

Analiza mortaliteta bolesnika oboljelih od infekcije SARS CoV-2 u "četvrtom valu" liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Split

Lekić, Angela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:959205>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-03**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
SESTRINSTVO

Angela Lekić

**ANALIZA MORTALITETA BOLESNIKA OBOLJELIH OD
INFEKCIJE SARS-CoV2 U „ČETVRTOM VALU“
LIJEČENIH U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT**

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
SESTRINSTVO

Angela Lekić

**ANALIZA MORTALITETA BOLESNIKA OBOLJELIH OD
INFEKCIJE SARS-CoV2 U „ČETVRTOM VALU“
LIJEČENIH U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT**

**ANALYSIS OF MORTALITY OF PATIENTS WITH SARS-
CoV2 INFECTION IN THE "FOURTH WAVE" TREATED
IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE CLINICAL
HOSPITAL CENTER SPLIT**

Diplomski rad / Master's Thesis

Mentor:

doc. prim. dr. sc. Božidar Duplančić, dr. med

Split, 2023.

Zahvala

Zahvaljujem se svim predavačima, profesorima i djelatnicima Odjela zdravstvenih studija na znanju koje su mi prenijeli, svojim kolegama i kolegicama na Klinici za kirurgiju na ohrabrenju i podršci.

Zahvaljujem se svom mentoru doc.prim.dr.sc. Božidaru Duplančiću na velikoj pomoći i uloženom trudu pri realizaciji ovoga rada.

Posebno se zahvaljujem svome sinu na podršci i razumijevanju jer bez njegove pomoći ne bi bilo moguće ostvariti ovaj uspjeh. On je moj motiv i moja snaga.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo

DIPLOMSKI RAD

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: doc. prim. dr. sc. Božidar Duplančić, dr. med.

ANALIZA MORTALITETA BOLESNIKA OBOLJELIH OD INFEKCIJE SARS-CoV2 U „ČETVRTOM VALU“ LIJEČENIH U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT

Angela Lekić, 11309

SAŽETAK:

CILJ: Cilj ovog istraživanja je analizirati mortalitet bolesnika od infekcije virusom SARS-COV-2 u „Četvrtom valu“ koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Split.

METODE: Podaci su prikupljeni u vremenskom razdoblju od početka srpnja do kraja prosinca 2021. godine u Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Split. Na temelju prikupljenih podataka obrađivani su povezanost broja komorbiditeta, dobi i statusa cijepljenja s mortalitetom oboljelih od infekcije COVID-19 liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja.

REZULTATI: Prikupljeni su podaci o 425 bolesnika koji su liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja u razdoblju od početka srpnja do kraja prosinca 2021. godine. Rezultati istraživanja su pokazali raznolikost među bolesnicima liječenima u COVID-19 u promatranom vremenskom razdoblju.

ZAKLJUČAK: Delta varijanta virusa je pogubnije djelovala na muškarce, poglavito starije životne dobi, necijepljene, kao i bolesnike s komorbiditetima. Isto se može reći i za ostale varijante virusa, što dovodi do zaključka da COVID-19, zarazna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2, nije bezazlena bolest kako je u jednom trenutku izgledalo, naprotiv, vrlo je opasna i nepredvidljiva zarazna bolest za koju se ni danas ne može reći da je stavljena pod kontrolu.

Ključne riječi: COVID-19, SARS-COV-2, mortalitet, četvrti val infekcije, jedinica intenzivnog liječenja

Rad sadrži: 58 stranica, 13 tablica, 11 slika, 44 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Split
University Department for Health
Studies University undergraduate study of nursing

BACHELOR'S THESIS

Scientific area: Biomedicine and health

Scientific field: Clinical medical sciences

Mentor: Assist.prof.prim. Božidar Duplančić, MD, PhD

**ANALYSIS OF MORTALITY OF PATIENTS WITH SARS-CoV2 INFECTION IN THE
"FOURTH WAVE" TREATED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE CLINICAL
HOSPITAL CENTER SPLIT**

Angela Lekić, 11309

SUMMARY:

AIM: The aim of this research is to analyze the mortality of patients from SARS-COV-2 infection in the "Fourth wave" who were treated at the Intensive Care Unit of Clinical Hospital Centre Split.

METHODS: Data were collected in the period from July to the end of the December of 2021 at the Intensive Care Unit of Clinical Hospital Centre Split. On the basis of the collected data, the association of the number of comorbidities, age and vaccination status with the mortality of COVID-19 patients treated at the Intensive Care Unit of Clinical Hospital Centre Split were analyzed.

RESULTS: The results of the research showed diversity among patients treated at the Intensive Care Unit of Clinical Hospital Centre Split in the observed period. Data were collected on 425 patients who were hospitalized at the department in the period from the beginning of the July to the end of the December 2021.

CONCLUSION: The delta variant of the virus had a more devastating effect on man, especially the older ones, unvaccinated, and patients with comorbidities. The same can be said for the other variants, which leads to the conclusion that COVID-19, infection caused by SARS-CoV-2, is not a harmless disease as it once seemed, but on the contrary, a very dangerous and unpredictable infectious disease that even today cannot be said to have been put under control.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, mortality, fourth wave of infection, intensive care unit

Thesis contains: 58 pages, 11 pictures, 13 tables, 44 literature references

Original in: Croatian

SADRŽAJ

SAŽETAK:	I
SUMMARY:	II
1. UVOD	1
1.1. ARDS	1
1.1.1. Pronacijski položaj	3
1.2. Strojna ventilacija	5
1.2.1. Potpuna respiracijska potpora	6
1.2.2. Djelomična respiracijska potpora	7
1.2. ECMO	7
1.3. Etiologija i epidemiologija SARS-CoV-2	10
1.4. Klinička slika infekcije COVID-19	14
1.4.1. Prijenos virusa SARS-CoV-2	16
1.5. Četvrti val – delta varijanta	18
1.5.1. Utjecaj cjepiva na Delta varijantu	20
1.5.2. Moguće komplikacije	24
1.6. Sestrinski izazovi u borbi s infekcijom COVID-19	25
1.6.1. Osobna zaštitna oprema	26
1.6.2. Jedinica intenzivnog liječenja	29
2. CILJ RADA	31
2.1. Specifični ciljevi istraživanja	31
2.2. Hipoteze istraživanja	31
3. IZVORI PODATAKA I METODE	32
3.1. Uzorak ispitanika	32
3.2. Metode prikupljanja podataka	32
3.3. Statistička analiza	32
3.4. Etičko odobrenje istraživanja	32
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	34
4.1. Demografske odrednice ispitanika	34
4.2. Podaci o duljini liječenja u JIL-u KBC-a Split	35
4.3. Podaci o procijepljenosti i komorbiditetima	39
4.4. Podaci o mortalitetu	44

5. RASPRAVA	48
6. ZAKLJUČAK	51
7. LITERATURA	52
8. ŽIVOTOPIS	57

1. UVOD

U novijoj svjetskoj povijesti širenje SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) nametnulo je ozbiljne probleme i izazove na globalnoj razini. Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus-2 (SARS-CoV-2), uzročnik za COVID-19 (Corona virus disease 2019), prvi se put pojavio u Wuhanu u Kini u prosincu 2019., a do ožujka 2020. proglašen je pandemijom. Pandemija COVID-19 preopteretila je zdravstvene sustave u većini zemalja i dovela do golemih gospodarskih gubitaka (1).

Pretpostavka je da je COVID-19 nastao iz životinjskog izvora i brzo se širio kod ljudi putem respiratornih kapljica i kontakata. Klinička slika prvih slučajeva sastojala se od suhog kašlja, povišene tjelesne temperature – febrilnosti, otežanog disanja, bolova u mišićima te gubitka osjeta okusa i mirisa što je ostao vrlo karakterističan simptom ove bolesti s kojim se ranije nije susretalo u takvom obliku. Epidemijski razvoj bolesti je u svim zemljama, tako i u Hrvatskoj, zahtijevao brzo prilagođavanje zdravstvenih sustava na novonastalu situaciju (2).

Od službenog početka pandemije do kraja svibnja 2022. u svijetu je bilo zaraženo 528 milijuna ljudi, a smrtnih slučajeva uzrokovanih koronavirusom je 6,29 milijuna. U Hrvatskoj je do 25.05.2022. bilo zaraženo 1 135 128 osoba, a preminulo je 15 973 (3).

Prema statističkim podacima većina oboljelih, oko 80 %, kod kojih se jave simptomi zaraze SARS-CoV-2 virusom oporavi se bez potrebe za bolničkim liječenjem. Oko 15 % zaraženih razvije teže oblike bolesti koji zahtijevaju bolničko liječenje, a otprilike 5 % kritično oboljelih zahtijeva intenzivnu medicinsku skrb koja je najčešće završavala smrtnim ishodom (4). Nažalost, događale su se i situacije gdje su se i slučajevi koji u početku nisu zahtijevali bolničko liječenje komplicirali i završavali sa smrtnim ishodom, kako kod starije, tako i kod populacije srednjih godina, ali i mlađe populacije.

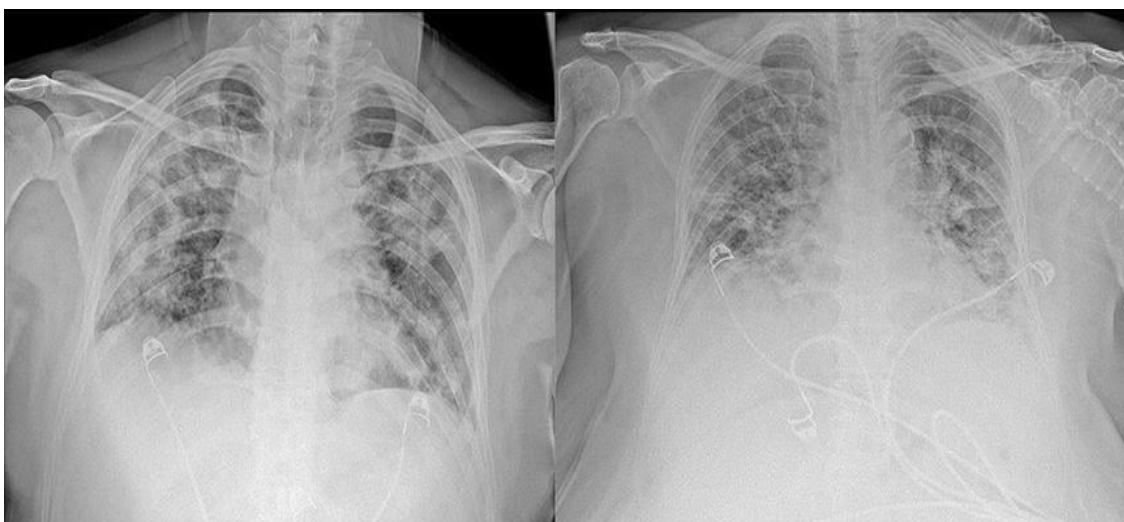
1.1. ARDS

U posljednje tri godine svjedoci smo kako koronavirus ostavlja brojne posljedice na

respiratornom sustavu. Stanja koja uzrokuje ovaj virus su vrlo ozbiljna, nerijetko bolesnici bivaju hospitalizirani, a mortalitet i morbiditet su česti. Klinička slika bolesnika s COVID-19 pokazuje najčešće ARDS (*eng. Acute respiratory distress syndrome*) te se upravo ARDS javlja kao glavna komplikacija težih slučajeva bolesnika oboljelih od koronavirusa (5).

ARDS uzrokovan virusom Sars-CoV 19 ima visoku letalnu stopu (od 50-80 %) te se može smatrati podtipom ARDS-a koji se u dostupnoj literaturi naziva CARDS (6). Iz patofiziološke perspektive, istaknuti mehanizmi ARDS-a povezanog s COVID-19 uključuje tešku plućnu infiltraciju, edem i upalu koja dovodi do poremećaja alveolarne homeostaze, promjenu plućne fiziologije koja rezultira plućnom fibrozom, endotelitisom i venskom trombozom (5).

ARDS je karakteriziran akutnom respiracijskom insuficijencijom različite etiologije. Praćen je nekardijalnim plućnim edemom, bilatelnim plućnim infiltracijama i progresivnom hipoksemijom (Slika 1.). Na mikroskopskoj razini prisutno je oštećenje endotela i difuzno oštećenje alveola. Kardiovaskularni operativni zahvat, pušenje, traumatska ozljeda glave, alkoholizam, ženski spol, pankreatitis i starija životna dob, neki su od rizičnih faktora za razvoj ARDS-a. Može biti uzrokovan sepsom, aspiracijom želučanog sadržaja, pneumonijom, pneumonijom uzrokovanom Sars CoV-19, masnom embolijom, traumom, pankreatitisom i masivnom transfuzijom (7).



Slika 1. Infiltrati na plućima

Izvor: <https://www.aa.com.tr/ba/korona-virus/snimci-pokazuju-%C5%A1tetu-koju-koronavirus-izaziva-na-plu%C4%87ima/1942850>

Težina kliničke slike bolesnika ovisit će o uzroku koji je doveo do ARDS-a. ARDS se definira kao omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) u odnosu na udio kisika udahnutog iz zrak (FiO_2). Horowitz index je omjer koji se koristi za procjenu plućne funkcije kod bolesnika, a samim time i kod određivanja stupnja ARDS-a (7). Horowitzev index jednostavan je za korištenje i izračunava se kao brza mjera hipoksije. Vrijednosti Horowitzovog indexa $>200-300$ mmHg predstavljaju blagi oblik ARDS-a, $>100-200$ mmHg umjereni oblik, a ispod 100 mmHg je teški oblik ARDS-a (5). Umjereni i teški oblik ARDS-a zahtijevaju liječenje u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), a osnovna mjera liječenja teškog oblika ARDS-a je mehanička ventilacija. Bolesnik je dispoičan, cijanotičan, tahipnoičan, tahikardan, auskultacijski se na plućima obostrano čuje pucketanje. Bolesnik za disanje koristi pomoćnu respiracijsku muskulaturu. Nakon što se ARDS razvije, bolesnici obično imaju različite stupnjeve vazokonstrikcije plućne arterije i mogu razviti plućnu hipertenziju. ARDS nosi visoku smrtnost, a postoji nekoliko učinkovitih terapijskih modaliteta za ublažavanje ovog smrtonosnog stanja (8). Ova aktivnost daje pregled kliničke slike, evaluacije i liječenja sindroma akutnog respiratornog distresa i naglašava važnost koordiniranog interdisciplinarnog timskog rada u skrbi za bolesnike s ovim stanjem.

Prvi cilj u liječenju ARDS-a je povećati razinu kisika u krvi. To se može postići primjenom kisika na nosne vile ili masku te mehaničkom ventilacijom. S obzirom na različitost etiologije nastanka ARDS-a, sama terapija je usmjerena na liječenje osnovne bolesti koja je dovela do razvoja ARDS-a. Pri liječenju se koriste analgetici, antikoagulantna terapija, gastroprotektivni lijekovi, antibiotska terapija, fizikalna terapija, primjena diuretika i drugi (5).

1.1.1. Pronacijski položaj

Položaj pronacije kod bolesnika čiji Horowitzev index je manji od 150 mmHg, pokazao se izrazito koristan zbog redistribucije krvotoka. On se primjenjuje u trajanju od 16-20 sati dnevno. U pronacijskom položaju, kompresija pluća je manja, što za posljedicu ima poboljšanu funkciju pluća, smanjujući neravnotežu i poboljšavajući izmjenu plinova

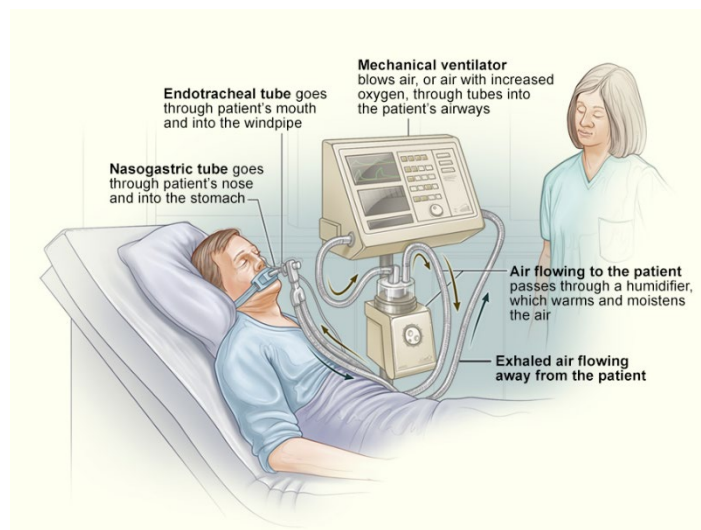
(9). Osim toga, poboljšava se i alveolarna ventilacija. Samim time je potrebna i manja potpora mehaničke ventilacije za postizanje odgovarajuće razine kisika. Pronacijski položaj ima dobrobiti i za srce jer se povećava povrat krvi u komore na desnoj strani srca, smanjuje se stezanje krvnih žila pluća što dovodi do toga da srce bolje pumpa te dovodi do poboljšanja dostave krvi bogate kisikom. Ventilacija ARDS-bolesnika u pronacijskom odnosno potrbušnom položaju poboljšava mehaniku disanja i oksigenaciju te posljedično olakšava ventilaciju i smanjuje rizik oštećenja pluća povezanog s uporabom respiratora. Pronacijski položaj kod bolesnika s umjerenim i teškim ARDS-om omogućava poboljšanu izmjenu plinova, njime se smanjuje regionalna heterogenost ventilacije, smanjuje se rizik za oštećenje pluća (10).

