uključni kriterij bila je hospitalizacija u CRC radi pogoršanja kliničke slike COVID-19 bolesti.

Prikupljeni podaci uključivali su: vrstu mehaničke ventilacije, dob, spol, prisutnost komorbiditeta (arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, diabetes mellitus tip 1 i tip 2 i pretilost), razdoblje hospitalizacije, saturacija krvi kisikom prilikom prijema u bolnicu (prije indiciranja terapije kisikom), konzumacija duhana i duhanskih proizvoda, respiratorni status pri prijemu u bolnicu, vrijeme provedeno na pojedinim oblicima mehaničke ventilacije (HF, NIV, CPAP) te ishod liječenja. Podaci su prikupljeni za pacijente zbrinute u CRC jedinici intenzivnog liječenja u navedenim periodima 2020. i 2021. godine, uz pomoć Integriranog Bolničkog Informatičkog Sustava (IBIS) KBC-a Rijeka i Microsoft Excel programa. U obradi podataka korišten je aplikacijski program Statistica verzija 13.0.0.15 (TIBCO Software Inc, USA). Kvalitativne podatke prikazali smo pomoću apsolutne

(frekvencija) i relativne (postotak) učestalosti, dok je za usporedbu različitih skupine korišten hi-kvadrat test. Statistički značajna smatrala se razina $p \leq 0,05$, tj. koristila se 95%-tna granica pouzdanosti.

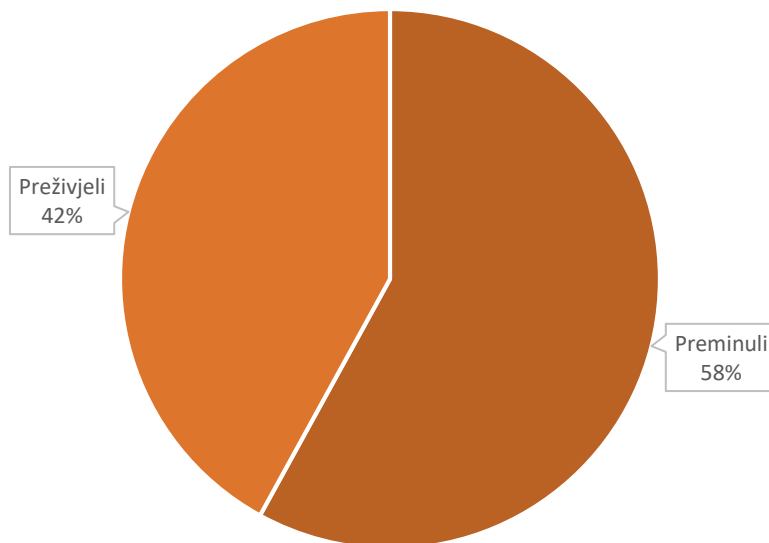
4. Rezultati

Preživljenje kritično oboljelih COVID-19 pacijenata

Od ukupno 153 COVID pozitivna pacijenta koji su u 2. i 3. valu COVID pandemije (od 1. rujna 2020. godine do 4. siječnja 2021.) liječeni u Kliničkom bolničkom centru Rijeka na CRC-u, smrtni ishod nastupio je 89 (58%) pacijenata, a preživjela su 64 (42%) pacijenta. Ishod liječenja kod CRC pacijenata 2. i 3. vala izraženi su u tablici 1.

Tablica 1 – pojednostavljeni numerički izražaj ishoda liječenja pacijenata na CRC

| Ishod | Preminuli N (%) | Preživjeli N (%) |
|--------------------|-----------------|------------------|
| CRC (2. i 3. val) | 89 (58) | 64 (42) |

