

# "Umrli od bolesti uzrokovane koronavirusom /COVID-19/ u OB Dubrovnik u dvogodišnjem razdoblju"

---

**Perović, Nives**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:155:440056>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Dubrovnik](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU  
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

NIVES PEROVIĆ

UMRLI OD BOLESTI UZROKOVANE KORONAVIRUSOM  
(COVID-19) U OPĆOJ BOLNICI  
DUBROVNIK U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

**ZAVRŠNI RAD**

DUBROVNIK, 2023.

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU  
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

DIED FROM THE DISEASE CAUSED BY THE  
CORONAVIRUS (COVID-19) IN DUBROVNIK GENERAL  
HOSPITAL IN A TWO-YEAR PERIOD

## **ZAVRŠNI RAD**

KANDIDAT:

Nives Perović

MENTOR:

Doc. dr. sc. Velibor Puzović

DUBROVNIK, 2023.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila velika podrška i koja je imala izrazito strpljenje tokom cijelog perioda pisanja završnog rada. Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Veliboru Puzoviću na prijateljskom pristupu, uloženom vremenu i stručnim savjetima kojima me upućivao na pravilnu izradu završnog rada.

## IZJAVA

S punom odgovornošću izjavljujem da sam završni rad izradila samostalno, služeći se navedenim izvorima podataka i uz stručno vodstvo mentora doc. dr. sc. Velibora Puzovića.

Ime i prezime studentice: Nives Perović

---

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.2. Patologija COVID-19.....	3
1.3. Patofiziologija.....	6
1.4. Epidemiologija.....	7
1.5. Dijagnostički testovi.....	9
1.6. Stanja povezana s COVID-19.....	10
1.6.1. Astma.....	10
1.6.2. KOPB.....	11
1.6.3. COVID-19 i zatajivanje srca.....	12
1.6.4. COVID-19 i citokinska oluja.....	13
1.6.5. COVID-19 i hipertenzija.....	14
1.6.6. COVID-19 i tromboembolija.....	16
1.6.7. Dijagnostički izazovi COVID-19 kod onkoloških bolesnika.....	18
1.6.8. COVID-19 i dijabetes.....	19
1.7. Broj umrlih od COVID-19.....	20
1.8. Cijepljenje.....	22
1.9. Docjepljivanje.....	24
1.9.1. Preporuke za primarno cijepljenje i docjepljivanje osoba koje su preboljele bolest COVID -19.....	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	27
3. METODE ISTRAŽIVANJA.....	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČAK.....	39
7. LITERATURA.....	40
8. POPIS PRILOGA.....	45

## SAŽETAK

COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 koja se pojavila krajem 2019. godine u Kini. Jedan je od vrlo zabrinjavajućih globalnih događaja u svijetu, okarakteriziran prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kao pandemija.

Cilj istraživanja je prikazati broj umrlih od COVID-19 u Općoj bolnici Dubrovnik u periodu od dvije godine i to od početka travnja 2020. godine, kada je zabilježen prvi smrtni slučaj od COVID-19 u OB Dubrovnik, zaključno s travnjem 2022. godine.

U promatranom razdoblju je umrlo 329 osoba, od toga 209 (63.5%) muškaraca i 120 (36.5%) žena. Umrli su podijeljeni u tri dobne skupine. U dobi od 18 do 39 godina umrle su 2 osobe (0.6%), u dobi od 40 do 64 godine umrlo je 36 osoba (10.94%), dok je u dobi preko 65 godina umrla 291 osoba (88.44%). Umrli koji zahvaćaju kategoriju starijih od 65 godina podijeljeni su u tri potkategorije. U dobi između 65 i 74 godine umrlo je 80 ljudi (24.31%), u dobi između 75 i 84 godine umrlo je 113 osoba (34.34%), a u dobi preko 85 godina umrlo je 98 osoba (29.78%). Dvadeset sedam umrlih osoba (8.2%) nije imalo nikakve komorbiditete. 74 umrle osobe (22.49%) imale su jedan komorbiditet, dok je 228 osoba (69.3%) umrlo s više komorbiditeta. Popratne srčane bolesti su nađene kod 135 (41.03%), bolesti pluća kod 52 (15.80%), jetrene bolesti kod 14 (4.25%), bolesti bubrega kod 25 (7.59%), a bolesti središnjeg živčanog sustava kod 67 umrlih osoba (20.36%). Povišen krvni tlak je imalo 209 umrlih osoba (63.52%). Sa dijabetesom je umrlo 105 (31.91%) osoba. Stanje nakon transplantacije organa je nađeno kod 5 (1.51%) umrlih osoba. Značajna debljina je bila komorbiditet kod 17 umrlih (5.16%). Dvadeset šest (7.90%) umrlih osoba su bili onkološki bolesnici. U skupini s ostalim komorbiditetima je umrlo 19 osoba (5.77%). U promatranom dvogodišnjem periodu 59 osoba se cijepilo (17.93%), 266 osoba nije bilo cijepljeno (80.85%) dok za 4 umrle osobe (1.21%) cijepni status nije bio poznat. Iz provedenog istraživanja može se zaključiti kako je najviše umrlih bilo muškog spola, starije dobne skupine s više od jednog komorbiditeta te kako velika većina umrlih osoba nije bila cijepljena.

**Ključne riječi:** COVID -19, koronavirus, pandemija, umrli, Opća bolnica Dubrovnik

## SUMMARY

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus that appeared in China at the end of 2019. It is one of the most intimidating global events in the world, characterized as a pandemic, by the World Health Organization.

The aim of the research is to show the number of deaths caused by COVID-19 in Dubrovnik General Hospital over a period of two years, from the beginning of April 2020, when the first death caused by COVID-19 was registered in Dubrovnik General Hospital, to the end of April 2022.

In the observed period, 329 persons died, 209 (63.5%) of them were men and 120 (36.5%) were women. Deceased were divided into three age ranges. In the range from 18 to 39, 2 persons died (0.6%), in the range from 40 to 64, 36 persons died (10.94%), while in the age range over 65, 291 persons died (88.44 %).