Istraživanja su pokazala da rana primjena produljenog pronacijskog položaja značajno smanjuje smrtnost kod pacijenta sa teškim ARDS-om. Kada bolesnik leži na trbuhu, povećava se transpulmonalni tlak u dorzalnim dijelovima pluća, gdje je anatomski smješteno više alveola te se reducira alveolarna nestabilnost i hiperinflacija, što dovodi do poboljšane oksigenacije. Pronacijski položaj tehnički je zahtjevan za izvođenje, a izvodi ga educirano i visokostručno medicinsko osoblje koje mora previdjeti stanja poput opstrukcije endotrahealnog tubusa ili ozljede velikih dišnih puteva. Tijekom epidemije, u ovaj položaj su se često postavljali budni bolesnici koji spontano dišu, ali i oni koji su na mehaničkoj respiratornoj potpori. Nakon upotrebe ovog položaja kod bolesnika primijećeno je kao se omjer PaO_2/FiO_2 značajno povisio (9). Na žalost, iako uz dokazane pozitivne ishode pronacijskog položaja kod bolesnika, zbog izrazite zahtjevnosti postavljanja bolesnika u ovaj položaj, sam pronacijski položaj se nije dovoljno često primjenjivao. Unatoč napretku u intenzivnom liječenju, ARDS još uvijek ima visok morbiditet i mortalitet. Nerijetko preživjeli imaju lošiju kvalitetu života. Iako su poznati mnogi čimbenici rizika za ARDS, ne postoji način da se to stanje spriječi. Osim ograničavanja unosa tekućine u visokorizičnih pacijenata, ključno je i pažljivo praćenje hipoksije od strane zdravstvenog tima. Što se hipoksija ranije dijagnosticira, to je ishod bolji (10). Oni koji prežive imaju dug period oporavka kako bi ponovno stekli funkcionalni status. Mnogi imaju posljedičnu dispneju čak i uz blagi napor i stoga ovise o njezi drugih.

1.2. Strojna ventilacija

Potpore respiratorom odnosno strojna ventilacija često je neophodna kod bolesnika s težom kliničkom slikom. Ona se ne smatra kurativnom metodom liječenja, već suportivnom metodom. Iako je važnost ove potpore u kliničkoj praksi neosporiva, dugotrajno korištenje nosi određene komplikacije koje mogu biti posljedica dugotrajne intubacije ili same potpore disanja (Slika 2.) (11). Odluka o započinjanju strojne ventilacije, temelji se na holističkoj kliničkoj slici te njezinu upotrebu ne bi trebalo odgađati do klinički težeg stanja bolesnika. Indikativni nalazi za primjenu mogu biti sljedeća stanja; respiratorna frekvencija koja je viša od 30/min, saturacija kisikom ispod 90% uz FiO_2 višim od 0.6 te $PaCO_2$ višim od 50mmHG uz pH manjim od 7.25, akutno ili prijeteeće respiratorno zatajenje, poremećaji parcijalnih tlakova plinova u krvi, respiratorni zamor, dispneja, tahipneja te povišeni tonus simpatikusa. Primarni cilj je očuvati alveolnu ventilaciju, arterijsku oksigenaciju, zatim održavanje fiziološkog plućnog volumena te smanjenje dišnog rada. Sekundarni cilj je smanjiti bilo kakvu mogućnost plućnih ozljeda. Kako je duljina primjene u korelaciji s mogućnošću nastanka komplikacija, vremenom kojeg bolesnik provede u bolnici te cjelokupnog ishoda liječenja, obvezno je slijediti smjernice kojima se određuje kada će bolesnik krenuti s odvikavanjem od potpore te odvajanjem od samog aparata (12).

Jedan od bitnih zadataka strojne ventilacije je održavanje dobre izmjene zagrijanog, ovlaženog, kisikom obogaćenog zraka unatoč opstrukciji ili smanjenoj plućnoj popustljivosti kod bolesnika. Ostale zadaće su povećanje alveolarne ventilacije (AV), smanjenje dišnog rada, poboljšanje odstranjenja CO_2 te povećanje oksigenacije (13).



Slika 2. Potpora disanja

Izvor: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/ventilator>

1.2.1. Potpuna respiracijska potpora

Potpuna potpora disanja (*eng. Controlled Mechanical Ventilation, CMV, i Assist/Controls A/C*) dijeli se na kontroliranu te asistirano-kontroliranu. Potpora koja će kod bolesnika započeti ovisi o mogućnosti bolesnika da spontano započne udisaj. Zajednička komponenta kontroliranom i asistirano-kontroliranom disanju je da je udisaj mandatoran odnosno dostavljen je u unaprijed zadanom volumenu ili tlaku koji ovise o izabranoj kontrolnoj varijabli. Ovim vrstama potpore disanju, održava se adekvatna alveolna ventilacija. Karakteristična je i respiracijska frekvencija od 8/min te dišni volumen između 8 i 15 mL/kg optimalne tjelesne težine (IBW - *ideal body weight*). Ukoliko aktivnost centra za disanje nije održiva, kod bolesnika se primjenjuje potpuno kontrolirana ventilacija (CMV - *continuous mechanical ventilation*). Budući da se radi o varijabli okidanja bolesnikovim naporom, osjetljivost respiratora na promjene u tlaku ili protoku obvezno mora biti precizno određena (12,13).

Prednosti potpune respiracijske potpore su mogućnost sinkronizacije disanja kod bolesnika i ventilatora, dok su nedostaci potreba za dubokom sedacijom, mogućnost respiracijske alkaloze ili povećanja dišnog rada te atrofija dišnih mišića.

1.2.2. Djelomična respiracijska potpora

Asistirano disanje je kombinacija respiracijske potpore te spontanog disanja kod bolesnika čiji dišni rad kroz minutnu ventilaciju je varijabilan. Ovom potporom, mogućnost mišićne atrofije je minimalna, potreba za relaksacijom i sedacijom je znatno niža te je odvikavanje od aparata značajno jednostavniji i brže. Postoje različiti modaliteti ove vrste respiracijske potpore; sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (*eng. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, SIMV*), tlačno potpomognuta ventilacija (*eng. Pressure Support Ventilation, PSV*), kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (*eng. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*) (12,13).

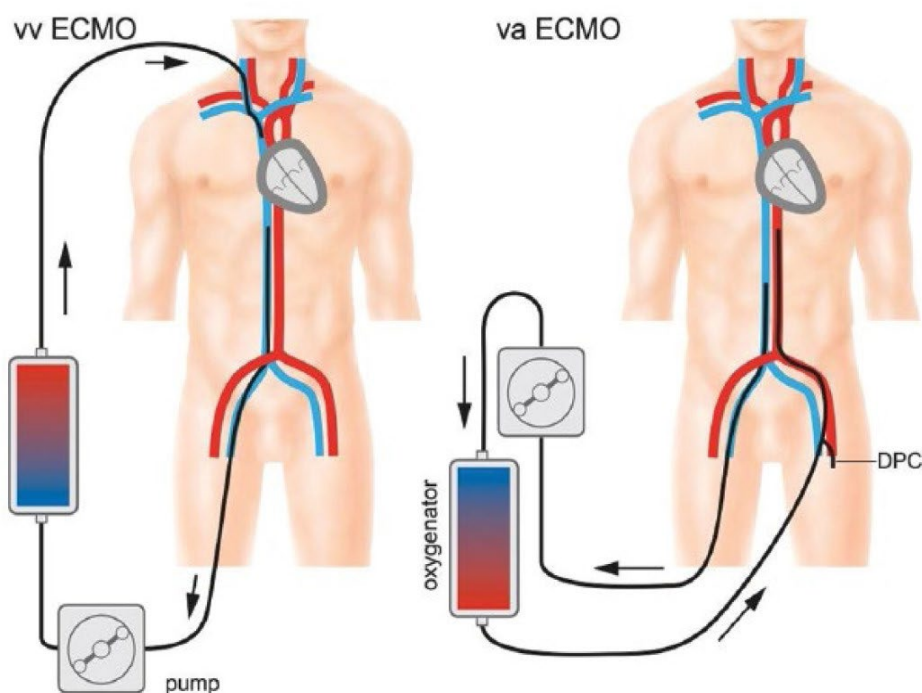
1.2. ECMO

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija ili ECMO (*eng. Extracorporeal membrane oxygenation*) naziva se još i ekstrakorporalna potpora životu kod bolesnika s visoko predviđenim mortalitetom. ECMO se uglavnom primjenjivao kod bolesnika s COVID-19 sa sindromom ARDS-a, potičući zdravstvene sustave na modulaciju infrastrukture i preraspodjelu uređaja i osoblja sa značajnim financijskim obvezama. Bolesnici koji ne reagiraju na optimalnu konvencionalnu mehaničku ventilaciju ili farmakološku intervenciju mogu biti kandidati za liječenje ECMO uređajem (14).

ECMO omogućuje podršku srcu i respiratornom sustavu kod bolesnika kojima srce i pluća ne mogu osigurati zadovoljavajuću perfuziju ili izmjenu plinova koja je dostatna za funkcioniranje organizma (15). Bolesnicima s težim zatajenjima pluća pomoću uređaja ECMO omogućuje se nesmetana izmjena plinova. Kod bolesnika s težim zatajenjima srca, uređaj osim izmjene plinova omogućuje i održavanje krvotoka. ECMO se smatra spasonosnom metodom liječenja u kliničkoj praksi.

Razlikuju se tri oblika potpore; vensko-venski i vensko-arterijski te hibridna ECMO potpora (Slika 3.). Vensko-venski ECMO (V-V) primjenjuje se kod težih slučajeva reverzibilne respiracijske insuficijencije, dok se vensko-arterijski ECMO (V-A) primjenjuje za održavanje funkcija srca i pluća kod reverzibilnih i reverzibilnih oštećenja (14). ECMO zbog svoje invazivnosti te zbog kritično bolesnih i bolesnika s

težom kliničkom slikom nosi visoki rizik za nastanak komplikacija. Komplikacije su česte, te nažalost koreliraju s prirastom obolijevanja te smrtnim ishodom. V-V ECMO naspram V-A ECMO-a ima manje komplikacija. Neke od komplikacija mogu biti stanja poput krvarenja, vaskularnih i neuroloških komplikacija, komplikacije koagulacijskog sustava i druge (16).



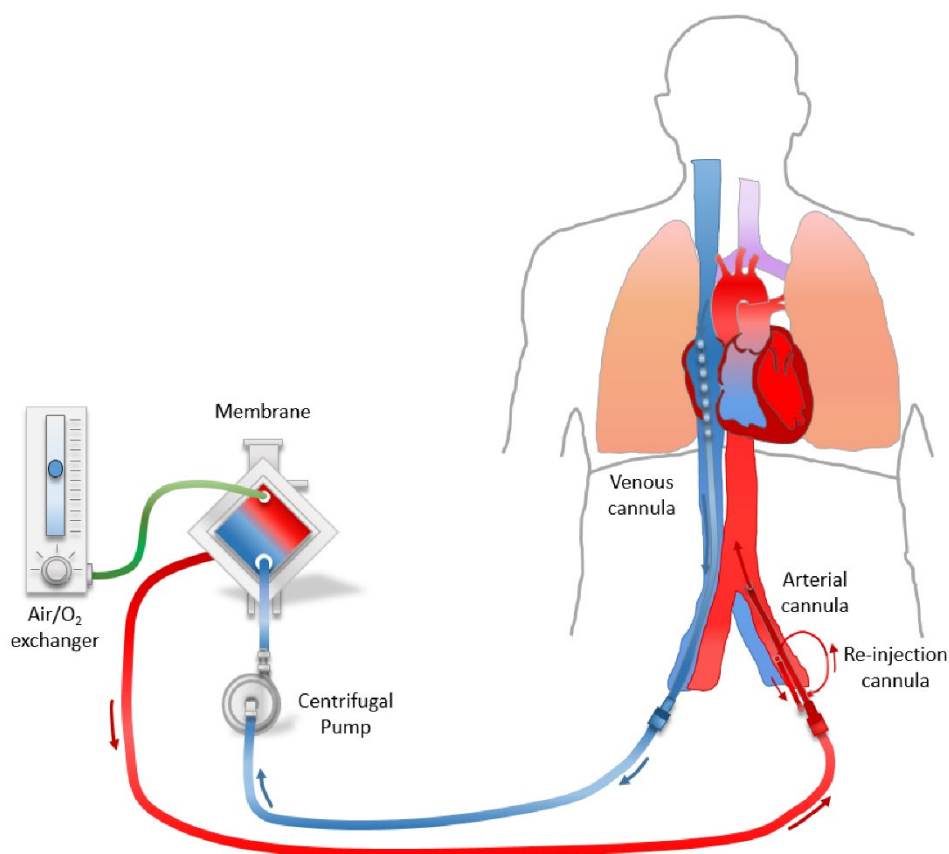
Slika 3. V-V i V-A ECMO potpore

Izvor: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ijao.5000645>

Određena stanja te bolesti mogu biti kontraindicirana za potporu putem ECMO uređaja. Razlikuju se apsolutne i relativne kontraindikacije koje se moraju detaljno razmotriti, gledajući pri tome bolesnika kao individu, uzimajući u obzir koristi i potencijalne rizike koje predstavljaju za bolesnika. U relativne kontraindikacije ubrajaju se teže traume, veća krvarenja, zatajenje više organa. Također i uznapredovala dob bolesnika smatra se kontraindikacijom. Apsolutne kontraindikacije jesu ireverzibilna neurološka bolest, bolest srca ili reparacijskog sustava, maligne bolesti (14).

Primarne komponente ECMO uređaja su membranski oksigenator, centrifugalna

pumpa, kanile i cijevi te mješač plinova i grijaća jedinica (Slika 4.). U membranskome oksigenatoru vrši se izmjena plinova koja ne ovisi o nativnoj srčanoj i plućnoj funkciji bolesnika. U centrifugalnoj pumpi dolazi do izvantjelesnog protoka krvi, a kroz cijevi i kanile putuje krv iz bolesnika do membranskog oksigenatora i natrag u bolesnika (14).



Slika 4. ECMO uređaj

Izvor: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/3/534>

S obzirom na to da je postupak liječenja ECMO uređajem visoko rizičan i skup, prije donošenja odluke o početku liječenja, kod svakog je bolesnika potrebno individualno procijeniti rizik i korist od primjene postupka. ECMO je invazivan, tehnički vrlo složen i skup postupak. Bolesnici u kojih je indiciran, već zbog same svoje osnovne bolesti imaju visoku stopu smrtnosti. Komplikacije vezane za liječenje primjenom ECMO uređaja još uvijek su česte i znatno povećavaju pobol i smrtnost (16).

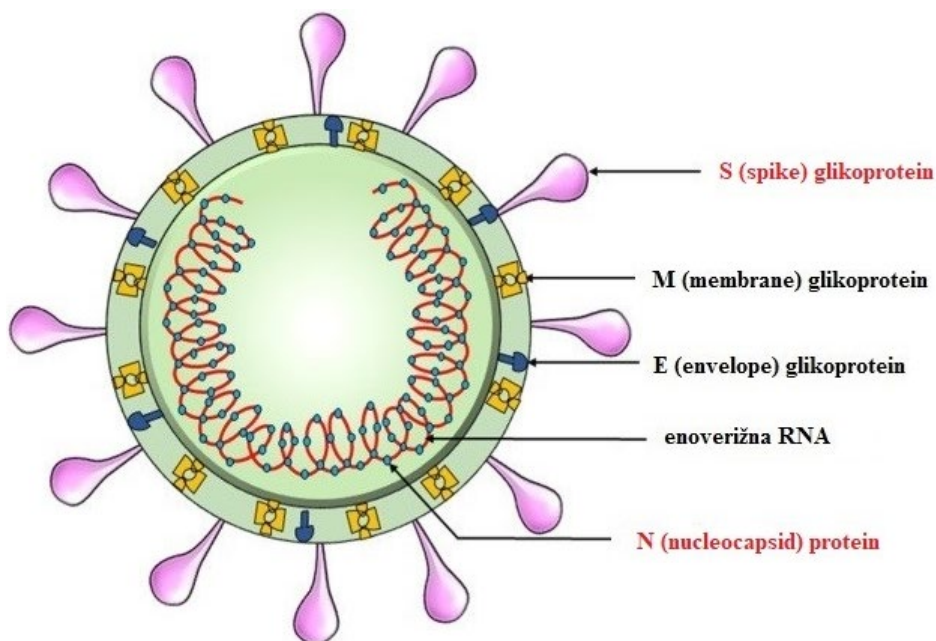
Prema dosadašnjim studijama, V-V ECMO ima manje komplikacija u usporedbi s

V-A ECMO-om. Oboljela djeca u usporedbi s odraslim bolesnicima imaju manji ukupni broj komplikacija, no veću učestalost neuroloških komplikacija (17).

1.3. Etiologija i epidemiologija SARS-CoV-2

Novi soj koronavirusa koji je otkriven u Kini krajem 2019. godine ranije nije bio otkriven kod ljudi. Od ranije je poznato da koronavirusi uzrokuju infekcije kod životinja. Mutacija virusa je uzrokovala prijenos virusa sa životinje na ljude kod kojih je uzrokovala zarazu. Zabluda je da se koronavirusi javljaju jedino kod šišmiša, koji jesu „domaćini“ virusa, ali se mogu vrlo lako naći i kod drugih životinja kao što su deve (MERS-CoV) i sl. Genom SARS-CoV-2 sadrži jedno lančanu pozitivnu osjetilnu RNA (ribonuleinska kiselina) inkapsuliranu unutar membranske ovojnice prosječnog promjera 75-150 nm. Omotnica je prekrivena glikoproteinskim šiljcima zbog čega koronavirusi izgledaju poput krune (korona – od latinske riječi za krunu ili vijenac). Genom SARS-CoV-2 ima duljinu od oko 30 K nukleotida. Gotovo 85 % homologije ovog virusa potječe od SARS-CoV virusa. Na slici 5. vidljiva su četiri glavna strukturna proteina koja su kodirana u virusnom genomu SARS-CoV-2 (18):

1. površinski glikoprotein šiljaka (S),
2. protein membrane (M),
3. protein ovojnice (E)
4. protein nukleokapsida (N).