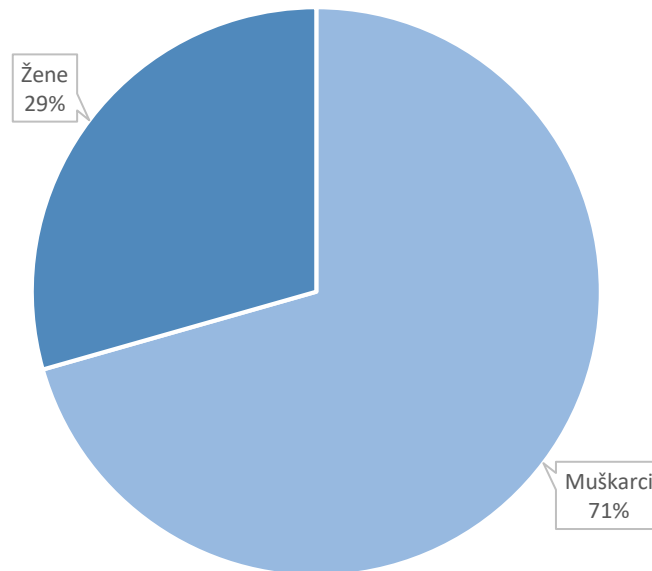


Slika 1 – grafički prikaz ishoda liječenja pacijenata na CRC u 2. i 3. valu pandemije

Spolna distribucija kritično oboljelih COVID-19 pacijenata

Nadalje, podaci o spolu prikupljeni za iste pacijente također prikazuju značajnu stratifikaciju preživljenja temeljenu na spolu; od 153 pacijenata, njih 45 (29%) bile su žene, dok je muškaraca bilo 108 (71%). Od navedenog broja osoba ženskog spola, smrtni ishod dogodio se u 27% (odnosno, 24 pacijentice), dok je pozitivan ishod liječenja, odnosno preživljenje zabilježeno u 33% pacijentica (dakle, njih 21). U pacijenata muškoga spola, smrtni ishod dogodio se u 63% (65 preminulih pacijenata muškog spola), dok je postotak preživjelih pacijenata muškog spola 67% (odnosno, njih 43). Iz navedenih podataka možemo zaključiti kako je smrtnost u pripadnika muškog spola veća od smrtnosti osoba ženskog spola - od ukupno 89 preminulih pacijenata, čak 73% preminulih čine muškarci, dok preostalih 27% čine žene. Na slici 2 prikazana je podjela svih

pacijenata temeljem spola bez obzira na ishod liječenja, dok su u tablici 2 navedeni podaci stratificirani prema spolu i ishodu liječenja.



Slika 2 – grafički prikaz zastupljenosti muških i ženskih pacijenata hospitaliziranih na CRC-u u 2. i 3. valu pandemije COVID-19

Tablica 2 – raspodjela pacijenata prema spolu i ishodu liječenja među CRC pacijentima u 2. i 3. valu

| Ishod | Žene N (%) | Muškarci N (%) | Hi-kvadrat | P |
|-------------|---------------|-------------------|------------|-------|
| Preminuo/la | 24(27) | 65(63) | 0,61 | 0,433 |
| Preživio/la | 21(33) | 43(67) | | |

Dobna distribucija kritično oboljelih COVID-19 pacijenata

Sljedeći faktor čijom analizom je utvrđen značajan utjecaj na ishod liječenja pacijenata bila je dob. Kako je i navedeno u tablici 3, prosjek godina osoba čiji je ishod liječenja bio preživljenje jest 61 godina, dok je prosjek osoba preminulih usprkos svim poduzetim mjerama liječenja 71 godina života.

Tablica 3 – Raspodjela dobi među CRC pacijentima 2. i 3. vala (sažeti prikaz)

| CRC 2. i 3. val | preminulih | preživjelih | t | p |
|-----------------|------------|-------------|-----|---------|
| Prosječna dob | 71 | 61 | 4,9 | <<0,001 |

Kronične bolesti prisutne u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata

Među nekoliko desetaka komorbiditeta za koje smo prikupili podatke u ovom istraživanju, čak 3 komorbiditeta pokazali su najznačajniji utjecaj na preživljenje pacijenta. Očekivano, radi se o kroničnim nezaraznim bolestima, konkretno: arterijska hipertenzija (AH), *diabetes mellitus* (DM, šećerna bolest, poglavito tipa 2) te bolesti srca (u prvome redu kronično zatajenje srca). Zastupljenost navedenih komorbiditeta među pacijentima navedeni su u tablici 4.