Deaths of persons who were older than 65 years old, were divided into three subcategories. In the range between 65 and 74, 80 persons died (24.31%). In the range between 75 and 84, 113 persons died (34.34%), and in the range over the age of 85, 98 persons died (29.78%). 27 persons (8.2%) who died didn't have any comorbidities. 74 persons (22.49%) who died from COVID-19 had one comorbidity, while 228 of them (69.3%) died with multiple comorbidities. 135 (41.03%) persons who died already had some kind of heart disease, 52 (15.80%) of the deceased had lung diseases, 14 (4.25%) of the deceased had liver disease, 25 (7.59%) of them had kidney diseases and 67 (20.36%) of the deceased had central nervous system diseases. 209 (63.52%) persons had high blood pressure. 105 (31.91%) of the persons who died from COVID-19 had diabetes. In 5 of them (1.51%) was found the post-transplant condition. Comorbidity in 17 (5.16%) of the persons who died was significant obesity. 26 (7.90%) of the deceased persons were cancer patients. 19 (5.77%) persons died with some other comorbidities. In the observed two-year period, 59 (17.93%) persons were vaccinated, 266 (80.85%) persons were not, while the vaccination status of 4 (1.21%) persons is unknown. From this study, it can be concluded that most of the deceased were elderly men, with more than one comorbidity. Also, the majority of the deceased were not vaccinated.

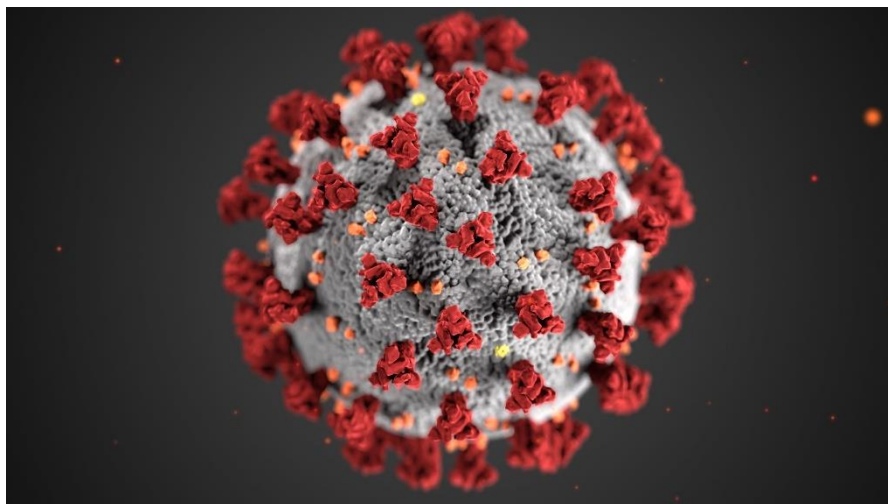
**Key words:** COVID-19, coronavirus, pandemic, deceased persons, General hospital Dubrovnik



## 1. UVOD

Bolest uzrokovana koronavirusom 2019. (engl: coronavirus disease 19/COVID-19) je zarazna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2, koja se pojavila krajem 2019. godine. COVID-19 je u značajnoj mjeri imala utjecaj općenito na zdravlje stanovništva, na trgovinu, proizvodnju, putovanja, gospodarstva i sl. (1).

Radi brzog širenja virusa, države su bile primorane donijeti restriktivne mjere koje su sa sobom donijela mnoga ograničenja, što je ujedno značilo i ograničenje ili prestanak poslovanja za razna poduzeća. Tijekom početne epidemije u Wuhanu u Kini za virus su korištena različita imena. Neka imena korištena u različitim izvorima uključivala su „koronavirus“ ili „koronavirus Wuhan“. Dana 11. veljače 2020. godine Međunarodni odbor za taksonomiju virusa usvojio je službeni naziv „*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*“, što u prijevodu znači „teški akutni respiratorni sindrom coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) kako bi se izbjegla zamjena s bolešću SARS (2).



Slika 1. Slikovit prikaz SARS-CoV-2 virusa

Izvor: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/>, (10.06.2022.)

## 1.1. Simptomi i uzroci

Znakovi i simptomi bolesti koronavirusa 2019. (COVID-19) mogu se pojaviti 2 do 14 dana nakon izlaganja. Ovo vrijeme nakon izlaganja i prije pojave simptoma naziva se razdoblje inkubacije. Uobičajeni znakovi i simptomi mogu uključivati groznicu, umor te kašalj, dok rani simptomi mogu uključivati gubitak okusa ili mirisa. Ostali simptomi uključuju bol u mišićima, otežano disanje, glabovolju, grlobolju, povraćanje, mučninu i sl. Klinička slika COVID-19 može varirati od vrlo blage pa do izrazito teške (3).

Dio zaraženih nema simptome, ali ipak mogu širiti virus (asimptomatski prijenos). Neki ljudi mogu osjetiti pogoršanje simptoma, kao što je kratkoća daha radi upale pluća i to otprilike tjedan dana nakon početka simptoma. Ljudi koji obole, a pripadaju starijoj životnoj skupini imaju veći rizik za razvoj teške kliničke slike, a taj rizik se povećava s godinama. Ljudi koji imaju postojeće zdravstvene probleme također mogu imati veći rizik od ozbiljne bolesti. Određena medicinska stanja koja mogu povećati rizik za razvoj teške kliničke slike COVID-19 uključuju karcinom, bolesti srca, dijabetes tipa 1. i tipa 2., visok krvni tlak, pretilost, kroničnu bolest bubrega, astmu, oslabljen imunitet, bolesti jetre i sl. (1).

Iako većina ljudi s COVID-19 ima blage do umjerene simptome, bolest može uzrokovati teške medicinske komplikacije i dovesti do smrti. Komplikacije mogu uključivati probleme s disanjem i upalu pluća, nastajanje krvnih ugrušaka, probleme sa srcem te dodatne virusne i bakterijske infekcije (4).

## 1.2. Patologija COVID-19

Najčešća patologija COVID-19 je upala pluća. Teška upala pluća može biti popraćena sindromom akutnog respiratornog distresa (ARDS), koji često može biti smrtonosan. Glavni receptor domaćina za SARS-CoV-2 je enzim koji pretvara angiotenzin 2 (ACE2). ACE2 se uglavnom eksprimira na površini epitelnih stanica dišnih putova uključujući alveolarne pneumocite tipa II. Smatra se da se SARS-CoV-2 veže na ACE2 preko domene za vezanje receptora (RBD) u S1 domeni šiljastog proteina kako bi inficirao epitelne stanice dišnih putova. Pneumoniju COVID-19 karakterizira nalaz difuznog alveolarnog oštećenja (engl: Diffuse Alveolar Damage - DAD), što je patohistološki uzorak koji predstavlja ARDS (5).