Slika 5. Virusni genom SARS-CoV-2

Izvor: <https://biolablaboratorij.si/blog/novi-kvantitativni-test-anti-sars-cov-2-s>

Genomska karakterizacija novog HCoV-a, izoliranog iz klaster-bolesnika s atipičnom upalom pluća nakon posjeta Wuhanu, imala je 89 % nukleotidne identičnosti s šišmišjim SARS-like-CoVZXC21 i 82 % s ljudskim SARS-CoV. Stoga su ga stručnjaci Međunarodnog odbora za taksonomiju virusa nazvali SARS-CoV-2. Jednolančani RNA genom SARS-CoV-2 sadrži 29891 nukleotid koji kodira 9860 aminokiselina (19).

Krajem siječnja 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* – u nastavku rada WHO) je ovu virusnu epidemiju proglasila javnozdravstvenom izvanrednom situacijom od međunarodnog značaja. U veljači 2020., WHO je ovu bolest nazvao koronavirusnom bolešću 2019, COVID-19. U ožujku, točnije 11. ožujka 2020., WHO je COVID-19, infekciju uzrokovanu virusom SARS-CoV-2, proglasio globalnom pandemijom, budući se u tom periodu već proširio na veliki broj svjetskih država (20).

Kao što je poznato, u posljednje dvije godine otkako je COVID-19 aktualna bolest, razvilo se nekoliko varijanti virusa uzrokovanih promjenom genoma. Novonastali sojevi dobili su ime po slovu grčkog alfabeta kako bi se zamijenili početni geografski nazivi – po državi u kojoj se razvio određeni soj virusa. Do tada poznate britanska, južnoafrička,

brazilska i indijska varijanta su nazvane alfa, beta, gama, delta, te su grupirane u tzv. varijante od značaja (eng. *Variants of Concern*). Pri kraju studenoga 2021. u Južnoafričkoj Republici, otkrivena je varijanta omikron, koja je također grupirana u varijante od značaja. Riječ je o varijanti koja je imala dvostruko više mutacija od varijante delta, zbog čega je izazvala zabrinutost zbog moguće povećane virulentnosti ili utjecaja na težinu kliničke slike bolesti COVID-19 (21).

SARS-CoV-2, uostalom kao i drugi RNA virusi, kao prilagodba svojim, pa i ljudskim domaćinima, sklon je genetskoj evoluciji, što rezultira promijenjenim (mutantnim) varijantama koje mogu imati različite karakteristike od svojih predačkih sojeva. Tijekom ove pandemije opisano je nekoliko varijanti SARS-CoV-2. Svjetska zdravstvena organizacija ih, zbog njihova utjecaja na globalno svjetsko zdravlje samo nekoliko smatra zabrinjavajućim varijantama (VOC) (21).

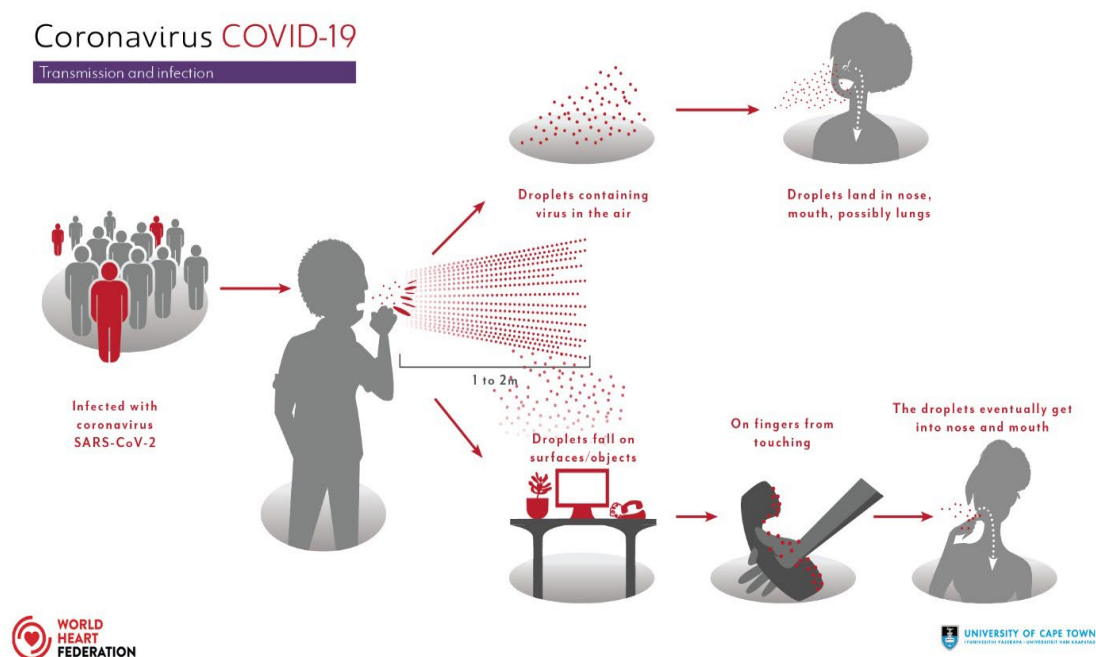
I u Republici Hrvatskoj se mijenjala dominantna varijanta virusa SARS-CoV-2. Sukladno tome se mijenjala i klinička slika infekcije COVID-19, te se u Republici Hrvatskoj razlikuju, i službeno vode sljedeće varijante i „valovi“:

1. Prvi val – Wuhanska varijanta i razne podvarijante.
2. Drugi val – detektirane brojne varijante virusa – u Hrvatskoj dominantna tzv. češka varijanta (i dalje nazivi po državama u kojoj je prvo detektirana).
3. Treći val – novo označavanje po slovima grčkog alfabeta, uzrokovan alfa varijantom virusa.
4. Četvrti val – uzrokovan delta varijantom virusa.
5. Peti val – uzrokovan omikron varijantom virusa.

Iako je znatan napredak u kliničkim istraživanjima doveo do boljeg razumijevanja SARS-CoV-2 i upravljanja bolešću COVID-19, ograničavanje kontinuiranog širenja ovog virusa i njegovih varijanti postalo je pitanje sve veće zabrinutosti, jer je SARS-CoV-2 nastavio pustošiti diljem svijeta, a mnoge zemlje prolaze nove valove ove virusne bolesti koje se dominantno pripisuju pojavi mutantnih varijanti virusa.

SARS-CoV-2 je respiratorni virus koji se prenosi kontaktom s respiracijskim kapljicama iz nosa i/ili grla zaražene osobe ili dodirrom s kontaminiranim površinama. WHO je u srpnju 2020. godine potvrdio da se virus prenosi i zrakom, te da može ostati živ u zraku do 3 sata (22), što ga je i učinilo toliko zaraznim i izazvalo brzo širenje među

ljudima (slika 7).



Slika 7. Širenje COVID-19

Izvor: <https://world-heart-federation.org/resource/covid-19-transmission/>

Pokazalo se da se u ranoj fazi bolesti COVID-19 virusi izlučuju iz gornjih dišnih putova, što rezultira visokim udjelom pre-simptomatskih, asimptomatskih i blago simptomatskih pojedinaca sposobnih za prijenos virusa. Zbog toga se prijenos SARS-CoV-2 najčešće događa među ljudima koji dolaze u bliski kontakt s bolesnicima ili nositeljima virusa (23). Asimptomatski slučajevi su najveći izazov u otkrivanju širenja virusa, jer zaraženi nemaju uočljive simptome, funkcioniraju normalno, najčešće bez ikakvih znakova moguće infekcije, a zarazni su i šire virus.

Premda nije česta pojava, dokazan je vertikalni prijenos COVID-19 s majke na novorođenče. Utvrđena je nazočnost SARS-CoV-2 u urinu i izmetu, što dovodi do implikacije fekalno oralnog puta u njegovu prijenosu. Smatra se da ovaj način prijenosa ima sporednu ulogu jer je razina virusnog genetskog materijala u urinu i izmetu mnogo niža od one u nazofaringealnim tekućinama (24).

Kao što je ranije spomenuto, SARS-CoV-2 je sklon genetskoj evoluciji koja rezultira

višestrukim varijantama koje mogu imati različite karakteristike u usporedbi sa sojevima predaka. Periodično genomsko sekvenciranje virusnih uzoraka od temeljne je važnosti, posebno u globalnoj pandemiji, jer pomaže u otkrivanju svih novih genetskih varijanti SARS-CoV-2. Značajno je da je genetska evolucija u početku bila minimalna. Pojava globalno dominantne varijante D614G je uzrokovala blažu kliničku sliku bolesti, ali i veću zaraznost (18).

1.4. Klinička slika infekcije COVID-19

Sve poznate varijante virusa izazivaju infekciju dišnih putova s mogućnošću razvoja od blagih do vrlo teških simptoma koji mogu dovesti i do smrtnog ishoda. Najčešće tegobe su groznica, kašalj i dispneja, a rjeđe gastrointestinalni simptomi poput proljeva. Osobe starije životne dobi (65 godina ili više) imaju veći rizik od razvoja teške infekcije SARS-CoV-2 zbog većeg udjela utvrđenih komorbiditeta (25).

Početni korak infekcije je ulazak virusa. Šiljasta podjedinica, protein šiljka (engl. *spike*) protein SARS-CoV-2 veže se na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), specifični receptor stanične membrane domaćina. Protein šiljka uključuje dvije podjedinice, S1 i S2. S1 određuje raspon domaćina i stanični tropizam te olakšava vezivanje virusa na ciljne stanice. S2 priprema SARS-CoV-2-S za ulazak, te se veže na klaster diferencijacije koji je transmembranski protein iz obitelji imunoglobulina. Stoga i sam imunološki sustav može biti ulaz za SARS-CoV-2 (25).

Važno je naglasiti da SARS-CoV-2 ne utječe samo na respiracijski sustav, što može izazvati upalu pluća, već može utjecati i na gastrointestinalni (GI), neurološki, odnosno kardiovaskularni sustav. Atipične manifestacije COVID-19 uključuju kožne manifestacije kao što je bolest slična Kawasakijevu sindromu u djece ili oftalmološka/gustacijska disfunkcija (tj. anosmija i ageuzija, odnosno gubitak mirisa i okusa), koje su možda bile podcijenjene u početnim izvješćima, ali tijekom pandemije su se pokazali češćim početnim simptomima zaraze (20). U tablici 1 prikazani su mogući i dosad poznati simptomi bolesti COVID-19.

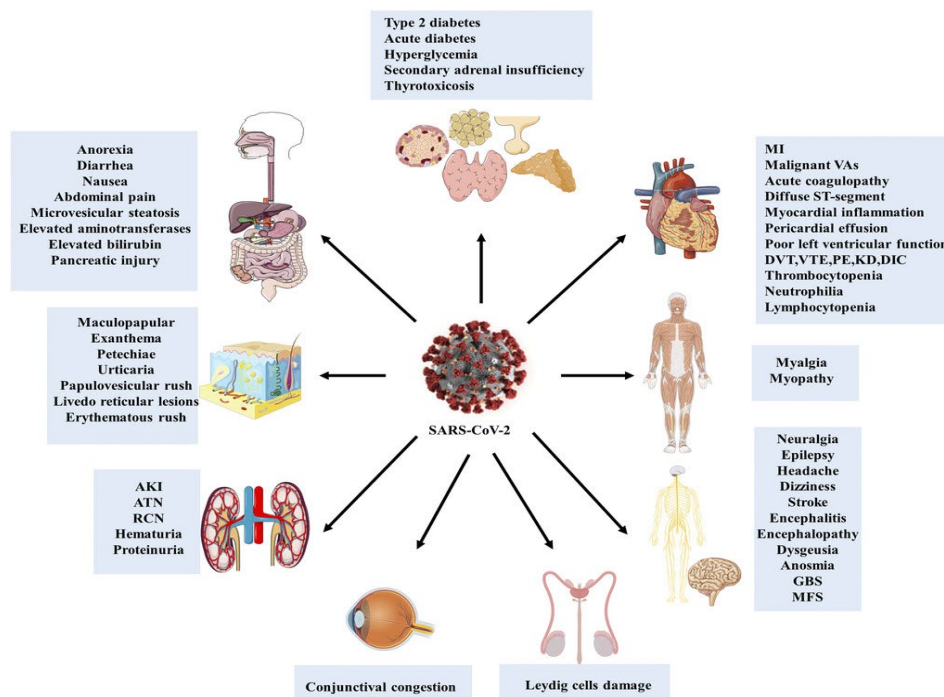
Tablica 1. Simptomi SARS-CoV-2

Česti simptomi	Manje česti simptomi	Simptomi težeg oblika bolesti	Ostali manje česti simptomi
<ul style="list-style-type: none"> • povišena tjelesna temperatura • suh kašalj • umor • gubitak osjeta okusa i/ili mirisa 	<ul style="list-style-type: none"> • začepljeni nos • konjunktivitis • upala grla • glavobolja • bol u mišićima i/ ili zglobovima • razne vrste kožnog osipa • mučnina ili povraćanje • proljev • vrtoglavica ili zimica 	<ul style="list-style-type: none"> • kratkoća daha • gubitak apetita • konfuzija • bol i pritisak u prsima • visoka temperatura (iznad 38 °C) 	<ul style="list-style-type: none"> • razdražljivost • zbunjenost • smanjeno stanje svijesti • nervoza • depresija • poremećaji spavanja • ostale teške neurološke komplikacije poput moždanog udara, upale mozga, delirija i oštećenja živaca

Izvor: autorski rad

Slični znakovi i simptomi bolesti COVID-19 uočeni su kod djece i kod odraslih, ali su ti simptomi obično bili blaži u usporedbi s odraslim bolesnicima. S obzirom da za ovaj virus još nije dostupna jednoznačna terapija, ključno zbrinjavanje bolesnika s infekcijom COVID-19 uključuje rano postavljanje dijagnoze, trenutnu izolaciju bolesnika i zaštitne uvjete za sprječavanje infekcije. Tipično liječenje bolesti COVID-19 uključuje opću potporu, respiracijsku i nutritivnu potporu (18).

Inkubacija virusa traje do 14 dana, a prema dostupnim podacima simptomi se najčešće razvijaju između četvrtog i šestog dana od kontakta sa zaraženom osobom. Smatra se da su osobe najzaraznije 24 sata prije i 48 sati nakon pojave prvih simptoma zbog čega se i dogodila ovako duga pandemija, nije bilo potpuno učinkovitog načina za sprječavanje brzog širenja virusa (slika 8).



Slika 8. Utjecaj SARS-Cov-2 na čovjeka

Izvor: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986>

1.4.1. Prijenos virusa SARS-CoV-2

Primarni način prijenosa virusa SARS-CoV-2 je izlaganjem respiratornim kapljicama koje sadrže virus. To je najčešće kapljični prijenos od presimptomatskih, asimptomatskih ili simptomatskih pojedinaca koji nose virus ili kontakt sa zaraženim površinama (26).

Poznat je način prijenosa bolesti COVID-19 zrakom zbog stvaranja aerosola, kao i prijenos SARS-CoV-2 zrakom bez stvaranja aerosola, ali potrebno je naglasiti da ovaj način prijenosa nije univerzalno priznat. Prijenos fomitima zbog kontaminacije neživih površina sa SARS-CoV-2 dobro je poznat na temelju mnogih studija koje opisuju održivost virusa SARS-CoV-2 na različitim poroznim i neporoznim površinama (26).

Pod eksperimentalnim uvjetima, zabilježeno je da je SARS-CoV-2 stabilan na površinama od nehrđajućeg čelika i plastike u usporedbi s površinama od bakra i kartona, pri čemu se živi virus identificira do 72 sata nakon inokulacije površina virusom. Živi virus je s neporoznih površina, kao što su staklo i nehrđajući čelik izoliran nakon 28 dana od izlaganja virusu pri temperaturi od 20 stupnjeva celzijusa. Opstanak SARS-CoV-

2 na poroznim materijalima smanjen je u usporedbi s neporoznim površinama (26).

Studija koja je procjenjivala trajanje održivosti virusa na predmetima i površinama pokazala je da se SARS-CoV-2 može naći na plastici i nehrđajućem čeliku do 2-3 dana, kartonu do 1 dan, bakru do 4 dana. Štoviše, čini se da je kontaminacija bila veća u jedinicama intenzivne medicine (intenzivnog liječenja) (JIM-JIL) nego na općim odjelima, a SARS-CoV-2 se može naći na podovima, računalnim miševima, kantama za smeće i rukohvatima bolesničkih kreveta, kao i u zraku do 4 metara od bolesnika, što uz prijenos fomitima implicira i nozokomijalni prijenos (26).

Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) u kojem se navodi da se pojedinci mogu zaraziti SARS-CoV-2 putem kontakta s površinama kontaminiranim virusom, ali je rizik nizak i nije glavni put prijenosa ovog virusa (27).

Epidemiološki podaci iz nekoliko studija prikaza slučaja pokazuju da bolesnici s infekcijom SARS-CoV-2 imaju živi virus prisutan u izmetu, što ukazuje na mogućí fekalno-oralni prijenos. Meta-analiza koja je uključila 936 novorođenčadi majki s COVID-19 pokazala je da je vertikalni prijenos moguć, ali je rijedak (26).