Tablica 4 – Komorbiditeti pacijenata hospitaliziranih na CRC odjel tijekom 2. i 3. vala pandemije te njihov utjecaj na ishod liječenja.

| Komorbiditet | Ukupan broj bolesnika s prisutnim komorbiditetom | Udio komorbiditeta među svim pacijentima % | Broj bolesnika s komorbiditetom među preživjelim bolesnicima N (%) | Broj bolesnika s komorbiditetom među umrlim bolesnicima N (%) |
|--------------|--|--|--|---|
| AH | 102 | 67 | 34 (33) | 68 (67) |
| DM2 | 48 | 31 | 17 (35) | 31 (65) |
| Bolest srca | 38 | 25 | 12 (32) | 26 (68) |

5. Rasprava

Kada govorimo konkretno o Kliničkom bolničkom centru Rijeka, već u prvim danima pandemije liječnici su bili primorani konstituirati zasebne, infektološko-intenzivne jedinice liječenja, kasnije nazvanima Corona Respiratornim Centrima (CRC) koji su bili posvećeni liječenju isključivo bolesnika s najtežom kliničkom slikom. Promatranjem niza varijabli kod 153 pacijenta hospitaliziranih na spomenutim novoformiranim jedinicama intenzivnog liječenja, jasno su se istakli podaci koji govore u prilog ishoda liječenja pacijenata. Ishodi liječenja pacijenata s obzirom na komorbiditete općenito govoreći bili su, naravno, daleko lošiji nego u pacijenata koji su prethodno bili zdravi. Konkretno, od nekoliko desetaka promatranih primarnih oboljenja u povijesti bolesti, tri su komorbiditeta dominirala – arterijska hipertenzija (AH), *diabetes mellitus* tip 2 (DM, šećerna bolest) te bolesti srca (srčano zatajenje).

S obzirom da su čak dvije od tri najzastupljenije kategorije komorbiditeta bolesti koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav, možemo zaključiti kako je primarno oboljenje kardiovaskularnog sustava značajan rizični faktor za negativan ishod liječenja pacijenata s teškom kliničkom slikom COVID-19, odnosno ARDS-a. Komorbiditeti koji su dvije trećine pacijenata sa smrtnih ishodom dominirali pojedinačno ili udruženi bili su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus tip 2 i zatajivanje srčanog mišića. Iako se iz navedenih podataka našeg istraživanja definitivno može zaključiti kako su bolesti kardiovaskularnog sustava u kombinaciji s COVID-19 respiratornom infekcijom doveli do najvećeg broja smrtnih ishoda, nikako ne treba podcijeniti endokrinološku povijest bolesti što također definitivno ukazuje da komorbiditeti vezani i uz endokrinološki sustav uvelike utječu na negativni ishod liječenja. Nadalje, dobro nam je poznato kako starija životna dob negativno utječe na željeni ishod liječenja te ovaj podatak nije vezan samo uz COVID-19 infekcije. Međutim, treća životna dob znatno je doprinjela negativnom ishodu liječenja u promatranim pacijenata, gdje su preminuli u prosjeku bili 10 godina stariji od preživjelih pacijenata, što nam jasno ukazuje kako je za samo 10 godina razlike u starosti između pacijenata smrtnost neusporedivo veća. Kada govorimo o spolu, na uzorku promatranih pacijenata muški spol već je u samom početku bio zastupljeniji, pa je tako od 153 hospitaliziranih pacijenata Respiracijskog centra, njih čak dvije trećine bilo muškog spola. Ovaj podatak za sobom povlači i niz epidemioloških pitanja, odnosno, može se postaviti pitanje postoje li epidemiološki razlozi (poput ponašanja, pridržavanja protuepidemijskih mjera, općenite dotadašnje brige za osobno zdravlje pojedinca i sl.) radi kojih je zastupljenost muškog spola među pacijentima s teškom kliničkom slikom ovoliko veća. Iako je opravdano postaviti pitanje epidemiologije kada promatramo spol pacijenata, promatranjem našeg uzorka pacijenata možemo potvrditi kako je zaraza, ali i smrtnost, puno zastupljenija u

pripadnika muškog spola, čime bi pripadnost muškome spolu posljedično ovim podacima mogli svrstati u faktore rizika za negativan ishod liječenja od COVID-19 infekcije.