Općenito, patohistološki obrazac DAD-a mijenja se tijekom vremena od eksudativnog do organizacijskog i fibroznog stadija, što je također potvrđeno i za COVID-19. Glavne karakteristike pneumonije COVID-19 su da se lezije u različitim vremenskim fazama nalaze istovremeno u neposrednoj blizini jedna drugoj unutar plućnog režnja, a patohistološka analiza plućnog tkiva često pokazuje različite faze plućnog oštećenja, od eksudativne pa sve do vezivnog stadija. Temeljem ovih nalaza došlo se do zaključka da SARS-CoV-2 ne inficira sve plućne alveole istovremeno, već da se virusna infekcija postupno širi kroz plućno tkivo izazivajući opsežne patološke promjene, što na kraju dovodi do respiratornog zatajenja (6).

Detaljne kliničke i patološke analize otkrile su da COVID-19 između ostalog oštećuje i kardiovaskularni sustav, bubrege, gastrointestinalni sustav i središnji živčani sustav. Postoje brojni radovi koji navode da je SARS-CoV-2 također otkriven i u drugim organskim sustavima, osim dišnog, no neki istraživači ističu da se unutarstanične strukture u nekim radovima pogrešno identificiraju kao virusne čestice. Također je utvrđeno da imunološki odgovor domaćina oštećuje različite organe, nešto više o tome kasnije. Stoga je potrebno dodatno istražiti je li patologija koja nastaje u ne respiratornim organima rezultat izravne infekcije SARS-CoV-2 ili je posljedica neizravnog učinka kao što je imunološki posredovani mehanizam domaćina. Iako se u ovom trenutku smatra da je COVID-19 virusna infekcija koja prvenstveno cilja dišne organe, postoje različita patološka stanja u drugim organskim sustavima koja su povezana s COVID-19. U nastavku će se govoriti o trombozi, bubrežnom zatajenju, kardiovaskularnim poremećajima i neurološkim manifestacijama COVID-19 (5).

Tromboza je identificirana kao jedna od relativno čestih komplikacija teškog oblika COVID-19. Rad iz Sjedinjenih Američkih Država opisuje da su na obdukciji osoba umrlih od COVID-19 mikrotrombi uočeni u plućima u 5 od 14 slučajeva, a u jedne umrle osobe su trombi također uočeni u bubregu. Nadalje, prema nalazima obdukcije rada iz Ujedinjenog Kraljevstva kod svih devet umrlih osoba pokazala se prisutnost tromba u organima i to: pluća u osam (89%), srce u pet (56%) i bubreg u četiri slučaja (44%). Kao što je prethodno opisano, COVID-19 može uzrokovati trombozu u različitim organima, a zabilježeno je da je učestalost stvaranja tromba posebno visoka u plućima (6).

U studiji koja uspoređuje patološke nalaze plućne tromboze između plućnog tkiva dobivenog tijekom obdukcije umrlih osoba od COVID-19 s onima koji su umrli od ARDS-a u gripu A (H1N1pdm09), uzorak DAD-a uočen je u obje kategorije, ali se ozljeda endotela i mikroangiopatija s raširenom trombozom pronašla samo kod osoba zaraženih COVID-19, što ukazuje na vezu između tromboze i ozljede endotela s infekcijom SARS-CoV-2 virusom (7).

Istaknuto je da virusna infekcija endotelnih stanica može uzrokovati ozljedu endotela budući da je ACE2, receptor SARS-CoV-2, eksprimiran u vaskularnom endotelu (8).

Međutim, postoje proturječna izvješća o izravnoj virusnoj infekciji vaskularnih endotelnih stanica i ova problematika ostaje nerazjašnjena. Zatajenje bubrega također je jedna od relativno čestih komplikacija teških slučajeva COVID-19. Učestalost akutne ozljede bubrega u bolesnika s COVID-19 prijavljena u 5-15% slučajeva u Kini (9) i kod 37% bolničkih bolesnika u Sjedinjenim Državama (10).

Iako je točan mehanizam srčanih oboljenja i dalje nepoznat, nekoliko studija je pokazalo da su ozljede srca mjerene povišenjem troponina povezane sa značajno većom smrtnošću među pacijentima hospitaliziranim s COVID-19 (11).

Jedan od mogućih uzroka srčanih bolesti je izravan utjecaj virusa. Neke studije izvještavaju o prisutnosti SARS-CoV-2 antigena ili RNA u srčanim tkivima obduciranih osoba (12).

Međutim, učestalost infekcije srčanog mišića je nepoznata i nema uvjerljivih dokaza o tome može li virusna čestica doista izravno napasti srce. U nekoliko studija, MRI je korišten u pokušaju identificiranja miokarditisa među oporavljenim slučajevima COVID-19, ali rezultati su i dalje proturječni (13).

U opsežnom pregledu literature obdukcijских izvješća s ukupno 277 srčanih uzoraka, autori su smatrali da u 20 slučajeva (7,2%) postoji miokarditis, ali su dijagnozu miokarditisa u 16 od ovih

slučajeva autori smatrali upitnom. Stoga se smatra da je prava učestalost miokarditisa niža nego se misli. U istom pregledu literature na 277 srčanih uzoraka, autori su također procijenili učestalost patohistoloških promjena kao što su makro ili mikrovaskularni trombi, upala ili intraluminalni megakariociti s COVID-19 infekcijom. Utvrđeno je da je 47,8% slučajeva imalo patološke promjene u srcu i krvnim žilama što je potencijalno povezano s COVID-19 (14).

S obzirom na vaskularnu patologiju, neki znanstvenici pretpostavljaju da je glavna patološka manifestacija COVID-19 sistemska endotelna ozljeda, disfunkcija i upala (endoteliopatija) (11).

To potvrđuju studije koje izvještavaju o prisutnosti SARS-CoV-2 antigena ili RNA u endotelu, što ukazuje na izravnu infekciju virusa u vaskularnom endotelu (15).