Pojedinci svih dobi su u opasnosti od zaraze ovim virusom i teškom bolešću. Međutim, bolesnici stariji od 60 godina, nadalje bolesnici s komorbiditetima (pretilost, kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, dijabetes, kronična plućna bolest, pušenje, rak, bolesnici s transplantacijom solidnih organa ili hematopoetskih stanica) imaju povećani rizik od razvoja teške bolesti COVID-19 (26).

Postotak bolesnika s COVID-19 infekcijom kojima je bila potrebna hospitalizacija bio je šest puta veći kod onih s već postojećim zdravstvenim problemima nego kod onih bez zdravstvenih problema (45,4 % naspram 7,6 %), na temelju analize Stokesa i sur. od potvrđenih slučajeva prijavljenih CDC-u (*Centers for Disease Control and Prevention*) tijekom 22. siječnja do 30. svibnja 2020 (27).

Podaci o spolno utemeljenim razlikama kod COVID-19 sugeriraju da su muški bolesnici izloženiji riziku od razvoja teške bolesti i povećane smrtnosti zbog COVID-19 u usporedbi s bolesnicama. Rezultati retrospektivne kohortne studije od 1. ožujka do 21. studenog 2020., koja je procjenjivala stopu smrtnosti u 209 bolnica za akutnu skrb u SAD-u, a koje su uključivale 42 604 bolesnika s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2, izvijestili su o višoj stopi smrtnosti u muških bolesnika (12,5%) u usporedbi s bolesnicama (9,6%) (26). U dosadašnjim istraživanjima je zapaženo da je u odnosu na

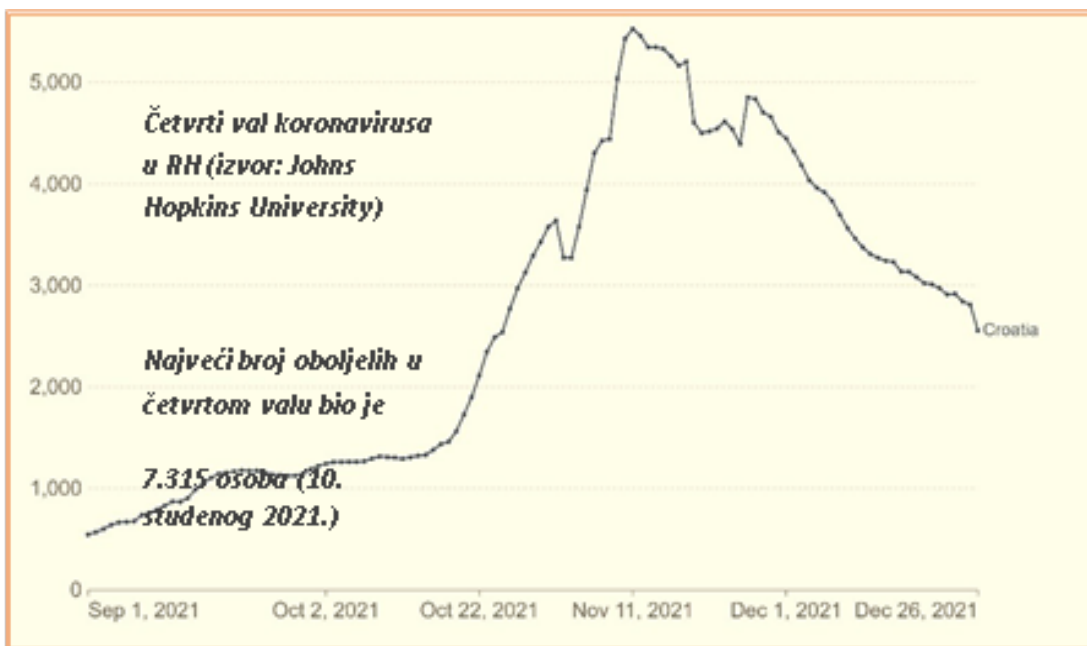
mušku populaciju, kod žena u 50% slučajeva manje komplikacija uzrokovanih infekcijom virusom SARS CoV-2.

Ženski spolni hormoni imaju protuupalni učinak. U ranoj fazi infekcije kod žena je imunološki odgovor brži i učinkovitiji (28). Prema nekim studijama učestalost infekcije kod osoba ženskog spola je za oko 15% veća, ali je nasuprot tome smrtnost kod žena za 50% manja u odnosu na muškarce. Taj omjer je povezan s dobi ispitanika. Djeca oba spola prije adolescencije imaju isti rizik od infekcije i stopu smrtnosti. Dostizanjem spolne zrelosti se taj omjer mijenja i muškarci imaju povećan rizik od smrtnosti od COVID-19 infekcije (29). Estradiol modulira djelovanje imunoloških stanica, pa je pretpostavka da se i antivirusni mehanizam također potiče hormonskim podražajem. Dokazi pokazuju da žene s visokim razinama estradiola imaju manji rizik od razvoja teškog oblika COVID-19 infekcija i još manju smrtnost. Iako se sam estradiol ne smatra zaštitnim čimbenikom, kako do danas nije pronađen učinkovit lijek i način liječenja COVID-19 infekcije, istraživači bi se trebali usmjeriti razumijevanju mehanizma djelovanja estradiola (30).

1.5. Četvrti val – delta varijanta

Delta varijanta virusa obilježila je četvrti val pandemije u Hrvatskoj, tj. pokrenula je četvrti val (slika 9). Prema dostupnim podacima, četvrti val u Hrvatskoj je trajao od početka srpnja do kraja prosinca 2021. godine (31,32). Varijanta Delta (B.1.617.2) prvi put je prijavljena u Indiji u prosincu 2020.

Delta varijanta SARS-CoV-2, B.1.617.2, ima 23 mutacije u usporedbi s alfa sojem, prvim identificiranim sojem SARS-CoV-2. Najveći broj mutacija, dvanaest, se nalazi u/na proteinu šiljaka (spike protein). Protein šiljka virusu omogućuje pričvršćivanje i ulazak u stanicu domaćin. Nadalje, protein šiljka je „meta“ kojeg imunološki sustav cilja kako bi iskorijenio virus. Nakon što imunološki sustav prepozna protein šiljka kao stran, B limfociti stvaraju protutijela koja se vežu na ovaj protein radi iskorjenjivanja. Što proteini šiljka više mutiraju, to je imunološkom sustavu teže ih identificirati i pričvrstiti stvorena protutijela (33).



Slika 9. Četvrti val u Republici Hrvatskoj

Izvor: [https://civilna-](https://civilna-zastita.gov.hr/UserDocsImages/CIVILNA%20ZA%C5%A0TITA/PDF_ZA%20WEB/Bro%C5%A1ura-COVID2.pdf)

[zastita.gov.hr/UserDocsImages/CIVILNA%20ZA%C5%A0TITA/PDF_ZA%20WEB/Bro%C5%A1ura-COVID2.pdf](https://civilna-zastita.gov.hr/UserDocsImages/CIVILNA%20ZA%C5%A0TITA/PDF_ZA%20WEB/Bro%C5%A1ura-COVID2.pdf),

Karakteristika delta varijante je njezina povećana prenosivost i potencijalno smanjena neutralizacija serumima nakon cijepljenja. Smanjenjem virusne prenosivosti smanjuje se i mogućnost pojave nove varijante (34). Veliki broj studija je dostupan o delta varijanti virusa, a najčešći pokazatelji su upravo da je zarazniji od prethodnih varijanti (33).

Tako su studije provedene u Škotskoj i Velikoj Britaniji pokazale da je u usporedbi s afa varijantom, delta varijanta dovela do udvostručenog rizika za hospitalizaciju, te da je češća u njihovoj mlađoj populaciji. U Velikoj Britaniji je dokazano da se delta varijanta brzo proširila u britanskim osnovnim i srednjim školama, i to u trenutku kada je procijepljenost u Velikoj Britaniji bila već na zavidnoj razini. Osim smanjene učinkovitosti cjepiva, svojstva zaraženih pojedinaca stvaraju daljnje probleme u obuzdavanju širenja zaraze. Jedna studija je pokazala da potpuno cijepljene osobe s probojnom infekcijom imaju slično virusno opterećenje kao i necijepljene osobe (17). Dodatno komplicira problem činjenica da među zaraženim bolesnicima ne hospitalizirani

čak mogu imati veće virusno opterećenje od hospitaliziranih bolesnika. Budući da se veći dio liječenja i karantene bolesnika s infekcijom COVID-19 temeljio na simptomatologiji, a ne nužno na virusnom opterećenju, zaražene osobe su lako širile delta varijantu virusa unatoč naporima zdravstvenog sustava da ga se spriječi (33).

Simptomi delta varijante ne razlikuju se mnogo od simptoma prijašnjih varijanti. To su: groznica, kašalj, nedostatak zraka, povraćanje, proljev, grlobolja i glavobolja, mišićna bol, gubitak okusa, gubitak mirisa, umor i curenje nosa. Najveća razlika je u tome što bolesnici s delta varijantom brže obolijevaju i povećavaju virusno opterećenje u respiratornom traktu. Ispitivanja u Velikoj Britaniji su pokazala da delta varijanta jedinstveno uzrokuje oštećenje sluha i gangrenu zbog stvaranja krvnih ugrušaka, dok rjeđe uzrokuje kašalj i gubitak osjeta mirisa (33).

1.5.1. Utjecaj cjepiva na Delta varijantu

Osim uobičajenih javnozdravstvenih i mjera kontrole infekcije s ciljem sprječavanja ili smanjivanja prijenos SARS-CoV-2, najvažniji korak u suzbijanju ove pandemije je cijepljenje. Izvanredni napori kliničkih istraživača tijekom ove pandemije rezultirali su razvojem cjepiva protiv SARS-CoV-2 neviđenom brzinom (26).

1. **Cjepivo BNT162b2:** Rezultati međunarodnog, multicentričnog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog istraživanja su pokazali 95%-tnu zaštitu protiv infekcije SARS CoV-2 kod ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su cijepljeni s dvije doze cjepiva BNT162b2 (na bazi mRNA, Pfizer/BioNTech) u razmaku od 21 dan. Sigurnosni profil ispitivanog cjepiva je bio sličan sigurnosnom profilu ostalih anti virusnih cjepiva, te je FDA, Američka agencija za hranu i lijekove, 11. prosinca 2020. izdala odobrenje za korištenje cjepiva BNT162b2 za sprječavanje COVID-1, dok je Europska agencije za lijekove (EMA) 21.12.2020 odobrila korištenje cjepiva za područje Europske unije (35).
2. **Cjepivo mRNA-1273:** Rezultati multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3 su pokazali 94,1%-tnu učinkovitost u prevenciji bolesti COVID-19 kod pojedinaca koji su randomizacijom primili dvije doze cjepiva mRNA-1273 (temeljenog na mRNA, Moderna) u razmaku

od 28 dana. Sigurnosni profil ispitivanog cjepiva je bio sličan sigurnosnom profilu ostalih anti virusnih cjepiva. Na temelju rezultata ovog ispitivanja FDA je 18. prosinca 2020. izdala odobrenje za korištenje cjepiva mRNA-1273 za sprječavanje COVID-19. Dana 6. siječnja 2021. godine Europska agencija za lijekove (EMA) donijela je preporuku o davanju odobrenja za stavljanje u promet cjepiva COVID-19 Vaccine Moderna proizvođača Moderna Biotech Spain, S.L. (35).

3. **Cjepivo Ad26.COV2.S:** FDA je 27. veljače 2021. izdala odobrenje za korištenje cjepiva Ad26.COV2.S za prevenciju COVID-19 temeljem rezultata međunarodnog, randomiziranog, placebom kontroliranog, multicentričnog ispitivanja faze 3 kod kojeg je jedna doza cjepiva Ad26.COV2.S s 73,1%-tnom učinkovitošću sprječavala nastajanje COVID-19 kod odraslih sudionika koji su randomizirani da prime cjepivo. Dana 11. ožujka 2021. godine Europska agencija za lijekove (EMA) donijela je Provedbenu odluku o davanju odobrenja za stavljanje u promet cjepiva COVID-19 Vaccine Janssen proizvođača Janssen-Cilag International N.V. (35,36).
4. **Cjepivo ChAdOx1 nCoV-19:** rezultati multicentričnog, randomiziranog ispitivanja pokazali su prihvatljiv sigurnosni profil i kliničku učinkovitost od 70,4% protiv simptomatskog COVID-19 nakon primjene dvije doze, odnosno 64%-tnu zaštitu od COVID-19 nakon najmanje jedne standardne doze. Cjepivo ChAdOx1 nCoV-19 (COVID-19 cjepivo, AstraZeneca) sadrži adenovirus čimpanze koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S) (31). Proizvedeno je u genetski modificiranim ljudskim embrionalnim bubrežnim stanicama HEK-293 (engl. human embryonic kidney) tehnologijom rekombinantne DNA. Ovo cjepivo sadrži genetski modificirane organizme (GMO). Za cjepivo COVID-19 Vaccine AstraZeneca izdano je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 29. siječnja 2021. (35).
5. **Cjepivo NVX-CoV2373:** Rezultati kliničkih podataka iz dvaju glavnih kliničkih ispitivanja pokazali su da je cjepivo NVX-CoV2373 (Nuvaxovid) sigurno i djelotvorno u prevenciji bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 18 i više godina. Ova ispitivanja obuhvatila su više od 45.000 ispitanika. Dvije trećine ispitanika koji su sudjelovali u prvom ispitivanju primilo je cjepivo, a jedna trećina placebo. Polovina ispitanika obuhvaćena drugim ispitivanjem primila je cjepivo, a druga polovina placebo. Rezultati predmetnih dvaju kliničkih ispitivanja su pokazali da je ukupna djelotvornost cjepiva Nuvaxovid oko 90%. Izvorna varijanta virusa SARS-CoV-2 i

pojedine nove varijante, kao što su alfa i beta, bile su najčešće varijante prilikom provođenja kliničkih ispitivanja za predmetno cjepivo. Riječ je o proteinskom cjepivu. Dana 20.12.2021. EMA je preporučila odobravanje cjepiva Nuvaxovid protiv bolesti COVID-19 (35).

Za veliku većinu, u mnogim zemljama odobrenih i distribuiranih cjepiva, kliničke studije faze II/III dovršene su prije izbijanja varijante delta, a njihova se učinkovitost uglavnom temeljila na populacijama izloženim D614G, alfa, beta i gama varijantama (35).

Širenje varijante delta dovelo je u pitanje djelotvornost cjepiva u uvjetima pojave nove(ih) varijanti virusa. Važno je napomenuti da su stope zaštite od različitih sojeva SARS-CoV-2, uključujući i varijantu delta, bile značajno bolje nakon dvije doze cjepiva nego nakon jedne. Nakon dovršetka cijepjenja s dvjema dozama Pfizerovim cjepivom stopa zaštite od varijante delta iznosila je 79-87 %, dok je stopa zaštite od delta varijante nakon dvije doze cjepiva Astra Zeneca iznosila 60 %, a obje su bile niže od stope zaštite protiv alfa varijante.

Podaci iz različitih zemalja pokazali su da trenutni postupci cijepjenja ne mogu spriječiti infekciju i morbiditete varijantom delta, ali da učinkovito štite od teških oblika bolesti i smrti (36). Istraživanja su također pokazala da u zemljama s visokim stopama procijepjenosti, poput Ujedinjenog Kraljevstva, stopa smrtnosti nije porasla s porastom broja slučajeva, dok je u zemljama s niskom stopom procijepjenosti, poput Indonezije i Tajlanda, epidemija bila ozbiljnija. Novi slučajevi u Sjedinjenim Državama također su uglavnom bili koncentrirani na necijepjenu populaciju (26,36).

Većina provedenih istraživanja o utjecaju jedne doze cjepiva na razvoj simptomatskog oblika bolesti uzrokovane delta varijantom virusa pokazala je smanjenje učinkovitosti cjepiva za 12% do 19 %. Međutim, razlike u učinkovitosti cjepiva nakon dvije doze bile su male, gotovo zanemarive (26).

Treća doza (doza docijepjivanja) uključena je u raspored cijepjenja raznih nacija, a studije pokazuju određeno slabljenje imuniteta nakon 2 doze, a treća doza nudi višu razinu zaštite. Faza 2 randomiziranog kontroliranog ispitivanja iz Ujedinjenog Kraljevstva koje je uspoređivalo različite kombinacije režima stimulacije, je zaključilo da miješanje tipova cjepiva jača protutijela kao i neutralizirajuće odgovore za svih sedam proučavanih

cjepiva, što uključuje većinu glavnih komercijalno dostupnih cjepiva (26,39).

U Hrvatskoj je do 04.06.2022 utrošeno 5.254.126 doza cjepiva, od toga je sa jednom dozom cijepljeno 2.314.750., a sa dvije doze 2.244.176 osoba (40).

U tablici 2 prikazani su podaci o procijepjenosti u Hrvatskoj prema podacima novog popisa stanovništva iz 2021.

Tablica 2. Cijepljeni u Hrvatskoj

2.314.425	Cijepljene osobe (svi cijepljeni s 1. dozom)*
59,52%	Udio ukupnog stanovništva cijepljenog s 1. Dozom*
70,79%	Udio odraslog stanovništva cijepljenog s 1. Dozom*
2.040.868	Cijepljeni s 2 doze
51,71%	Udio ukupnog stanovništva cijepljenog s dvije doze
62,44%	Udio odraslog stanovništva cijepljenog s dvije doze
2.243.655	Osobe sa završenim cijepljenjem (2 doze i 202.787 doza Janssen)
57,70%	Udio ukupnog stanovništva sa završenim cijepljenjem
68,73%	Udio odraslog stanovništva sa završenim cijepljenjem
896.776	Osobe s dodatnom (booster i trećom) dozom
23,06%	Udio ukupnog stanovništva cijepljenog s dodatnom dozom
27,82%	Udio odraslog stanovništva cijepljenog s dodatnom dozom

Izvor: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>

Raspodjela 5.252.069 utrošenih doza prema prvim rezultatima popisa 2021. - 3.888.529 stanovnika od toga 3.220.146 odraslih od čega je najveći obuhvat cijepljenih prvom dozom postignut u Gradu Zagrebu (71,1 % ukupnog stanovništva), a završeno cijepljenje u najvećem je obuhvatu ostvareno također u Gradu Zagrebu (67,9 % ukupnog stanovništva) (37).