Na ovu je temu objavljeno i nekoliko radova koji također prikazuju smrtnost u odnosu na komorbiditete. Studija provedena u 9 bolnica (odnosno, 9 jedinica intenzivne skrbi) zapadne Maharashtre, poluotočne regije Indije čije je središte grad Mumbai, usporedila je podatke vezane uz smrtnost u navedenim bolnicama u prvom i drugom valu pandemije. Studija je provedena na uzorku od 3,498 pacijenata kroz 9 navedenih regija, od čega je broj pacijenata hospitaliziranih na jedinice intenzivne skrbi u prvome valu iznosio 1,921, dok je brojka hospitaliziranih pacijenata na jedinicama intenzivne skrbi tijekom drugog vala iznosila 1,577 pacijenata [16]. Kako se navodi u rezultatima rada, pacijenti u drugome valu imali su daleko veću smrtnost u usporedbi s prvim valom [16]. Nadalje, indijska je studija pokazala kako je broj pacijenata preminulih u drugome valu bio veći za one pacijente koji su bolovali od primarnih bolesti, odnosno, pacijenata s komorbiditetima bilo je više nego tijekom prvog vala. Najzastupljeniji komorbiditeti u drugom valu pandemije među svim pacijentima na jedinicama intenzivne skrbi u Indiji bili su: arterijska hipertenzija (50%), diabetes mellitus (45%) te ishemijska bolest srca (17%) [16]. U usporedbi s rezultatima analize komorbiditeta pacijenata Respiracijskog centra KBC Rijeka za isti period, možemo zaključiti kako je raspodjela komorbiditeta gotovo identična za oba područja; redoslijed zastupljenosti komorbiditeta u KBC Rijeka bila je jednaka kao u indijskoj studiji, s arterijskom hipertenzijom na prvome mjestu (67%), diabetesom mellitusom na drugome mjestu (31%) te s ishemijskom bolesti srca (25%) na trećem mjestu. Iako je poredak učestalosti komorbiditeta za obje studije jednak, postotne vrijednosti nikako nisu jednake. Pacijenti koji su bolovali od kroničnih bolesti kardiovaskularnog sustava prije zaraze COVID-om, koji se pokazao kao kobni preduvjet za

nepovoljan ishod liječenja, znatno je veći među pacijentima hospitaliziranim u Respiracijskom centru KBC Rijeka, nego među indijskim pacijentima. Ovom velikom razlikom u udjelu kardiovaskularnih komorbiditeta među pacijentima definitivno se može objasniti i razlika u smrtnosti, jer je zastupljenost kroničnih kardiovaskularnih bolesti među našim pacijentima gotovo 20% veća. Kada se uspoređuje raspodjela pacijenata prema spolu, također možemo vidjeti jasne podudarnosti – postotak hospitaliziranih muškaraca u indijskoj studiji iznosio je 73.5% za prvi val te 68.4% za drugi val, dok je u CRC-u tijekom drugog i trećeg vala hospitalizirano 70.5% muškaraca [16]. Prosječna dob pacijenata hospitaliziranih u Indiji iznosila je 56.7 godina, dok je kod nas prosječna dob iznosila 66.3 godine [16].

Slična je studija provedena i u Švicarskoj, gdje su autori nastojali utvrditi prediktivne faktore za negativne ishode liječenja pacijenata oboljelih od COVID-a onda kada su navedeni pacijenti zaprimljeni na jedinice intenzivnih skrbi tijekom prvog i drugog vala pandemije. Ova je studija obuhvaćala 486 pacijenata, čija je prosječna dob iznosila 65.9 godina, a muški je spol bio zastupljen u 65% pacijenata [17]. U navedenom periodu, postotak preminulih pacijenata iznosio je 19% [17]. Prosječna dob preminulih pacijenata u Švicarskoj iznosila je 74.2 godine, a muški spol među preminulim pacijentima bio je zastupljen u 74% [17]. Što se komorbiditeta tiče, na prvome mjestu u švicarskoj studiji ponovno se nalazi arterijska hipertenzija, koja je bila zastupljena u 67% preminulih pacijenata te diabetes mellitus sa zastupljenošću od 35% [17].