Pokazano je da COVID-19 može uzrokovati trombozu u različitim krvnim žilama zahvaćajući endotel, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razumjelo jesu li periferne vaskularne ozljede, uključujući endoteliopatiju, uistinu jedno od obilježja COVID-19 (16).

### 1.3. Patofiziologija

Virus koji uzrokuje COVID-19 lako se širi među ljudima. Podaci su pokazali da se virus COVID-19 širi uglavnom s osobe na osobu među onima u bliskom kontaktu (unutar 2 metra). Virus se širi respiratornim kapljicama koje se oslobađaju kada netko tko je inficiran kašlje, kiše, diše, pjeva ili priča. Ove kapljice se mogu udahnuti ili dospjeti u usta, nos ili oči osobe u blizini. Ponekad se virus COVID-19 može proširiti kada je osoba izložena vrlo malim kapljicama ili aerosolima koji ostaju u zraku nekoliko minuta ili sati što se naziva prijenos zračnim putem. Virus se također može proširiti ako osoba dodirne površinu na kojoj je virus, a zatim dotakne usta, nos ili oči, no smatra se kako je ovakav oblik prijenosa rijedak. Virus COVID-19 može se prenijeti od osobe koja je zaražena, ali nema simptome. To se naziva asimptomatski prijenos. Virus COVID-19 također se može širiti od osobe koja je zaražena, ali još nije razvila simptome. To se naziva presimptomatski prijenos (2).

Utvrđeno je kako virus pomoću proteina S (eng. spike protein) ulazi u stanice domaćina pomoću kojeg se veže za enzim poznat kao ACE2 što omogućava internalizaciju virusa koja je također potpomognuta proteazom TMPRSS2. Plućne endotelne stanice, kao i upaljeno plućno tkivo mogu rezultirati pojavom mikrotromba te također mogu pridonijeti većoj učestalosti trombotičnih komplikacija kao što su plućna embolija, duboka venska tromboza te trombotične arterijske komplikacije. Prisustvo hipovolemije i hipoksemije može rezultirati proširenom trombozom. Interakcija virusa s ACE2 može smanjiti protuupalno djelovanje i pojačati učinke angiotenzina II u predisponiranih bolesnika. Pokazalo se i da infekcija SARS-CoV-2 uzrokuje hipoksemiju. Ove promjene dovode do nakupljanja slobodnih radikala kisika, promjene unutarstaničnog pH, nakupljanja mliječne kiseline, promjena elektrolita i daljnjeg oštećenja stanica (17).

## 1.4. Epidemiologija

Veliki broj dosadašnjih studija su radovi temeljeni na iskustvima u Kini. Na početku izbijanja epidemije, slučajevi COVID-19 uglavnom su uočeni među starijim osobama. Kako se epidemija nastavila, broj oboljelih među osobama u dobi od 65 i više godina dodatno je rastao, ali je uočen i određeni porast među djecom (<18 godina). Broj muških pacijenata u početku je bio veći, ali nije uočena značajna razlika među spolovima kako se broj slučajeva povećavao (13).

Nakon izbijanja u Kini, SARS-CoV-2 se proširio svijetom. Početkom travnja 2020. godine, prijavljeni broj pacijenata s COVID-19 najveći je u SAD-u, a slijede Španjolska, Italija, Njemačka, Francuska i Kina. Italija je bila značajno pogođena nakon izbijanja virusa. Od početka ove epidemije postotak djece u ukupnom broju oboljelih od COVID-19 bio je mali. Prema podacima Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (China CDC) iz veljače 2020. godine, djeca mlađa od 10 godina i u dobi od 11 do 19 godina zauzimala su 1% od ukupnog broja slučajeva. S obzirom da ova dobna skupina predstavlja 20% ukupne populacije, to može ukazivati na manju prevalenciju COVID-19 u pedijatrijskoj populaciji. Međutim, to bi moglo biti podcjenjivanje stvarne incidencije u pedijatrijskoj populaciji ako je u djece poduzeto manje testova zbog slabije izraženih simptoma (14).

Tijekom 2021. godine bolest se proširila na 216 zemalja što je ukupno zarazilo 175.306.598 osoba, od čega je bilo 3.792.777 smrtnih slučajeva. Na području Republike Hrvatske u ovom periodu zabilježen je broj od 360.680 zaraženih. Na službenoj stranici <https://www.koronavirus.hr/> svakodnevno se ažuriraju podaci o trenutačno aktivnom broju zaraženih osoba na području Republike Hrvatske (19). Na slici 2. se prikazuje ukupan broj aktivnih slučajeva na dan 16. 06. 2022. godine.



Slika 2. Broj aktivnih slučajeva na 16.06.2022.

Izvor: <https://www.koronavirus.hr/>, (16.06.2022.)

Prema podacima sa stranice vidljivo je kako je ukupan broj aktivnih slučajeva 2.332, od kojih je 152 na bolničkom liječenju, od toga je 6 osoba na respiratoru. Ukupan broj oporavljenih osoba na području Republike Hrvatske je 1.122.693 (19).



## 1.5. Dijagnostički testovi

Dijagnostički testovi za COVID-19 mogu se podijeliti u direktne i indirektne. Direktni testovi, PCR test i testovi za brzu detekciju antigena, dokazuju postojeću infekciju. Uzorak koji se najčešće uzima za testiranje je nazofaringealni bris, ali može se uzimati i bris orofarinksa, nazofaringealni aspirat, bronhoalveolarni lavat ili slina. Preciznost korištenja PCR testa u dijagnostici ovisit će o tome koliko je vremena prošlo od izloženosti virusu, vrsti uzorka koji se koristi za testiranje i načinu uzorkovanja. Nazofaringealni bris služi kako bi se brzo detektirali antigeni, putem kojih je moguće otkriti prisutnost čestica virusa (20).

Niska količina virusnih čestica u uzorku ograničavajući je čimbenik, test ne može detektirati virus pa je rezultat lažno negativan. Indirektni testovi mogu otkriti postojanje antitijela u serumu, kao rezultat prošle ili trenutne infekcije. ELISA i kemiluminiscencija jedine su prihvaćene metode za detekciju protutijela. Serološki testovi imaju ograničenu specifičnost i osjetljivost, zbog toga rezultati različitih seroloških testova variraju. Vrijedni su jer se mogu koristiti za procjenu razvoja imunosti nakon infekcije ili cijepljenja (20).