1.5.2. Moguće komplikacije

Bolesnici starije životne dobi s komorbiditetima kao što su pretilost, dijabetes melitus, kronična plućna bolest, kardiovaskularna bolest, kronična bolest bubrega, kronična bolest jetre i neoplastična stanja izloženi su riziku od razvoja teške bolesti COVID-19 i s njom povezanih komplikacija. Najčešća komplikacija teške bolesti COVID-19 je progresivno ili iznenadno kliničko pogoršanje koje dovodi do akutnog respiracijskog zatajenja i razvoja akutnog respiracijskog distras sindroma (ARDS) i/ili višestrukog organskog zatajenja (MOF) koje dovodi do smrti (38,39).

Bolesnici s infekcijom COVID-19 također su izloženi povećanom riziku od razvoja tromboembolijskih komplikacija kao što su plućna embolija, duboka venska tromboza, mitralna insuficijencija, ishemijski moždani udari i arterijska tromboza. Zahvaćenost kardiovaskularnog sustava rezultira malignim aritmijama, kardiomiopatijom i kardiogenim šokom. Gastrointestinalne (GI) komplikacije kao što su ishemija crijeva, transaminitis, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, Ogilviejev sindrom, mezenterična ishemija i teški ileus često se bilježe kod kritično bolesnih bolesnika s COVID-19 infekcijom. Akutno zatajenje bubrega je najčešća izvan plućna manifestacija bolesti COVID-19 i povezana je s povećanim rizikom od smrtnog ishoda (38,40).

Pojavili su se noviji podaci o produljenim simptomima kod bolesnika koji su se oporavili od infekcije COVID-19, nazvanim "postakutni sindrom COVID-19". Velika kohortna studija od 1773 bolesnika provedena 6 mjeseci nakon hospitalizacije zbog COVID-19 infekcije je otkrila da većina bolesnika pokazuje barem jedan uporan simptom: umor, slabost mišića, poteškoće sa spavanjem ili tjeskobu. Bolesnici s teškom bolešću također su imali povećan rizik od kroničnih plućnih problema. (38,41,42)

Retrospektivna kohortna studija koja je uključivala 236 379 bolesnika zamijetila je značajan neurološki (intrakranijalno krvarenje, ishemijski moždani udar) i psihijatrijski morbiditet (anksiozni poremećaj, psihotični poremećaj) 6 mjeseci nakon što im je dijagnosticiran COVID-19 (26,46).

Sekundarne invazivne gljivične infekcije kao što su plućna aspergiloza povezana s bolešću COVID-19 i rino-cerebro-orbitalna mukormikoza sve su češće prijavljene kao komplikacija kod bolesnika koji se oporavljaju od infekcije COVID-19 (39,40). Čimbenici rizika za razvoj sekundarne gljivične infekcije uključuju popratna

stanja kao što su nekontrolirani dijabetes, povezana limfopenija, pretjerana uporaba kortikosteroida i antibiotika (26,40).

1.6. Sestrinski izazovi u borbi s infekcijom COVID-19

Pandemija infekcije COVID-19 zahtijeva snažan angažman medicinskog osoblja kako liječnika tako i medicinskih sestara/tehničara. Medicinske sestre/tehničari su uz povećanu izloženost virusu SARS CoV-2 bili stavljeni pred veliki izazov njege i brige o oboljelima. Način prijenosa, kompleksnost njege i liječenja takvih bolesnika zahtijevalo je potpunu reorganizaciju rada u zdravstvenim ustanovama.

Pandemija je samim time donijela veliko opterećenje cjelokupnog zdravstvenog sustava. Prilagodba na novonastale situacije, u svijetu i kod nas, morala je teći jako brzo. U prvom redu su svi zdravstveni i nezdravstveni djelatnici u zdravstvenim ustanovama educirani o korištenju zaštitne opreme potrebne za rad s oboljelima. Znanje o pravilnom korištenju zaštitne opreme kao i dostupnost iste je bila od velike važnosti pri sprječavanju zaražavanja SARS-CoV-2 virusom i širenja infekcije na radnom mjestu (40). I prije početka COVID-19 pandemije zdravstveni sustav u Hrvatskoj i u svijetu se suočavao sa problemom manjka zaposlenika, poglavito medicinskih sestara. Mnoge su medicinske sestre u provedenim studijama opisale da su u radu tijekom pandemiju znale osjetiti gubitak kontrole, bilo da je to bilo zbog nemogućnosti utjecaja na raspored rada, radne uvjete ili premještanja na druge odjele i potrebe da se pridruže novim timovima. Sve ove promjene uzrokovale su stres i utjecale su na ravnotežu između posla i privatnog života medicinskih sestara (27). Situacije gdje su se mijenjali medicinski timovi, odjeli, te nepoznavanje odjela na koje su bile preraspodijeljene, bez poznavanja radnih kolega i njihovih kompetencija, kod medicinskog su osoblja uzrokovale tjeskobu i osjećaj izoliranosti. Pred svih, naročito medicinsko osoblje su postavljeni veliki zahtjevi s nepredvidivim rasporedom i načinom rada, što je medicinsko osoblje za vrijeme trajanja pandemije dovodilo do vrlo teških, ponekad bezizlaznih situacija (32).

Medicinske sestre/tehničari imaju nezanemarivu ulogu u senzibilizaciji, edukaciji i podizanju svijesti šire javnosti o prevenciji bolesti i provođenju mjera za sprječavanja širenja zaraznih bolesti, uključujući COVID-19. Medicinske sestre koje rade u

izvanbolničkim odjelima također imaju visok rizik od izloženosti bolesti COVID-19 jer neke od njih moraju uzimati kliničke uzorke poput nazofaringealnog i orofaringealnog brisa. Ovi brisevi zaraženih pacijenata sadrže SARS-CoV-2 i mogu prenijeti bolest (38).

1.6.1. Osobna zaštitna oprema

Kao i mnogo puta do sada, i u ovoj teškoj situaciji, zdravstveni djelatnici su pokazali da su u stanju žrtvovati sebe, kako bi pomagali bolesnicima, stavljajući njihove potrebe ispred svojih. U samom početku pandemije se nedovoljno znalo o prirodi virusa SARS CoV2, načinu prijenosa, kliničkoj slici bolesti, te je improvizacija postala svakodnevica rada s COVID-19 bolesnicima. Postojeći protokoli prijenosa teških zaraznih bolesti su prilagođeni i korišteni u sprječavanju zaražavanja i prijenosa SARS-CoV 2 virusa, kao i liječenju oboljelih od COVID-19 infekcije. Protokoli su uključivali korištenje zaštitne opreme (nepropusna odijela, zaštitne maske, kaljače, kape, viziri, zaštitne naočale, više slojeva zaštitnih rukavica), održavanje distance, dezinfekciju ruku, opreme i površina, prozračivanje prostora i higijensko tuširanje (47).

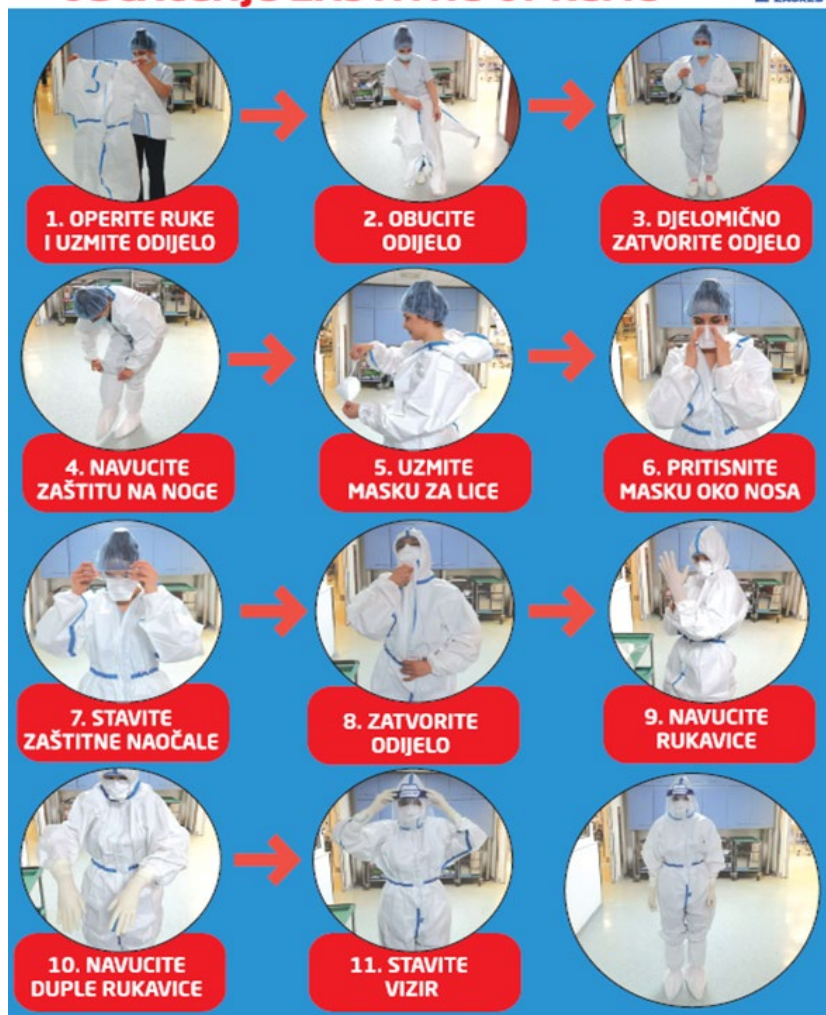


Slika 10. Osobna zaštitna oprema zdravstvenih djelatnika

Izvor: <https://www.indiamart.com/proddetail/personal-protective-equipment-10796332033.html>

Pri svakom kontaktu sa osobama kod kojih se sumnja na infekciju virusom SARS-CoV 2 potrebna je pravilna primjena zaštitne opreme. Pravilno oblačenje zaštitne opreme provodi se u nekoliko koraka. Prvi i najvažniji je pranje i dezinfekcija ruku. Kao dio radne uniforme oblače se pamučna majica i jednokratne hlače. Preporučena obuća su tenisice preko kojih idu zaštitne navlake, tj. kaljače. Zatim se oblači zaštitno odijelo, te zaštitna maska (FPP2 ili FPP3) koja treba dobro prianjati uz lice. Nakon toga potrebno je staviti zaštitne naočale, kapu, vizir i na kraju zaštitne rukavice. Kada je svaki dio zaštitne opreme pravilno obučen i provjeren, može se ući u kontaminirani prostor.

OBLAČENJE ZAŠTITNE OPREME



Slika 11. Oblačenje zaštitne opreme

Izvor:

http://uksrb.rs/uploads/PRIRUCNIK_ZA_PREVENCIJU_I_LIJECENJE_COVID4786589617909234699.pdf

Kao što je važno pravilno oblačenje zaštitne opreme, jednako tako je važno i na pravilan način skinuti navedenu opremu (41,42).



Slika 12. Skidanje zaštitne opreme

Izvor:

http://uksrb.rs/uploads/PRIRUCNIK_ZA_PREVENCIJU_I_LIJECENJE_COVID4786589617909234699.pdf

1.6.2. Jedinica intenzivnog liječenja

Jedinica intenzivnog liječenja/medicine (JIL/JIM) je specifična organizacijska jedinica u kojoj se liječe kritično oboljeli bolesnici. Kako su u jedinici intenzivnog liječenja hospitalizirani bolesnici teško bolesni i/ili ozlijeđeni, nestabilnih vitalnih funkcija s izrazito smanjenim ili bez kompenzacijskih mehanizama, izrazito su važni educiranost, kompetentnost i iskustvo medicinskog osoblja koje radi u JIL-u (44). U

jedinici intenzivnog liječenja liječnik i medicinska sestra/tehničar su uz bolesnika 24 sata dnevno / 7 dana tjedno. Kontinuirano prate zdravstveno stanje bolesnika, zapažaju i evidentiraju sve promjene stanja, te promptno reagiraju. Takva jedinica zahtjeva zadovoljavanje mnoštva kriterija među kojima je i visoko sofisticirana oprema. Svaki krevet u JIL-u je opremljen: monitorom na kojem se kontinuirano prate vitalne funkcije (zasićenost kisika u krvi, standardni odvođi elektrokardiograma, invazivno i neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, mjerenje središnjeg venskog i kapilarnog plućnog uglavljenog tlaka s izvedenicama), respiratorom, aspiratorom, infuzomatima i perfuzorima, stalkom za infuzije, ormarićem i drugo. Zdravstveno osoblje mora biti osposobljeno za rukovanje takvom opremom. Veliku važnost za kvalitetu i ishode liječenja u jedinici intenzivnog liječenja ima timski rad koji predmnijeva dobru suradnju zdravstvenih djelatnika svih razina obrazovanja. Zbog uznapredovale respiracijske insuficijencije kod teškog oblika bolesti COVID-19 pacijenti zahtijevaju mehaničku ventilaciju, te prema indikaciji nadomjesnu bubrežnu terapiju trajnom veno-venskom (ultra)hemodijafiltracijom (CVVHDF). Kod nedostatne oksigenacije i/ili ventilacije konvencionalnom strojnom ventilacijom potrebna je ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) (44).

2. CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je analizirati mortalitet bolesnika od infekcije COVID-19 u „četvrtom valu“ koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja KBC Split.

2.1. Specifični ciljevi istraživanja

- Ispitati udio oboljelih s obzirom na dob i spol.
- Ispitati komorbiditete oboljelih.
- Ispitati povezanost broja procijepljenih bolesnika sa smrtnim ishodom.

2.2. Hipoteze istraživanja

H1 – Smrtnost bolesnika će biti veća među muškarcima nego među ženama.

H2 – Smrtnost cijepljenih bolesnika će biti manja od bolesnika koji nisu primili niti jednu dozu cjepiva.

H3 – Smrtnost bolesnika će biti veća kod starijih osoba u odnosu na osobe odrasle dobi.

H4 – Smrtnost bolesnika s komorbiditetima će biti veća od smrtnosti bolesnika bez komorbiditeta.

3. IZVORI PODATAKA I METODE

3.1. Uzorak ispitanika

Istraživanje se temelji na analizi podataka bolesnika-ispitanika liječenih u COVID-19 Jedinici intenzivnog liječenja u sklopu Respiracijskoga intenzivističkog centra (RIC) KBC-a Split, lokalitet Križine u razdoblju od 01. srpnja 2021. do 31. prosinca 2021.

3.2. Metode prikupljanja podataka

Podaci su prikupljeni uvidom u pisani protokol COVID-19 JIL-a KBC-a Split, te arhiva povijesti bolesnika u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS). Prikupljeni su i analizirani podaci o: dobi, spolu, broju dana liječenja u COVID-19 JIL-u, broju dana liječenja strojnom ventilacijom, ukupnom broju i vrsti komorbiditeta, podacima o cijepljenju liječenih, te o ishodu liječenja. Prikupljeni su i analizirani podaci za 425 ispitanika.

3.3. Statistička analiza

U istraživanju se koriste metode tabelarnog te grafičkog prikazivanja rezultata kojima se prezentira struktura promatranih podataka o bolesnicima, a metoda deskriptivne statistike se koristi za prezentiranje numeričke vrijednosti dobivenih podataka, prema odabranim obilježjima.

3.4. Etičko odobrenje istraživanja

Provođenje istraživanja dobilo je pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva KBC-a

Split, (31. Ožujka 2022.; KLASA: 500-03/22-01/32; URBROJ: 2181-147/01/06/M.S.-22-02) u kojem je navedeno da je „Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04,37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks“.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje se temelji na podacima o u COVID-19 Jedinici intenzivnog liječenja KBC-a Split liječenim bolesnicima u razdoblju od 01. srpnja 2021. do 31. prosinca 2021. godine, kada je u Hrvatskoj službeno trajao „Četvrti val“ epidemije uzrokovan delta varijantom virusa SARS-CoV-2.