Nadalje, sredinom 2020. autori iz Wuhan Jinyintan bolnice objavili su retrospektivnu studiju svojih prvih slučajeva, a samim time i prvih slučajeva u svijetu [13]. Od ukupno 201 pacijenata, prosječna dob hospitaliziranih iznosila je 51 godinu starosti (raspon od 43 do 60 godina), a čak 128 pacijenata (64%) bili su muškarci. Ukupno 84 pacijenata razvilo je ARDS, od čega je broj preminulih iznosio 44

(52%) [13]. Kineski autori zaključili su kako je starija životna dob glavni faktor rizika za razvitak ARDS-a, a samim time i faktor veće smrtnosti [13].

Talijanska regija Lombardija, uz regiju Veneto, bila je epicentar pandemije COVID-19 za Italiju, a samim time i glavni geografski izvor zaraze za Republiku Hrvatsku i KBC Rijeka [1,19]. Retrospektivna studija objavljena potkraj 2020. godine obuhvaćala je čak 3,988 pacijenata zaprimljenih u Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, središnju zdravstvenu ustanovu grada Milano [19]. Prosječna dob pacijenata iznosila je 63 godine starosti (raspod od 56 do 69 godina), od čega je 3,188 pacijenata bilo muškog spola (80%), a njih 1,998 (61%) imali su barem jedan komorbiditet [19]. Smrtnost u ovome talijanskom centru iznosila je 53% [19]. Autori kratko i jasno zaključuju kako je očekivana smrtnost po zaprimanju pacijenata na jedinicu intenzivne skrbi izrazito visoka, odnosno iznosi više od 50% [19].

Studija provedena u ustanovi Henry Ford Health System u Detroitu, gradu savezne države Michigan Sjedinjenih Američkih Država sredinom 2020. godine uključivala je 463 pacijenata te je iskazala rezultate slične svim već navedenim studijama; prosječna dob pacijenata iznosila je 58 godina, od čega je kod čak 435, odnosno 94% pacijenata, bio prisutan barem jedan komorbiditet [20]. Jedino odstupanje s ostalim studijama je spolnoj raspodjeli – čak 259 pacijenata, odnosno 56%, bile su žene, a 72% pacijenata bili su pripadnici crne rase, odnosno afro-amerikanci [20].

Iako ne možemo učiniti direktnu usporedbu podataka naše studije te upravo opisanih studija, iz razloga što se periodi u kojima su se prikupljali podaci razlikuju u nekoliko mjeseci, ipak možemo uočiti podudarnost podataka i obrasce među pacijentima koji upućuju na veći rizik od smrtnog ishoda.

6. Zaključci

Rezultati ove studije pokazali su kako komorbiditeti, u prvom redu kardiovaskularnog sustava, starija životna dob te muški spol imaju značajan utjecaj u potenciranju razvijanja teške kliničke slike, a samim time i nezadovoljavajućeg ishoda liječenja. Iz podataka navedenih kroz ovaj rad možemo zaključiti kako postoje specifične kategorije rizika s obizrom na najzastupljenije komorbiditete u koje možemo podijeliti pacijente, a koje su temeljene na primarnim bolestima od kojih boluju pacijenti, njihovoj životnoj dobi te spolu. Najzastupljeniji komorbiditeti s kojima je smrtnost od COVID-a bila najveća jesu arterijska hipertenzija, diabetes mellitus te srčano zatajenje. Podjelom pacijenata, odnosno stanovništva u kategorije rizika za razvitak teške kliničke slike, otvara se mogućnost ranog prepoznavanja visoko rizičnih pacijenata/stanovnika.

7. Sažetak

Primorsko-goranska županija, a time i Klinički bolnički centar Rijeka kao centralna ustanova županije, među prvim je zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj koji otvara specijalne COVID-19 centre te hospitalizira pacijente s teškim kliničkim slikama. Svrha ovoga rada jest prikazati statističke rezultate dobivene prikupljanem podataka o pacijentima hospitaliziranim na jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka za vrijeme 2. i 3. vala pandemije COVID-19 te kako su faktori poput komorbiditeta, dobi, spola i vrste mehaničke ventilacije utjecali na ishode liječenja pacijenata. Tri su komorbiditeta dominirali – arterijska hipertenzija (AH), *diabetes mellitus* tip 2 (DM, šećerna bolest) te bolesti srca (srčano zatajenje). Smrtni ishod u pacijenata s arterijskom hipertenzijom iznosio je 67%, dok je kod pacijenata koji su primarno bolovali od srčanog zatajenja smrtni ishod iznosio 68%. Smrtni ishod kod pacijenata koji su bolovali od DM2 iznosio je čak 65%, što također definitivno ukazuje da komorbiditeti vezani i uz endokrinološki sustav uvelike utječu na negativni ishod liječenja. Kada govorimo o spolu, na uzorku promatranih pacijenata muški spol već je u samom početku bio zastupljeniji, pa je tako od 153 hospitaliziranih pacijenata njih čak 108 bilo muškog spola. Na kraju, treća životna dob znatno je doprinjela negativnom ishodu liječenja u promatranih pacijenata, gdje je prosječna dob preminulih iznosila 71,4 godine života. Pokazalo se kako komorbiditeti, u prvom redu kardiovaskularnog sustava, starija životna doba te muški spol imaju značajan utjecaj u potenciranju razvijanja teške kliničke slike, a samim time i nezadovoljavajućeg ishoda liječenja.