Kod dijagnosticiranja COVID-19 od velike važnosti mogu biti određeni parametri dobiveni laboratorijskom analizom krvi te RTG nalazi. Primaran pokazatelj kod dijagnostike, ali i prognoziranja daljnjeg tijeka bolesti jest nizak broj trombocita, a osim trombocita, jedni od pokazatelja bolesti su i niska razina broja neutrofila te leukocita. Kada dolazi do progresivne faze bolesti njihov broj će imati brzi rast do visokih vrijednosti. Pomoću drugih parametara, koji inače ukazuju na upalne procese, kao što su povišeni limfociti i CRP (engl. C-reactive protein), ne može se dijagnosticirati COVID-19, ali njihove vrijednosti svakako mogu uputiti na težinu bolesti kod pacijenta. Ono što je nužno jest da se kod hospitaliziranih pacijenata redovito provode laboratorijske pretrage kompletne krvne slike i koagulacijski testovi, ali i biokemijski testovi (21).

Najčešći je rendgenski nalaz u COVID-19 bolesnika infiltracija pluća izgleda zrnatog stakla (engl. ground-glass opacification - GGO), u kasnim fazama te retikularni uzorak, u ranim fazama bolesti. Učestalost pojave konsolidacije plućnog parenhima povećava se kako bolest napreduje. Promjene su najčešće obostrane, periferne, nešto više izražene u donjim režnjevima. Radiološka snimka pluća pokazuje promjene u 75% bolesnika s potvrđenom infekcijom (22).

## 1.6. Stanja povezana s COVID-19

### 1.6.1. Astma

Oko 5 % standardne populacije boluje od astme. Kada se COVID-19 pojavio smatralo se kako osobe koje boluju od astme imaju povećani rizik oboljevanja od COVID-19, međutim novija istraživanja koja su provedena s ciljem da se ta pretpostavka potvrdi ili otkloni, pokazala su da je broj oboljelih, koji ujedno boluju od astme, niži nego što se pretpostavljalo. Atopijska reakcija mogla bi imati zaštitnu ulogu u prevenciji nastanka komplikacija COVID-19 putem djelovanja na ekspresiju angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) koji je receptor za vezivanje SARS-CoV-2 na stanicu (23).

Ekspresija ACE2 je povišena u pušača, bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom, dok je suprimirana kod bolesnika s atopijom. ACE2 ekspresija je bila najniža kod bolesnika s astmom i visokom razinom alergijske senzitivizacije, dok nije bila izmijenjena u bolesnika s ne-alergijskom astmom. Niske vrijednosti eozinofila su u nekim radovima definirane kao rizični čimbenik težine bolesti i preživljenja u COVID-19 bolesnika, neovisno o tome boluju li ili ne od astme. Navedeni nalaz povezuje se s potrošnjom eozinofila tijekom akutne upalne reakcije, ali se ne može isključiti niti protektivni učinak atopije s eozinofilijom na razvoj COVID-19 (23).

Kod bolesnika s razvijenim plućnim komplikacijama COVID-19, loše kontrolirana teška astma uz hipoksemiju bila je prognostički faktor povećanog morbiditeta i mortaliteta oboljelih. Redovitom primjenom inhalacijskih kortikosteroida (ICS), koji su temelj liječenja astme, poboljšava se plućna funkcija, što je prednost u slučaju plućnih komplikacija COVID-19 i smanjuje se potreba za uzimanjem sustavnih kortikosteroida, koji mogu smanjiti imuni odgovor organizma i pogodovati nastanku težih oblika COVID-19. Niske doze ICS-a ne smanjuju imuni odgovor na SARS-CoV-2, a postoje iskustva na malom broju bolesnika kod kojih je primjena pojedinih ICS-a u COVID-19 pneumoniji imala koristan učinak, čak i kad bolesnik prethodno nije bolovao od astme. Smanjenje doze ili prestanak uzimanja ICS-a može dovesti do pogoršanja astme, slabljenja plućne funkcije i povećane potrebe za uzimanjem sustavnih kortikosteroida, kao i potrebe za javljanjem u hitnu službu, što može povećati rizik infekcije s COVID-19 (23).

## 1.6.2. KOPB

Osobe koje boluju od KOPB-a imaju veću šansu razviti COVID-19 od osoba koje ne boluju od iste bolesti iz razloga što ti bolesnici već imaju oštećenu plućnu funkciju. Međutim, kad dođe do razvoja COVID-19 kod velikog broja bolesnika su prisutni blagi simptomi, zbog čega se kod mnogih niti ne identificira oboljenje. Prilikom pandemije, kod pojave respiratornih problema, ljudi koji ne boluju od KOPB-a češće su pristupili testiranju i utvrđivanju bolesti od ljudi koji boluju od KOPB-a i samim time mnogima od njih, koji su preboljeli COVID-19 sa blažim simptomima, bolest nikad nije službeno dijagnosticirana (23).

Klasični koronavirusi mogu biti uzročnici infektivnih egzacerbacija KOPB-a, ali se smatra da to nije slučaj sa SARS-CoV-2, što također smanjuje broj bolesnika s KOPB-om koji trebaju liječničku intervenciju. Time bi se mogao opravdati razmjerno manji broj bolesnika s KOPB-om oboljelih od COVID-19 nego što bi bilo očekivano prema učestalosti u populaciji. Nasuprot tome, kada se analiziraju podaci bolesnika s težim oblicima COVID-19, dolazimo do značajno drugačijih rezultata. KOPB je jedan od čimbenika rizika za razvoj teškog oblika COVID-19. Teški oblik bolesti javlja se kod 63% bolesnika s KOPB-om, nasuprot 33% bolesnika bez KOPB-a, što čini skoro dvostruko veći rizik nastanka težeg oblika COVID-19 (23).