4.1. Demografske odrednice ispitanika

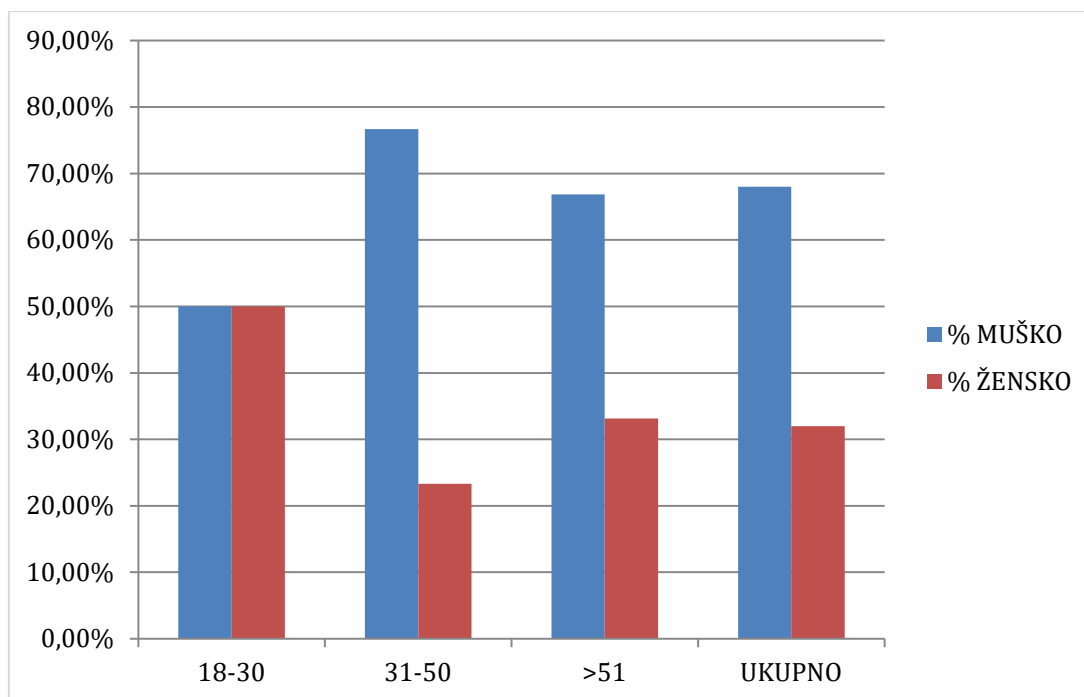
Istraživanje obuhvaća 425 ispitanika različite životne dobi i obaju spolova. Radi preglednosti dobivenih podataka, ispitanici su podijeljeni u skupine prema dobi i spolu. Točan broj godina ispitanika je poznat za svakoga ponaosob.

Tablica 3. Podaci o dobi i spolu

DOBNA SKUPINA (godine)	SPOL: MUŠKO	SPOL: ŽENSKO	UKUPNO
18-30	3	3	6
31-50	46	14	60
>51	240	119	359
UKUPNO	289	136	425

U tablici 3 prikazani su podaci o dobnoj skupini i spolu ispitanika. U dobnoj skupini od 18 – 30 godina u JIL-u je liječeno troje muškaraca i tri žene. U dobnoj skupini od 31 – 50 godina liječeno je 46 muškaraca i 14 žena. U dobnoj skupini starijih od 51 godine liječeno je 240 muškaraca i 119 žena. U promatranom vremenskom razdoblju ukupni broj bolesnika je bio 425, od kojih je bilo 289 muškaraca i 136 žena.

Na slici 13 su prikazani navedeni podaci u postocima. Iz istih je razvidno da između ispitanika u dobnoj skupini od 18 – 30 godina nema razlike u određenosti prema spolu. Kod ispitanika u dobnoj skupini od 31 – 50 godina, te kod ispitanika starijih od 51 godine prevladavaju osobe muškoga spola.



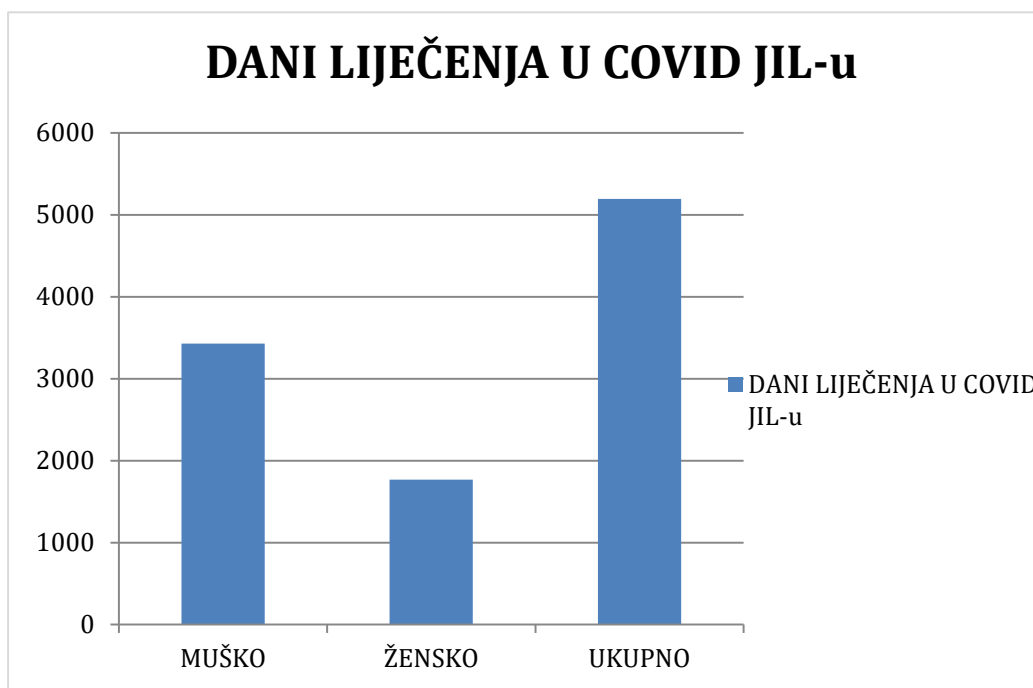
Slika 13. Podaci o dobi i spolu u postocima

4.2. Podaci o duljini liječenja u JIL-u KBC-a Split

Prikupljeni su podaci o duljini liječenja u COVID-19 JIL-u KBC-a Split za 425 ispitanika, COVID-19 bolesnika. Podaci su prema spolu (tablica 4, slika 14) i dobnoj skupini (tablica 5 slika 15) ispitanika prikazani zasebno.

Tablica 4. Hospitalizacija u COVID-19 JIL-u (dani)

SPOL	BROJ DANA LIJEČENJA U COVID-19 JIL-u
MUŠKO	3427
ŽENSKO	1766
UKUPNO	5193

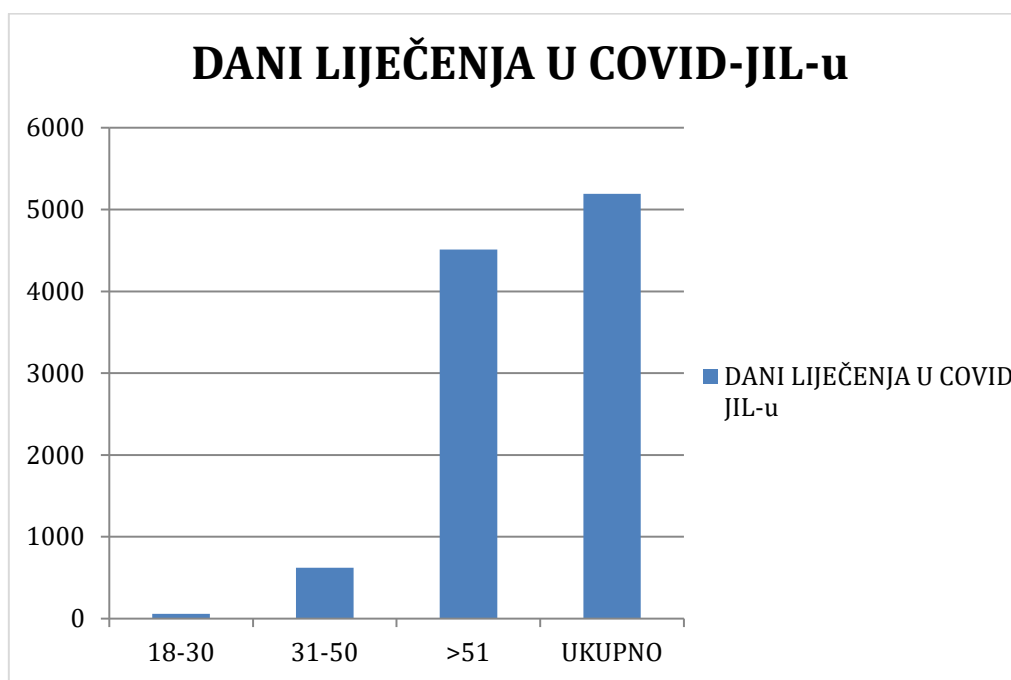


Slika 14. Hospitalizacija u COVID-19 JIL-u prema spolu (dani)

Ukupni broj dana liječenja za 425 ispitanika u COVID-19 JIL-u je bio 5193 dana. Osobe muškog spola su liječene 3427 dana, a osobe ženskoga spola su liječene 1766 dana (tablica 4, slika 14) .

Tablica 5. Hospitalizacija u COVID-19 JIL-u prema dobnoj skupini (dani)

DOB (godine)	BROJ DANA LIJEČENJA U COVID-19 JIL-u
18-30	58
31-50	623
>51	4512
UKUPNO	5193



Slika 15. Hospitalizacija u COVID-19 JIL-u prema dobnoj skupini (dani)

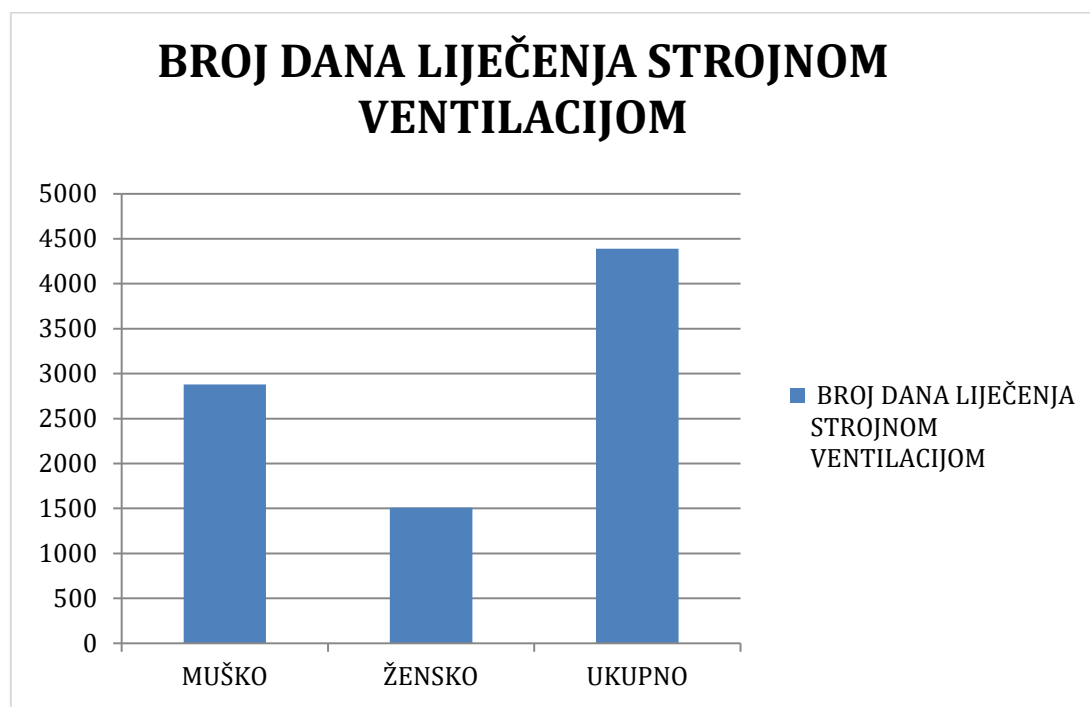
Prema dobnoj skupini bolesnici životne dobi od 18 – 30 godina liječeni su ukupno 58 dana. Bolesnici dobne skupine od 31 – 50 godina liječeni su 623 dana, a bolesnici u dobnoj skupini stariji od 51 godine liječeni su 4512 dana (tablica 5, slika 15).

Nadalje, prikupljeni su podaci o duljini liječenja strojnom ventilacijom. Podaci su obrađivani s obzirom na spol (tablica 6, slika 16) i dobnu skupinu bolesnika (tablica 7,

slika 17). Strojnom ventilacijom je liječeno svih 425 COVID-19 bolesnika. Strojnom ventilacijom su liječeni ukupno 4388 dana. Osobe muškog spola su strojnom ventilacijom liječene 2878 dana, dok su osobe ženskog spola strojnom ventilacijom liječene 1510 dana.

Tablica 6. Duljina trajanja strojne ventilacije prema spolu (dani)

SPOL	BROJ DANA LIJEČENJA STROJNOM VENTILACIJOM
MUŠKO	2878
ŽENSKO	1510
UKUPNO	4388



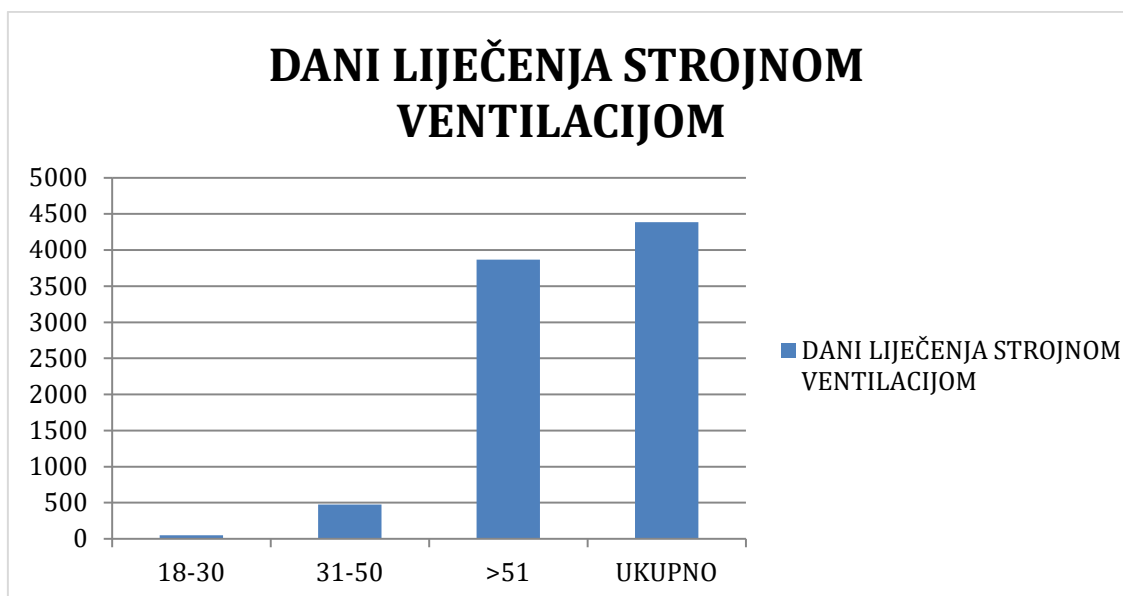
Slika 16. Broj dana liječenja strojnom ventilacijom

Od 425 bolesnika liječenih strojnom ventilacijom, bolesnici dobne skupine od 18 –

30 godina su strojnom ventilacijom ukupno liječeni 48 dana, bolesnici u starosnoj skupini od 31 – 50 godina su strojnom ventilacijom ukupno liječeni 473 dana, dok su bolesnici stariji od 51 godine strojnom ventilacijom liječeni ukupno 3867 dana (tablica 7, slika 17).

Tablica 7. Duljina trajanja strojne ventilacije prema dobnoj skupini (dani)

DOB (godina)	DANI LIJEČENJA STROJNOM VENTILACIJOM
18-30	48
31-50	473
>51	3867
UKUPNO	4388



Slika 17. Duljina trajanja strojne ventilacije prema dobnoj skupini (dani)

4.3. Podaci o procijepljenosti i komorbiditetima

Procijepljenost smo promatrali kroz status cijepljenja prema kojemu smo ispitanike kategorizirali kao: necijepljene, djelimično cijepljene, u potpunosti cijepljene, te podatak o cijepljenju je nepoznat.

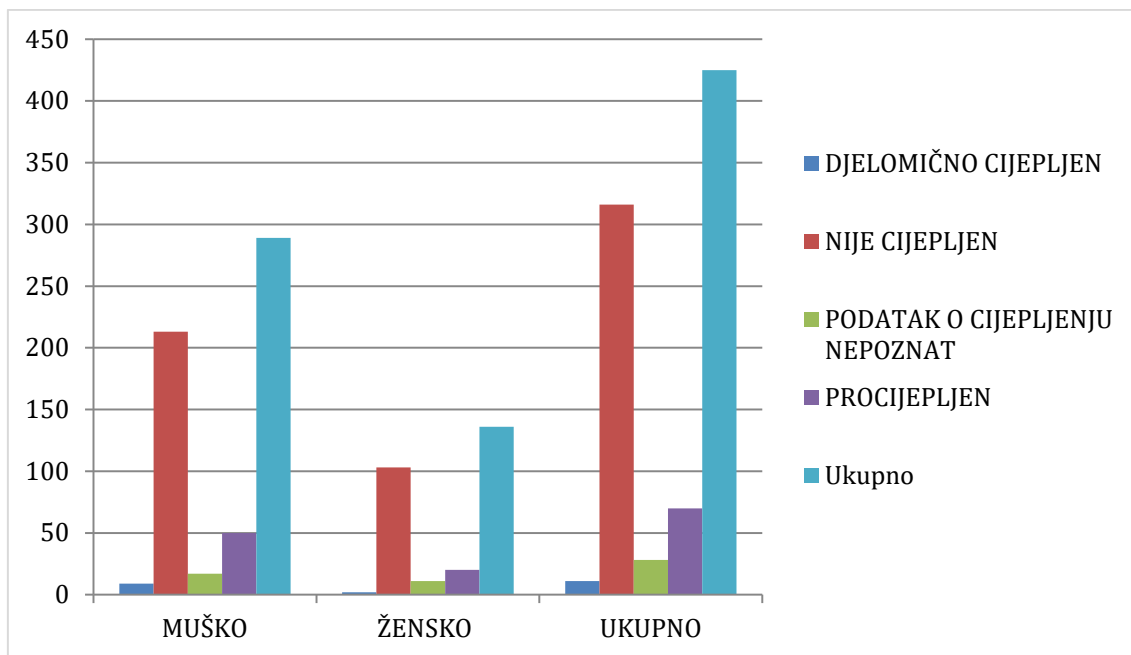
Podatke o procijepljenosti ispitanika smo promatrali s obzirom na spol (tablica 8, slika 18) i dobnu skupinu (tablica 9, slika 19).