Ključne riječi: ARDS; COVID; diabetes; kardiovaskularne bolesti; komorbiditeti; hipertenzija

8. Summary

The Primorsko-gorska County, and thus the Rijeka Clinical Hospital Center as the central institution of the county, is among the first health institutions in the Republic of Croatia to open a special COVID-19 center for the hospitalization of patients with severe clinical symptoms. The purpose of this paper is to present the statistical results obtained from the collected data on patients hospitalized in the intensive care units (ICU) of the Rijeka Clinical Hospital Center (CHC) during the 2nd and 3rd wave of the COVID-19 pandemic, and how factors such as comorbidity, age, gender and types of mechanical ventilation influenced patient treatment outcomes. Three comorbidities dominated - arterial hypertension (AH), diabetes mellitus type 2 (DM2) and heart disease (heart failure). The fatal outcome of patients with arterial hypertension was 67%, while the fatal outcome of patients who primarily suffered from heart failure was 68%. The death outcome in patients suffering from DM2 was as high as 65%, which also definitely indicates that comorbidities related to the endocrinological system greatly influence the negative outcome of treatment. When we talk about gender, in the sample of observed patients, the male gender was already more represented at the very beginning, so out of 153 hospitalized patients, as many as 108 of them were male. In the end, the third age significantly contributed to the negative outcome of the treatment in the observed patients, where the average age of the deceased was 71.4 years. For comparison, the average age of surviving patients is 61.4 years. It has been shown that comorbidities, primarily cardiovascular disease, older age and male gender have a significant influence on the development of a severe clinical picture.

Keywords: ARDS; COVID; diabetes; cardiovascular diseases; comorbidities; hypertension

9. Literatura

1. koronavirus.hr [internet]. Službene stranice Vlade Republike Hrvatske za pravodobne i točne informacije o koronavirusu [ažurirano i pristupljeno 30. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71-6.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, National Library of Medicine (US); 2023- [ažurirano: 9.1.2023.; citirano: 15.5.2023.];
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. U: UpToDate, Bloom A ed. UpToDate. [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2022. [citirano 15.5.2023.]
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
5. McIntosh K. COVID-19: Clinical features. U: UpToDate, Bogorodskaya M ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [citirano 16.5.2023.]
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
6. Siegel MD. Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults. U: UpToDate, Finlay G ed. [Internet] UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2022. [citirano 16.5.2023.]

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-respiratory-distress-syndrome-clinical-features-diagnosis-and-complications-in-adults>

7. World Health Organization. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. Geneva: World Health Organization; [ažurirano i pristupljeno: 13.5.2023.]

Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349321>

8. Shamila D. Alipoor, Hamidreza Jamaati, Payam Tabarsi et al. Immunopathogenesis of Pneumonia in COVID-19. In Tanaffos. [Internet] Nov. 2020. [citirano 17.5.2023.]; 2020 Nov; 19(2): 79–82.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680509/>

9. Amy H Attaway, Rachel G Scheraga, Adarsh Bhimraj et al. Severe COVID-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. In BMJ. [Internet]. Mar 2021. [citirano 17.5.2023.]; 10;372:n436.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692022/>

10. World Health Organization. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 23.11.2021. [ažurirano i pristupljeno: 13.5.2023.]

Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349321>.