Rizik za nastanak teških oblika COVID-19 je veći kod bivših pušača (46%) nego kod aktivnih pušača (22%), što je ponovno otvorilo raspravu o mogućem zaštitnom učinku nikotina od COVID-19. Ovi podaci su u koliziji s poznatim patofiziološkim učincima pušenja jer, osim direktnog oštećenja pluća, pušenje može utjecati na povećani morbiditet i mortalitet povećavanjem ekspresije ACE2 receptora, koji je potreban za ulazak virusa u stanice. Kako u većini izvješća nedostaju podaci o težini KOPB-a prije obolijevanja od COVID-19, vjerojatnije objašnjenje je da je kod bolesnika s većim stupnjem oštećenja pluća uslijed uznapredovalog KOPB-a manji postotak aktivnih pušača (prestali su pušiti zbog težine bolesti, dobi, komorbiditeta). Ova skupina bolesnika je zbog slabije plućne funkcije sklonija lošijem ishodu COVID-19. Isto potvrđuje i povećana smrtnost pušača i bivših pušača u usporedbi s nepušačima. Uzevši u obzir navedeno, bolesnici s KOPB-om smatraju se bolesnicima povećanog rizika kod COVID-19 te se trebaju poduzeti mjere intenzivnije zaštite u cilju izbjegavanja prijenosa zaraze (23).

### 1.6.3. COVID-19 i zatajivanje srca

Srčane bolesti mogu biti komorbiditet koji utječe na klinički tijek u bolesnika s COVID-19, ali i novonastala posljedica infekcije sa SARS-CoV-2. U pogledu kardiovaskularnih manifestacija COVID-19, kliničari trebaju imati na umu razvoj miokarditisa, vaskulitisa te hiperkoaguabilnih stanja. U slučaju infarkta miokarda u bolesnika s COVID-19, važna je rana revaskularizacija zahvaćene koronarne arterije radi prevencije razvoja zatajivanja srca, a od iznimne je važnosti i liječenje bolesnika sukladno smjernicama za liječenje zatajivanja srca. Zatajivanje srca ozbiljna je posljedica raznih kardiovaskularnih bolesti i često je komplicirano upalom pluća, a opisano je i u bolesnika s COVID -19 (24).

U jednom od ranijih istraživanja iz Wuhana, zatajivanje srca bilo je jedna od najčešćih komplikacija COVID-19, s učestalosti od 24% u svih bolesnika te 49% u preminulih bolesnika. Slični podaci opisani su u istraživanju koje su proveli Zhou i sur., s 23%-tnom prevalencijom među svim bolesnicima (od ukupno 191 ispitanika) i 52%-tnom prevalencijom među preminulima. Zatajivanje srca kao inicijalnu manifestaciju bolesti COVID-19 imalo je 23% bolesnika, dok je kod 33% bolesnika zabilježena kardiomiopatija. Prema istraživanju Ruan i sur., 40% smrtnih ishoda posljedica je ozljeda miokarda ili zatajivanje srca, dok je 75% bila posljedica zatajenja cirkulacije (bez respiratorne insuficijencije) (24).

U drugom slučaju, koje je uključivalo starije i teže bolesne ispitanike iz Sjedinjenih Američkih Država, učestalost sistoličke disfunkcije i kardiogenog šoka opisana je u 33% ispitanika.

Iako do razvoja plućnog edema dolazi i u sklopu zatajivanja srca, u bolesnika s COVID-19 obično se pretpostavlja nekardiogeni uzrok plućnom edemu (24).

Međutim, s obzirom na to da otprilike 25% hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom COVID-19 razvije zatajivanje srca, treba uzeti u obzir i kardiogeni uzrok plućnom edemu (24).

#### 1.6.4. COVID-19 i citokinska oluja

Citokinska oluja u COVID-19, odnosno hiperinflamatorni odgovor na infekciju, ima veliki utjecaj na smrtnost COVID-19 bolesnika.

Kod bolesnika koji su u početku pandemije na vlastiti zahtjev bili stacionirani na intenzivnom liječenju te kod onih pacijenata kod kojih se razvio sindrom akutnog respiratornog distresa, utvrđena je patogenska uloga imunoloških mehanizama (25).

Kutleša (2020) navodi da bolesnici koji imaju COVID-19 mogu razviti sindrom poput sepse uz multiorgansko zatajenje koje se pripisuje pojavi citokinske oluje. Osim izbora lijeka problematično je utvrditi i optimalni trenutak kada primijeniti terapiju određenim imunomodulatornim lijekom (25).

Moglo bi se ustvrditi da je prva faza pneumonija, druga ARDS, a treća multiorgansko zatajenje. Također je vrlo bitno za primjenu imunomodulatorne terapije i u kojim se fazama virus replicira, a u kojima ne. Apliciranje imunomodulatorne terapije u fazi replikacije virusa je rizično i moglo bi pogodovati pojačanoj replikaciji virusa te pogoršanom ishodu liječenja. Kutleša (2020) navodi da su D-dimeri vrlo nespecifični, a IL-6 ima veliku varijabilnost. Ustanovljeno je da su kod kritičnih bolesnika vrijednosti feritina oko 1500 mg/ml, međutim, zbog raspona vrijednosti Bhaskar i sur. predlažu minimalnu vrijednost od 1000 mg/ml kada bi trebalo razmatrati diferentnu imunomodulatornu terapiju (25).

### 1.6.5. COVID-19 i hipertenzija

Više od milijardu i sto milijuna ljudi boluje od hipertenzije, koja je u ukupnoj svjetskoj populaciji, jedan od glavnih uzroka koji dovode do preuranjenih smrtnih slučajeva. Ukupan postotak arterijske hipertenzije kod odraslog stanovništva kreće se između 30 i 45 %, sa tendencijom rasta kod starije populacije (26).

Kod primarne arterijske hipertenzije radi se o patološki povišenom krvnom tlaku bez poznatog uzroka koji je doveo do tog stanja. U liječenju hipertenzije veliku ulogu igra prestanak pušenja, zdrava prehrana i preporučena tjelesna aktivnost, smanjenje tjelesne mase, liječenje anksioznosti, te antihipertenzivna terapija koja često uključuje primjenu više od jednog lijeka (26).