Tablica 8. Procijepljenost prema spolu

SPOL	DJELOMIČNO CIJEPLJENI	NECIJEPLJENI	PODATAK O CIJEPLJENJU NEPOZNAT	POTPUNO CIJEPLJEN	UKUPNO
MUŠKO	9	213	17	50	289
ŽENSKO	2	103	11	20	136
UKUPNO	11	316	28	70	425

Stanje procijepljenosti bolesnika uključenih u istraživanje je prikazano u tablici 8 i na slici 10. Od 289 ispitanika muškoga spola djelomično je bilo cijepljeno 9 ispitanika, nije bio cijepljeno 213 ispitanika, 50 ispitanika je bilo potpuno cijepljeno, dok podatak o cijepljenju nije bio poznat za 17 ispitanika. Od 136 ispitanica dvije ispitanice su bile djelomično cijepljene, 20 ispitanica su bile potpuno cijepljenje, 103 ispitanica nisu bile cijepljene, dok kod 20 ispitanica podatak o cijepljenju nije bio poznat.

Važno je napomenuti da se podaci odnose na vremensko razdoblje od početka srpnja 2021. godine do kraja prosinaca 2021. godine, kada se istraživanje provodilo.

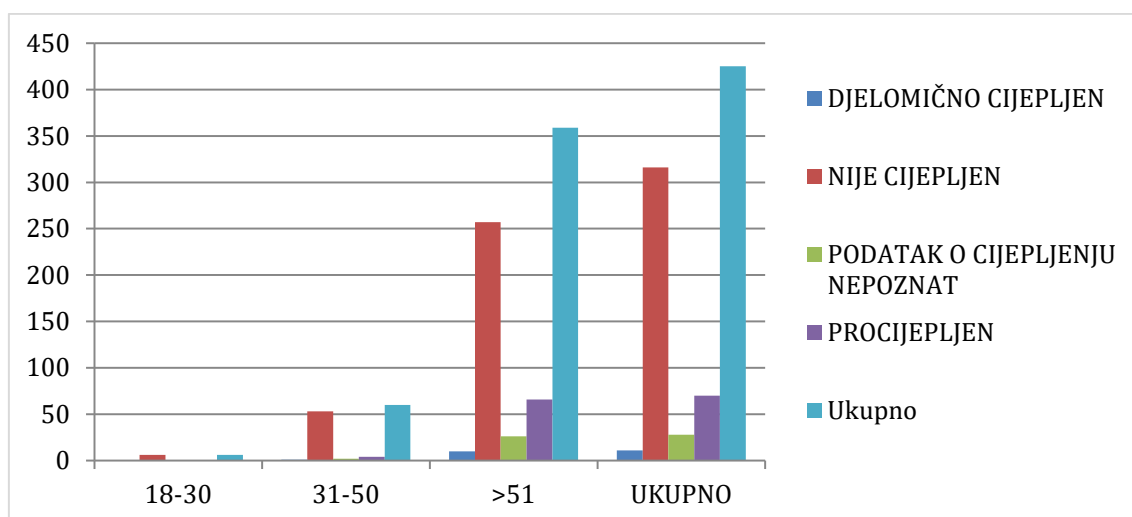


Slika 1. Procijepljenost prema spolu

Glede procijepljenosti prema dobnoj skupini; u dobnoj skupini ispitanika od 18 – 30 godina svih 6 bolesnika je bilo necijepljeno. U dobnoj skupini ispitanika od 31 – 50 godina od ukupno 60 bolesnika djelomično je cijepjen bio 1 bolesnik, 53 bolesnika nisu bila cijepjena, potpuno su cijepjena 4 bolesnika, dok za 2 bolesnika podatak o cijepjenju nije bio poznat. U skupini ispitanika starijih od 51 godine, od ukupno 359 bolesnika 10 bolesnika je bilo djelomično cijepjeno, 257 bolesnika nije bilo cijepjeno, potpuno cijepjeno je bilo 66 bolesnika, dok za 26 bolesnika podatak nije bio poznat.

Tablica 9. Procijepljenost prema dobnoj skupini

DOB (godine)	DJELOMIČNO CIJEPLJEN	NIJE CIJEPLJEN	PODATAK O CIJEPLJENJU NEPOZNAT	POTPUNO PROCIJEPLJEN	UKUPNO
18-30	0	6	0	0	6
31-50	1	53	2	4	60
>51	10	257	26	66	359
UKUPNO	11	316	28	70	425



Slika 2. Procijepljenost prema dobnoj skupini

Za vrijeme istraživanja promatrani su i komorbiditeti ispitanika (tablica 10, slika 20). Ukupni broj utvrđenih komorbiditeta kod 425 bolesnika je bio 769. Pojedini ispitanici su bili bez komorbiditeta, dok su pojedini ispitanici bili s nekoliko komorbiditeta. Za statističku analizu izdvojeni su podaci o najčešćim komorbiditetima, a to su arterijska hipertenzija (HA) i šećerna bolest (diabetes mellitus – DM).

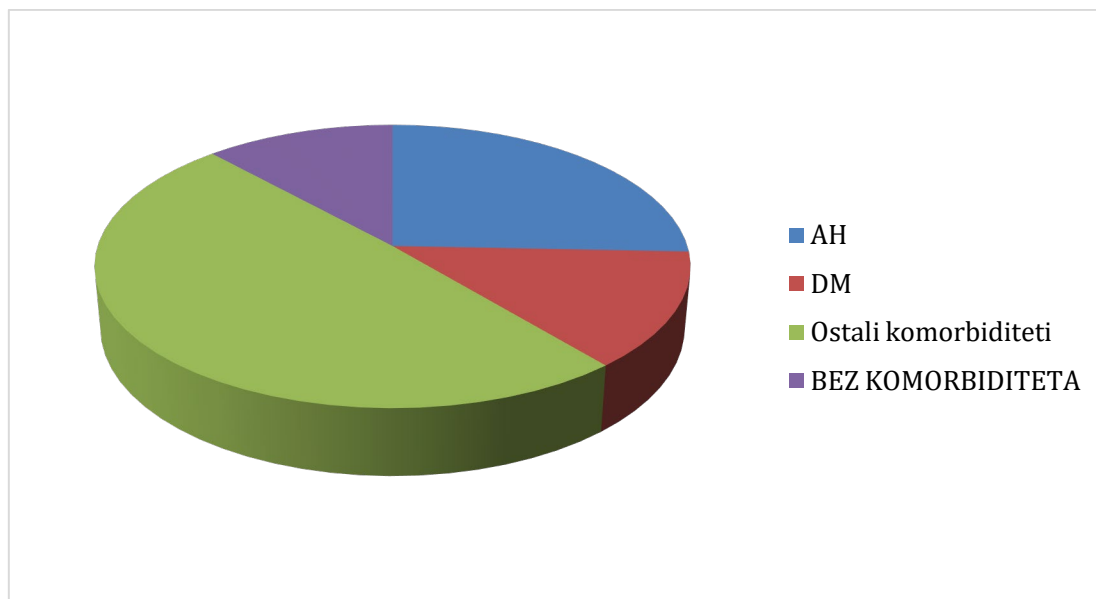
Svi ostali komorbiditeti pojavljuju se kod manje od 10 % ispitanika, zbog čega su statistički vođeni kao ostali komorbiditeti. Neki od njih su:

- anemija
- artritis
- astma
- CA (karcinom) – različite dijagnoze
- moždani udar
- epilepsija
- giht
- srčani udar
- leukemija-različite dijagnoze
- hipotireoza.

Tablica 10. Komorbiditeti bolesnika

KOMORBIDITETI	%
HA	25,63%
DM	13,26%
Ostali komorbiditeti	49,28%
Bez komorbiditeta	11,83%

Prema, od ispitanika prikupljenih podataka 25,63 % bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju. Šećernu bolest je imalo 13,26 % bolesnika. Ostale komorbiditete je imalo 49,28 % bolesnika, dok je bez komorbiditeta je bilo 11,83 % bolesnika.



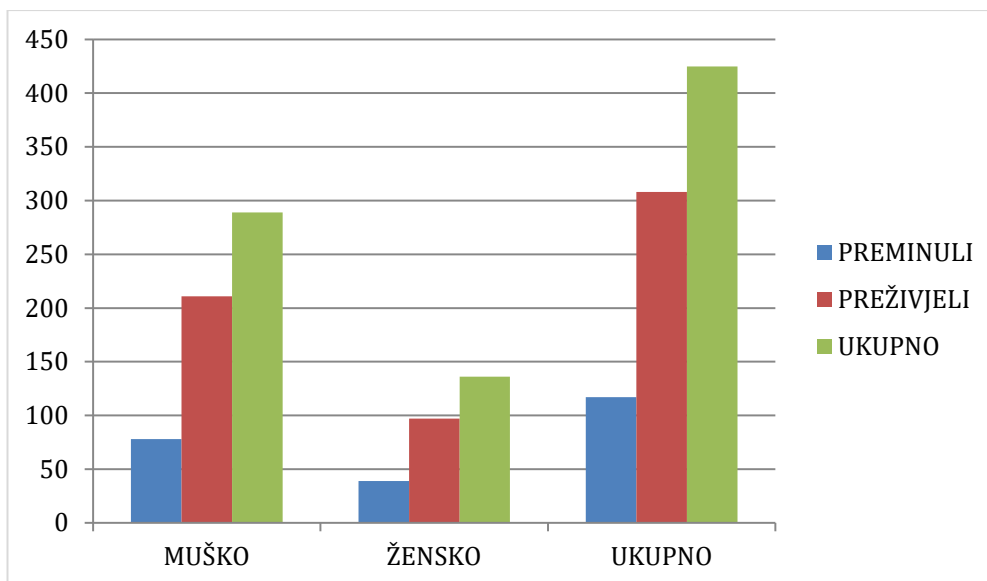
Slika 20. Komorbiditeti bolesnika

4.4. Podaci o mortalitetu

Podaci o mortalitetu su analizirani prema: spolu (tablica 11, slika 21), dobnoj skupini (tablica 12, slika 22) i procijepljenosti preminulih ispitanika (tablica 13, slika 23).

Tablica 11. Podaci o preminulima prema spolu

SPOL	PREMINULI	PREŽIVJELI	UKUPNO
MUŠKO	78	211	289
ŽENSKO	39	97	136
UKUPNO	117	308	425



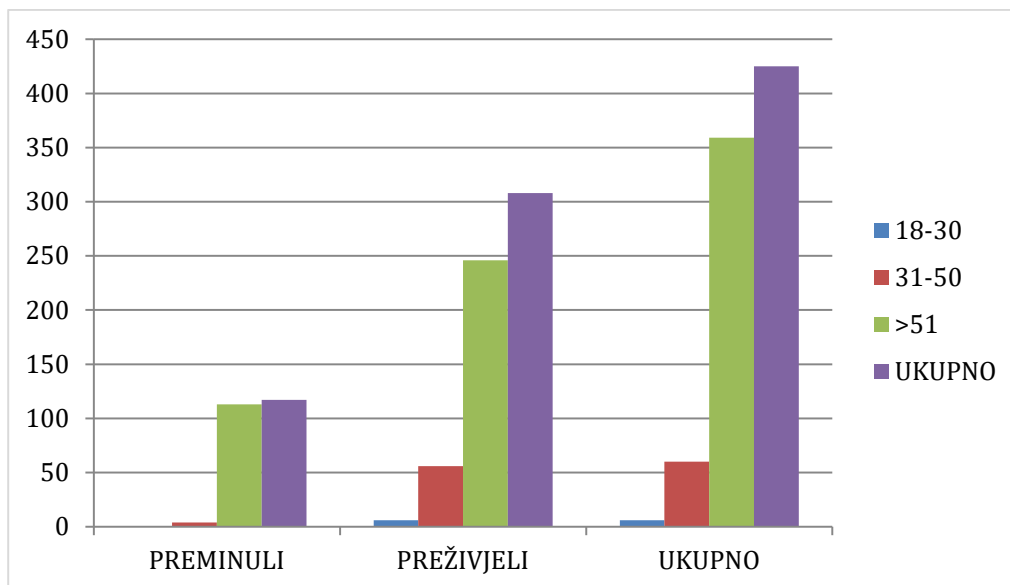
Slika 21. Podaci o preminulima prema spolu

Od 425 ispitanika, COVID-19 bolesnika liječenih u JIL-u KBC-a Split preminulo je 117 bolesnika, od kojih su 78 bolesnika bili muškarci, a 39 su bile žene.

Iz analize mortaliteta s obzirom na dob razvidno je da je u dobnoj skupini od 18 – 30 godina bilo 6 bolesnika. Nije bilo preminulih. U dobnoj skupini od 31 – 50 godina bilo je 60 bolesnika, od kojih je preminulo četvero bolesnika. U dobnoj skupini stariji od 51 godina bilo je 359 ispitanika, bolesnika liječenih od COVID-19, od kojih je preminulo 113 bolesnika.

Tablica 12. Podaci o preminulima prema dobnoj skupini

DOB (godine)	PREMINULI	PREŽIVJELI	UKUPNO
18-30	0	6	6
31-50	4	56	60
>51	113	246	359
UKUPNO	117	308	425

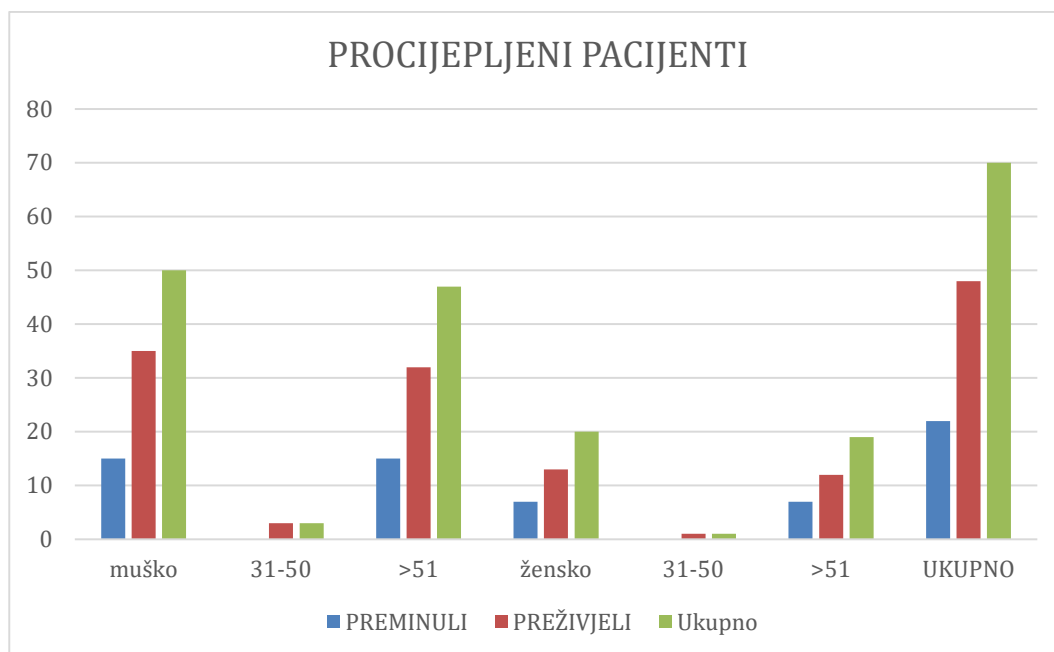


Slika 22. Podaci o preminulima prema dobnoj skupini

Od 425 ispitanika, bolesnika liječenih od COVID-19 u JIL-u KBC-a Split, potpuno je cijepljenih bilo 70 bolesnika, od kojih su 50 bili muškarci, a 20 žene (tablica 13, slika 23).

Tablica 13. Usporedba procijepljenosti i stope smrtnosti

SPOL/DOB	PREMINULI	PREŽIVJELI	UKUPNO
MUŠKO	15	35	50
31-50	0	3	3
>51	15	32	47
ŽENSKO	7	13	20
31-50	0	1	1
>51	7	12	19
UKUPNO	22	48	70



Slika 23. Usporedba procijepljenosti i stope smrtnosti

Od potpuno procijepljenih bolesnika preživjelo je 35 bolesnika, dok je preminulo 15 bolesnika. Potpuno procijepljenih bolesnica je bilo 20. Preživjelo je 13 bolesnica, dok je preminulo 7 bolesnica. Ukupan broj preminulih, a potpuno procijepljenih bolesnika je 22.

5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja prikazani u prethodnom poglavlju pokazali su raznolikost među promatranim ispitanicima, liječenim bolesnicima. Prikupljeni su podaci o 425 ispitanika koji su liječeni u JIL-u COVID-19 bolesnika KBC-a Split od početka srpnja do kraja prosinca 2021. godine.

Iz prikupljenih podataka je razvidno da je strojnom ventilacijom liječeno svih 425 bolesnika. U dobnoj skupini od 18 – 30 godina liječeno je 6 bolesnika, 3 muškarca i 3 žene. U dobnoj skupini od 31 do 50 liječeno je 60 bolesnika, 46 muškaraca i 14 žena. U dobnoj skupini stariji od 51 godine liječeno je 359 bolesnika, 240 muškaraca i 119 žena. Od ukupnog broja ispitanika, bilo je 289 muškaraca i 136 žena. Iz ovih podataka je razvidno da je u svim dobnim skupinama, osim u najmlađoj, strojnom ventilacijom zbog najtežeg oblika bolesti COVID-19 liječeno više muškaraca nego žena, te da je ta razlika rasla s porastom dobi. Strojnom su ventilacijom u najvećem broju liječeni muškarci stariji od 51 godine.