11. Peter Gibson, Ling Qin, Ser Hon Pua et al. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. In Med J Aust. [Internet]. Jul 2020. [citirano 15.5.2023.]; 2020 Jul; 213(2): 54–56.e1

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361309/>

12. Inna Krynytska, Mariya Marushchak, Inna Brichenko et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a

narrative review). In Iran J Microbiol. [Internet]. Dec 2021. [citirano 10.5.2023]; 2021 Dec; 13(6): 737–747.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8816697/>

13. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. In JAMA Intern Med. [Internet]. Jul 2020. [citirano: 13.5.2023.]; 2020 Jul 1;180(7):934-943.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>

14. Esmail Mehraeen, Zeinab Najafi, Bagher Hayati et al. Current Treatments and Therapeutic Options for COVID-19 Patients: A Systematic Review. In Infect Discord Drug Targets. [Internet]. 2022. [citirano: 12.5.2023.]; 2022;22(1):e260721194968

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313204/>

15. Dariush D Farhud, Shaghayegh Zokaei. A Brief Overview of COVID-19 Vaccines. In Iran J Public Health. [Internet]. Jun 2021. [citirano: 14.5.2023.]; 2021 Jul; 50(7): i–vi.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426786/>

16. Kapil G Zirpe, Subhal Dixit, Atul P Kulkarni et al. The Second- vs First-wave COVID-19: More of the Same or a Lot Worse? A Comparison of Mortality between the Two Waves in Patients Admitted to Intensive Care Units in Nine Hospitals in Western Maharashtra. In: Indian J Crit Care Med [Internet]. Dec 2021. [citirano: 14.5.2023.]; 2021 Dec; 25(12): 1343–1348.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693103/>

17. Selina Wolfisberg, Claudia Gregoriano, Tristan Struja et al. Comparison of characteristics, predictors and outcomes between the first and second COVID-19 waves in a tertiary care

centre in Switzerland: an observational analysis. In Swiss Med Wkly. [Internet] Aug 2021. [citirano: 14.5.2023.]; 2021 Aug 10;151:w20569.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375985/>

18. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. In JAMA Intern Med. [Internet] Jul 2020. [citirano: 15.5.2023.]; 2020 Jul 1;180(7):934-943.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>

19. Giacomo Grasselli, Massimiliano Greco, Alberto Zanella et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. In JAMA Intern Med. [Internet]. Oct 2020. [citirano: 16.5.2023.]; 2020 Oct 1;180(10):1345-1355.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669/>

20. Geehan Suleyman, Raef Fadel, Kelly M Malette et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. In JAMA Netw Open. [Internet]. Oct 2020. [citirano: 16.5.2023.]; 2020 Jun 1;3(6):e2012270.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543702/>

10. Životopis

Tin Vučković rođen je 13.8.1996. u Karlovcu, gdje pohađa Osnovnu školu Dragojle Jarnević te kasnije Medicinsku školu Karlovac, nakon koje stječe titulu medicinskog tehničara srednje stručne spreme. Tijekom navedenog razdoblja nekoliko godina predstavlja Hrvatsku kickboxing reprezentaciju na svjetskim i europskim natjecanjima te u konačnici postaje majstor polaganjem crnog pojasa prvog dana borilačke vještina kickboxing. 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, studij medicine. Tijekom studija, izabran je za predstavnika generacije, a u kasnijim godinama studija postaje predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci te potpredsjednik najstarije udruge Sveučilišta u Rijeci, udruge FOSS MEDRI. Kroz dodatne uloge u studentskim organizacijama i udrugama, aktivno sudjeluje u radu Studentskog zbora Sveučilišta u Rijeci te pokreće i vodi važne projekte poput KosaRi – projekta koji za cilj ima izradu vlasulja po mjeri za djecu koja su svoju kosu izgubila zbog malignog oboljenja i kemoterapije. Na nacionalnoj razini zalaže se za popularizaciju kirurgije kroz rad udruge International Student Surgical Network INCISION, koja 2018. godine osniva podružnicu u Republici Hrvatskoj. 2019. i 2020. godine, uslijed početka pandemija koronavirusa, postaje koordinator studenata volontera na COVID odjelima Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a sam volontira na Corona respiratornom centru te Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu Sušak u trajanju od 3 mjeseca. Na zadnjoj godini studija uručena mu je Dekanova nagrada za studentski aktivizam.