Temelj primjene antihipertenzivne terapije čini pet podskupina lijekova: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzin II receptora - sartani (ARBs - engl. angiotensin II receptor blockers), beta blokatori, blokatori kalcijjskih kanala i diuretici. Ne postoji jasna prednost jedne podskupine antihipertenziva ispred druge za inicijalnu terapiju, ali odluka o istoj temelji se uglavnom prema karakteristikama bolesnika, komorbiditetima, iskustvu primjene, mogućim neželjenim učincima i kontraindikacijama određenog lijeka. Postoje i druge skupine lijekova koje se mogu uzimati radi snižavanja krvnog tlaka, ali su one manje istraživane ili imaju veći rizik neželjenih događaja u odnosu na ranije spomenute antihipertenzive (26).

U zadnje vrijeme stručnjaci su usmjereni na istraživanja kojima će se ustanoviti relacija COVID-19 i bolesnika sa hipertenzijom, u smislu kliničkog ishoda liječenja takve vrste pacijenata. COVID-19 svakako je bitan faktor koji je utjecao da se više pozornosti posveti prevenciji hipertenzije, s obzirom da je danas ona gorući zdravstveni problem (26).

Analize simptoma i posljedica COVID-19 najprije su napravljene i objavljene u Kini, odakle je sam virus došao. Već te prve studije iz Kine ukazale su na hipertenziju kao na jedan od ključnih faktora koji utječe na težu kliničku sliku kod oboljelih, kao i na povećani broj smrtnih ishoda kod istih. Jedna od tih prvih studija iz Kine koja je pokazale ovakve rezultate temeljila se na uzorku od 72 000 oboljelih od COVID-19 sa hipertenzijom, pri čemu podaci nisu bili strukturirani prema dobnoj skupini. To treba navesti kao nedostatak spomenutog istraživanja jer starosna dob, kako je dokazano i u radu već navedeno, ima velik utjecaj na negativan ishod liječenja od COVID-19 (26).

Prema istom dokumentu, arterijska hipertenzija daleko je najčešći komorbiditet preminulih uz COVID-19. Prema podacima američkog Centra za kontrolu bolesti i prevenciju i u Sjedinjenim Američkim Državama, koja je sada vodeća država u svijetu prema broju potvrđenih slučajeva i smrti od COVID-19, arterijska hipertenzija je najčešći zabilježeni komorbiditet, prisutan u gotovo 50% bolesnika. Zbog svega navedenog, u dokumentu „Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19“, koje je objavilo Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora, arterijska je hipertenzija identificirana kao jedan od čimbenika rizika za razvoj težeg oblika COVID-19. Točan mehanizam kojim bi arterijska hipertenzija (osobito regulirana) mogla utjecati na prezentaciju i ishod COVID-19 nije razjašnjen u potpunosti (26).

Potencijalni načini kojima bi se mogla protumačiti takva povezanost je poremećena regulacija renin-angiotenzin-aldosteronske osi i promjene u imunološkom odgovoru koje mogu biti uzrokovane arterijskom hipertenzijom (26).

Kod oboljelih od hipertenzije može doći do povećanog rizika u razvoju malignih srčanih aritmija kod pacijenata kod kojih već postoje dotad neotkrivene bolesti srca, a spomenutu vrstu srčane aritmije mogu prouzročiti ujedno i teži oblici infekcije, kao i hipoksemija. Rizik takvih ishoda povećava se kod pacijenata kod kojih hipertenzija nije regulirana. Studije koje su prikazale ovakve rezultate svojih istraživanja zasad su samo opservacijske jer istraživanja nisu provedena i na nehospitaliziranim oboljelima kako bi se rezultati mogli usporediti te kako bi samim time bili precizniji. U svakom slučaju, daljnja relevantna istraživanja o ovom problemu, kao i još mnogim situacijama vezanim uz COVID-19 tek će uslijediti (26).

S obzirom na to da je povišeni krvni tlak snažno povezan s dobi glavnim rizičnim čimbenikom u COVID-19, otežano je jasno i točno odvojiti učinak jednoga od drugog. Opservacijska retrospektivna studija objavljena u časopisu New England Journal of Medicine 1. svibnja ove godine, analizirajući podatke iz 169 bolnica iz Azije, Europe i Sjeverne Amerike, pokazala je na uzorku od 8 910 bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 (od toga 515 umrlih; 5,8 %) da arterijska hipertenzija za razliku od drugih kardiovaskularnih bolesti poput koronarne bolesti, zatajenja srca i aritmija, nije bila povezana s povišenim mortalitetom (26).

### 1.6.6. COVID-19 i tromboembolija

Od prosinca 2020. približno 196.000.000 ljudi zaraženo je teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus-2 (SARS-CoV-2), dok je više od 4.190.000 umrlo od COVID-19, prema podacima SZO (27).

Infekcija SARS-CoV-2 nastaje vezanjem na enzim pretvarač angiotenzin 2 (ACE2), izražen na različitim tipovima stanica, uključujući pneumocite tipa II, kao i makrofage i endotelne stanice (28).

Dva proteina potrebna za ulazak SARS-CoV-2 u ciljane stanice su transmembranska proteaza serin 2 (TMPRSS2) i glavni protein (Mpro) (29).

Zaražene stanice podliježu piroptosi, visoko upalnom tipu stanične smrti, što rezultira oslobađanjem molekularnih uzoraka povezanih s oštećenjem, inducirajući i održavajući hiperupalni odgovor. Pacijenti s COVID-19 mogu pokazati abnormalnosti koagulacije, što rezultira hiperkoagulabilnim stanjem i povećanom stopom trombotičnih i tromboembolijskih događaja. Kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19, stopa trombotičnih događaja na odjelima intenzivne njege i intenzivnog liječenja, iznosi približno 29,4%, dok je u onih koji nisu u intenzivnoj jedinici 11,5% (30).

Osim plućnog epitela, SARS-CoV-2 može inficirati i stanice drugih tkiva, poput vaskularnog endotela, srca i crijeva, budući da je ACE2 izražen i u tim tkivima. Obilna ekspresija ACE2 receptora na endotelne stanice povećava njihovu osjetljivost na vezivanje SARS-CoV-2, fuziju membrane i ulazak u stanice, čime se inducira endotelna disfunkcija i endotelitis. Nadalje, pacijenti zaraženi SARS-CoV-2 pokazuju povećanu koncentraciju proupalnih čimbenika koji negativno utječu na integritet i funkcionalnost endotela, a dovode do endotelne ekspresije molekula što za posljedicu ima privlačenje i aktivaciju trombocita i leukocita (31).