Ukupan broj dana liječenja u JIL-u svih ispitanika je bio 5193 dana. Muškarci su liječeni 3427 dana, a žene 1766 dana. U svezi duljine liječenja u promatranim dobnim skupinama, ispitanici stariji od 51 godine su liječeni najduže, 4512 dana, pri čemu su najbrojniji muškarci u dobnoj skupini stariji od 51 godine.

Glede trajanja liječenja strojnom ventilacijom, prikupljeni podaci su sukladni onima za ukupan broj dana liječenja u JIL-u. Ukupni broj dana liječenja strojnom ventilacijom za 425 promatrana ispitanika bio 4388 dana. Muškarci su strojnom ventilacijom liječeni 2878 dana, a žene su strojnom ventilacijom liječene 1510 dana, pri čemu su strojnom ventilacijom najdulje, 3867 dana, liječeni ispitanici dobne skupine stariji od 51 godine. Iz analize komorbiditeta promatranih ispitanika, od infekcije COVID-19 liječenih bolesnika razvidno je da su najčešći komorbiditeti bili arterijska hipertenzija, od koje je bolovalo 25,63 % ispitanika i šećerna bolest od koje je bolovalo 13,26 % ispitanika. Ostale komorbiditete je imalo 49,28 % ispitanika, dok je bez komorbiditeta bilo 11,83 % ispitanika.

Među ostalim komorbiditetima, važno je naglasiti da je najzastupljenija hipotireoza koja je dijagnosticirana kod 44 bolesnika, 5,25 % od ukupnog broja promatranih bolesnika. Svrstana je među ostale komorbiditete, jer su se za ovo istraživanje izdvojili

komorbiditeti uočeni kod više od 10 % promatranih bolesnika. Hipotireoza je prisutna do 5 % u općoj populaciji, a 5 % u općoj populaciji nije dijagnosticirano (36).

Iz podataka o cijepljenju vidi se da je procijepljenost ispitanika svih dobnih skupina u promatranom vremenskom razdoblju bila vrlo niska, budući da je od 425 ispitanika samo 70 ispitanika (50 muškaraca i 20 žena) bilo potpuno cijepljeno. Analizom razdiobe potpuno cijepljenih ispitanika prema dobnim skupinama vidi se da nije bilo potpuno cijepljenih ispitanika u dobnoj skupini od 18 – 30 godina; u dobnoj skupini od 31 – 50 godina su bila 4 potpuno cijepljena ispitanika, dok je u skupini starijih od 51 godine bilo 66 potpuno cijepljenih ispitanika. Važno je naglasiti kako se potpunom procijepljenošću u promatranom vremenskom razdoblju smatrao primitak dviju doza cjepiva (osim cjepiva tvrtke Johnson koje nije zahtijevao primanje druge doze).

Od ispitivanih 425, od COVID-19 infekcije liječenih bolesnika, preminulo je 117 ispitanika; 78 muškaraca i 39 žena. Analizom mortaliteta razvidno je da u dobnoj skupini od 18 – 30 godina nije bilo preminulih ispitanika. U dobnoj skupini od 31 do 50 godina preminulo je četvero ispitanika, a u skupini starijih od 51 godine preminulo je 113 ispitanika. Broj preminulih muškaraca je za 50% veći od broja preminulih žena.

Od 50 potpuno cijepljenih muškaraca, preminulo je 15 ispitanika, preživjelo je 35 ispitanika. Procijepljenih žena bilo je 20. Preminulo je 7 ispitanica, a 13 ispitanica je preživjelo. Ukupan broj preminulih, a procijepljenih ispitanika je 22.

Od ukupnog broja izrazito mladih žena u dobi do 37 godina liječenih u COVID-19 JIL-u kojih je bilo ukupno 11, četiri su bile roditelje. Sve roditelje su rodile hitnim carskim rezom (*sectio caesarea*) i liječene su strojnom ventilacijom, dok je jedna roditelja liječena i uz pomoć venovenske ekstrakorporalne embranske oksigenacije (*VV ECMO*), koja je korištena kao način liječenja kada strojna ventilacija nije bila dostatna. Sve četiri bolesnice, u ovom slučaju roditelje, su uspješno odvojene od strojne ventilacije i preživjele su.

Rezultati istraživanja pokazuju da na smrtnost u bolničkim ustanovama teško bolesnih pacijenata s COVID-19 negativno utječe veliko opterećenje bolničkih kapaciteta. To naglašava potrebu za značajnijim jačanjem zdravstvenog sustava kako u povećanju kapaciteta zdravstvenih ustanova, tako i u smjeru kadroviranja i kontinuirane edukacije zdravstvenih radnika, ali i boljoj opremljenosti ustanova (40).

Kako je pandemija odmicala tako se u COVID-19 JIL-u KBC-a Split smanjivala

smrtnost oboljelih. Tome je doprinijelo veće iskustvo u borbi protiv infekcije, te se uvriježila praksa:

1. Ventilacija u položaju pronacije.
2. Ista intenzivistička liječnička ekipa.
3. Anesteziolozi-intenzivisti ne čekaju pogoršanje zdravstvenoga stanja pacijenata i zahtjev za premještanjem pacijenta s infektologije. Svakodnevno više puta kontroliraju pacijente na Klinici za infektologiju i na osnovu inspekcije bolesnika (boja kože, vidljivih sluznica i okrajina), načina disanja, vrijednosti plinskih analiza iz arterijske krvi i omjera parcijalnog tkaka kisika u arterijskoj krvi i postotka kisika u udahnutome zraku, PaO₂ (Horowitz) indeks, ordiniraju invazivnu strojnu ventilaciju sa svim potrebnim radnjama, te premještaj pacijenta u JIL.
4. Isti timovi medicinskih sestara.

Ovakav pristup u liječenju COVID-19 bolesnika nije zabilježen u drugim bolnicama, kao ni u dostupnoj literaturi, te je kao takav jedinstven. Bolesnici s teškim oblikom COVID-19 infekcije su prepoznati „na vrijeme“ i kao takvi liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja. Time su šanse za preživljenje znatno veće.

6. ZAKLJUČAK

COVID-19 je bolest koja je čitav svijet zatekla. Čovječanstvo i svjetski zdravstveni sustavi su bili nespremni za izazove s kojima su se posljednje dvije i pol godine suočavali i s kojima se i nadalje suočavaju. Intenzitet, rasprostranjenost, ali nažalost i trajanje ove pandemije zahtijevali su brzu i temeljitu prilagodbu zdravstvenih sustava kako bi se osigurali što bolji uvjeti za bolesnike zaražene ovom infekcijom, poglavito za one koji su uz COVID-19 imali i druge komorbiditete. Četvrti val pandemije u Hrvatskoj obilježila je delta varijanta virusa, kod koje je uočena veća infektivnost u odnosu na prethodne varijante virusa SARS CoV-2.

U ovome radu su postavljene sljedeće hipoteze na koje se tražio odgovor:

Hipoteza 1 - smrtnost bolesnika će biti veća među muškarcima nego među ženama. Prema obrađenim podacima ova hipoteza je potvrđena.

Hipoteza 2 – smrtnost bolesnika koji su cijepljeni će biti manja u odnosu na bolesnike koji nisu primili niti jednu dozu cjepiva – hipoteza je potvrđena.

Hipoteza 3 – smrtnost bolesnika biti će veća kod starijih osoba u odnosu na osobe mlađe i srednje životne dobi - hipoteza je potvrđena.

Hipoteza 4 – smrtnost bolesnika s komorbiditetima će biti veća od one kod bolesnika koji nemaju komorbiditete - hipoteza je potvrđena.

Iz navedenoga možemo zaključiti da je delta varijanta virusa pogubnije djelovala na: muškarce starije životne dobi, necijepljene, kao i na bolesnike s komorbiditetima. Isto se može reći i za ostale varijante virusa, što dovodi do zaključka da COVID-19, infekcija uzrokovana virusom SARS-CoV-2, nije bezazlena bolest kako je u jednom trenutku izgledalo. Štoviše, vrlo je opasna i nepredvidiva zarazna bolest za koju se ni danas ne može reći da je stavljena pod kontrolu, što najbolje znaju medicinski djelatnici koji se svakodnevno i dalje bore s ovom bolešću.

7. LITERATURA

1. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
2. Lončar Z, i sur.: Akutna kirurška oboljenja i COVID 19. *Halo* 194, 2020; 26(2):69-74.
3. Državni zavod za statistiku, podaci o koronavirusu [Internet]. 2022 [pristupljeno 25.05.2022.]; Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/koronavirus-statisticki-pokazatelji-za-hrvatsku-i-eu/901>
4. Krišto I, Kovač C, Učur MĐ. Prepoznavanje COVID-19 kao profesionalne bolesti u zemljama Europske unije. *Sigurnost* [Internet]. 2022 [pristupljeno 25.05.2022.];64(1):63-76. <https://doi.org/10.31306/s.64.1.7>
5. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1. PMID: 32572965.
6. Chiumello D, Modafferi L, Fratti I. Risk Factors and Mortality in Elderly ARDS COVID-19 Compared to Patients without COVID-19. *J Clin Med.* 2022 Sep 1;11(17):5180. PMID: 36079109.
7. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, Herridge M, Randolph AG, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Mar 14;5(1):18. PMID: 30872586.
8. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C i sur. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 1121-5.
9. Pavliša G, Ljubičić L, Filipović-Grčić L. i sur. Poboljšanje ventilacije u bolesnice s akutnim respiratornim distres sindromom stavljanjem u pronacijski položaj. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2021 [pristupljeno 19.03.2023.];143(9-10):381-385. <https://doi.org/10.26800/LV-143-9-10-5>.
10. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema.

- Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1159–64.
11. Ćurčić E. Osnove mehaničke ventilacijske potpore. 2023 Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
 12. Vargas M, Buonanno P, Sica A, Ball L, Iacovazzo C, Marra A, Pelosi P, Servillo G. Patient-Ventilator Synchrony in Neurally-Adjusted Ventilatory Assist and Variable Pressure Support Ventilation. *Respir Care.* 2022 May;67(5):503-509. doi: 10.4187/respcare.08921. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35228305.
 13. Lellouche, F. i Brochard, L. (2009). Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23: 81-93.
 14. Kutleša M, Filar B, Mardešić P. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija u liječenju akutnoga respiratornog distres sindroma uzrokovanog pandemijskim virusom influence H1N1. *Medicus* [Internet]. 2011 [pristupljeno 26.03.2023.];20(1_Influenca):83-86. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/77359>
 15. HERMON MM, GOLEJ J, MOSTAFA G, BURDA G, VARGHA R, TRITTENWEIN G. Venovenous two-site cannulation versus venovenous double lumen ECMO: complications and survival in infants with respiratory failure. *Signa vitae* [Internet]. 2012 [pristupljeno 26.03.2023.];7(2):40-46. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/108707>
 16. Peršec J, Šribar A. COVID-19 i mehanička ventilacija. *Medicus* [Internet]. 2020 [pristupljeno 26.03.2023.];29(2 COVID-19):161-166. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/244323>
 17. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti [Internet]. 2022 [pristupljeno 04.06.2022.]; Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus2019-ncov/prevent-getting-sick.html>
 18. Cavallazzi R, Ramirez JA. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *Eur Respir Rev.* 2022 Oct 19;31(166):220092. doi: 10.1183/16000617.0092-2022. PMID: 36261157; PMCID: PMC9724804.
 19. Blažević, I: Uloga i struktura glikoproteina S kod virusa SARSCoV-2, [Internet]. 2022 [pristupljeno 25.05.2022.]; Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/pmfst%3A974/datastream/PDF/view>
 20. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic

- Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021 Jan 5;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.
21. World Health Organization, [Internet]. 2022 [pristupljeno 25.05.2022.]; Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
 22. Leksikografski zavod: Hrvatska enciklopedija; [Internet]. 2022 [pristupljeno 25.05.2022.]; Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=709117>
 23. Li S, Li S, Disoma C, Zheng R, Zhou M, Razzaq A, Liu P, Zhou Y, Dong Z, Du A, Peng J, Hu L, Huang J, Feng P, Jiang T, Xia Z. SARS-CoV-2: Mechanism of infection and emerging technologies for future prospects. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2168. doi: 10.1002/rmv.2168. Epub 2020 Sep 16. PMID: 35349206.
 24. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID:33664170.
 25. Ahirwar R, Gandhi S, Komal K, Dhaniya G, Tripathi PP, Shingatgeri VM, Kumar K, Sharma JG, Kumar S. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Biosci Rep.* 2021 Aug 27;41(8):BSR20211238. doi: 10.1042/BSR20211238. PMID: 34291285; PMCID: PMC8350435.
 26. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021 May 12;34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. PMID: 33980687; PMCID: PMC8142517.
 27. Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In StatPearls. StatPearls Publishing.
 28. Stokes AC, Lundberg DJ, Elo IT, Hempstead K, Bor J, Preston SH. Assessing the Impact of the Covid-19 Pandemic on US Mortality: A County-Level Analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Mar 22:2020.08.31.20184036. doi: 10.1101/2020.08.31.20184036. Update in: *PLoS Med.* 2021 May 20;18(5):e1003571.

- PMID: 32908999; PMCID: PMC7480051.
29. Zafari Zangeneh F, Sarmast Shoushtari M. Estradiol and COVID-19: Does 17-Estradiol Have an Immune-Protective Function in Women Against Coronavirus? *J Family Reprod Health*. 2021 Sep;15(3):150-159. doi: 10.18502/jfrh.v15i3.7132. PMID: 34721606; PMCID: PMC8536825.
30. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, Preissner R, Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2020 Nov 25;18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z. PMID: 33234138; PMCID: PMC7685778.
31. Hu F, Ma J, Ding X, et al Nurses' experiences of providing care to patients with COVID-19 in the ICU in Wuhan: a descriptive phenomenological research *BMJ Open* 2021;11:e045454. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045454
32. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti [Internet]. 2022 [pristupljeno 04.06.2022.]; Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus2019-ncov/prevent-getting-sick.html>
33. Civilna zaštita [Internet]. 2022 [pristupljeno 01.06.2022.]; Dostupno na: https://civilnazastita.gov.hr/UserDocsImages/CIVILNA%20ZA%20C5%A0TITA/PDF_ZA%20WEB/Bro%20C5%A1ura-COVID2.pdf
34. Shieh-zadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clinics and Practice*. 2021; 11(4):778-784. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040093>
35. Ramírez-de-Arellano A, Gutiérrez-Franco J, Sierra-Díaz E, Pereira-Suárez AL. The role of estradiol in the immune response against COVID-19. *Hormones (Athens)*. 2021 Dec;20(4):657-667. doi: 10.1007/s42000-021-00300-7. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34142358; PMCID: PMC8210971.
36. Tešić D. Primjena cjepiva u prevenciji bolesti COVID-19. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2022.
37. Bian L, Gao Q, Gao F, Wang Q, He Q, Wu X, Mao Q, Xu M, Liang Z. Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Oct;20(10):1201-1209. doi: 10.1080/14760584.2021.1976153. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34488546; PMCID: PMC8442750.
38. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. 2022 [pristupljeno 04.06.2022.];

Dostupno

na:

https://www.koronavirus.hr/uploads/Izvjestaj_o_cijepljenju_2505_docx_5da475cb6f.pdf

39. Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., & Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature reviews. Immunology*, 21(10), 626–636. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>
40. Lončarić Katušin M., Kogler J., Ovčar D., Majerić-Kogler V., Radoš I. Istraživanje utjecaja pandemije COVID-19 na liječenje kronične boli u Hrvatskoj. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2021 [pristupljeno 25.05.2022.];75(3). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/273933>
41. Lončar Z, Micić D, Petrović N, Laban M, Perišić Z, Milenković M, et al. Akutna hirurška oboljenja kod pacijenata sa COVID 19. *Halo* 194. 2020;26(2):69-74. doi: 10.5937/halo26-27730
42. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.
43. Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci.* 2020;45(1):148. doi: 10.1007/s12038-020-00114 PMID: 33410425; PMCID: PMC7683586.
44. Noppens RR. Zbrinjavanje dišnog puta u jedinici intenzivnog liječenja. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2012 [pristupljeno 28.03.2023.];51.(3.):517-517. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/107297>

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Angela Lekić
Datum i mjesto rođenja: 09.08.1979., Zenica, BIH
E-mail: angelapalavra@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1986. – 1994. Osnovna škola „Matija Divković“, Zenica
1994. – 1998. Srednja škola „Mješovita srednja medicinska Škola“ u Zenici
2016. – 2019. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split
Preddiplomski sveučilišni studij Sestrinstvo
2019.- Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split
Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo

RADNO ISKUSTVO:

2000. – 2001. Pripravnički staž – KBC Split
2003.- KBC Split, Klinika za kirurgiju
Rujan 2020 - ožujak 2022. Respiracijsko intenzivistički centar Split,
COVID-19 JIL

ČLANSTVA:

Hrvatska komora medicinskih sestara
Hrvatska udruga medicinskih sestara
Društvo za ubrzaní oporavak nakon operacijskog zahvata

AKTIVNOSTI U PROFESIJI:

- Sudjelovanje na mnogim tečajevima, forumima, simpozijima i kongresima aktivno i kao predavač.
- Završeni brojni tečajevi:
 - Masterclass tečaj usavršavanja za zdravstvene djelatnike Leadership u zdravstvu
 - 11 th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine
 - Etički pogled na komunikaciju u zdravstvu
 - Komunikacijske vještine
 - Poznavanje EKG.
- Prisustvovanje stručnim sastancima.