Svi navedeni podaci idu u prilog prokoagulantnog i protrombotičnog fenotipa, povezanog s endotelnom disfunkcijom i endotelitisom uzrokovanim SARS-CoV-2. Drugi čimbenik koji doprinosi trombotičkim komplikacijama kod SARS-CoV-2 i drugih respiratornih virusnih infekcija su sindromi „citokinske oluje“, koje karakteriziraju povišene koncentracije različitih citokina. Sindromi citokinske oluje mogu aktivirati kaskadu koagulacije, a s druge strane, čimbenici koagulacije mogu djelovati kao okidači citokinske oluje (32).



U konačnici, prekomjerna proizvodnja citokina, kao i razvoj tromba, ključni su za oštećenje više organa, poput pluća, srca i jetre, sve do njihovog konačnog otkazivanja, koje može dovesti do smrti. Aktivacija kontaktnog puta, kao i povećana ekspresija tkivnog faktora (TF-a), putem gore opisanih mehanizama, dovode do pojačane proizvodnje trombina u pacijenata s COVID-19. Trombin je važna proteaza u trombozi, budući da cijepa fibrinogen za proizvodnju fibrina, a također aktivira trombocite putem receptora aktiviranih proteazom (PAR) -1 i -4 (33).

Aktivacija trombocita, endotelnih stanica i leukocita dovodi do stvaranja trombina putem pozitivne povratne sprege, koja igra važnu ulogu u trombotičkim kliničkim manifestacijama uočenim u teških pacijenata s COVID-19, kao što su ishemijski moždani udar, plućna embolija (PE) i duboka venska tromboza (34).

### 1.6.7. Dijagnostički izazovi COVID-19 kod onkoloških bolesnika

Bolesnici sa malignim oboljenjima mogu imati drugačiju kliničku sliku kod COVID-19 zbog više čimbenika, a isto tako kod takvih bolesnika mogu se koristiti i drugačije metode u dijagnosticiranju. Radiološke značajke koje nisu tipične za infekciju mogu biti prisutne kod COVID-19 pacijenata koji imaju metastatske bolesti. Npr. ukoliko osoba boluje od infekcije SARS-CoV-2, a ujedno ima adenokarcinom pluća kod njega mogu biti vidljivi mali, difuzni i nepravilni infiltrati zrnatog stakla koji nisu poklapajući s tipičnim infiltratima od COVID-19. Također, SARS-CoV-2 infekcija i maligna bolest radiološki se mogu slično prezentirati što može rezultirati pogrešnom obradom i pristupom u liječenju pacijenta (35).

Onkološki pacijenti većinom pripadaju kategoriji srednje i starije dobi, te samim time neovisno o svom malignom oboljenju, imaju povećani rizik razviti komplikacije od COVID-19.

Kineska studija koja je uključivala 575 bolnica i 1590 bolesnika pokazala je da su najčešći komorbidity među hospitaliziranim bolesnicima s COVID-19 bili hipertenzija (16.9%) i šećerna bolest (8.2%). Svega 18 bolesnika (1.1%) imalo je anamnezu maligne bolesti. Unatoč tome, teški oblici bolesti imali su veću učestalost maligniteta (50.0%) u odnosu na ostale slučajeve (15.6%). S tim rezultatom, maligna bolest se pokazala kao četvrti najčešći rizični čimbenik za razvoj komplikacija. Analizom smrtnih ishoda od COVID-19, hipertenzija i šećerna bolest bile su 5-10 puta češće zastupljene od karcinoma (35).

### 1.6.8. COVID-19 i dijabetes

Osobe koje boluju od dijabetesa sklonije su različitim infekcijama, no unatoč tome znanstveno nije potvrđena njihova veća sklonost obolijevanju od COVID-19. Sigurno je da kod njih SARS-CoV-2 može dovesti do ozbiljnijih komplikacija, da su to pacijenti kod kojih je češća teža klinička slika, kao i smrtni ishod, nego kod pacijenata koji ne boluju od dijabetesa. Sam dijabetes jedan je od komorbiditeta koji uvećava rizik oboljelih u razvijanju težih respiratornih problema kao i smrtni ishod, međutim prema dosad utvrđenim činjenicama, navedeni rizik osim o dijabetesu, ovisit će i o kronološkoj dobi bolesnika, kao i o tome da li bolesnik ujedno boluje i od hipertenzije (36, 37).

Ukoliko oboljeli od šećerne bolesti, nemaju reguliranu glikemiju, pripadaju starijoj skupini bolesnika, boluju i od kardiovaskularnih bolesti te hipertenzije, a obole od COVID-19 njihova sklonost komplikacijama i progresiji bolesti raste. Ono što je karakteristično za ovu vrstu bolesnika jest poremećaj u imunološkom sustavu koji je ključan faktor o kojem ovisi kako će se na koju osobu COVID-19 manifestirati, u smislu težine simptoma. Prirodenu imunost ugrožit će i hiperglikemija kratkog trajanja, a posebno dijabetes koji se ne drži pod kontrolom (38, 39).

Za objašnjenje povezanost COVID-a 19 i šećerne bolesti važna je uloga ACE2.

Ekspresija ACE2 je smanjena u bolesnika sa šećernom bolesti, vjerojatno zbog neenzimske glikozilacije bjelancevina, stoga je povećan rizik za razvoj ARDS-a (40).

S druge strane, kod dijela bolesnika sa šećernom bolesti je nađena i povećana ekspresija ACE2. Uzrok povećanoj ekspresiji ACE2 česta je primjena inhibitora ACE i blokatora angiotenzin receptora za liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika sa šećernom bolesti (40).

SARS-CoV-2 se veže na ACE2 kao na receptor pomoću kojega ulazi u stanice. Stoga, povećana ekspresija također povećava rizik za razvoj teške kliničke slike COVID-a-19 (40).

COVID-19 ima primarno negativno djelovanje na pluća oboljelog, ali isto tako zahvaća i druge sustave u organizmu, sa naglaskom na kardiovaskularni sustav. Kod oboljelih, pogotovo pacijenata koji ujedno boluju od dijabetesa, COVID-19 može izazvati akutna stanja zatajenja srca ili koronarnog sindroma (41).

## 1.7. Broj umrlih od COVID-19

S obzirom na to da je velik broj slučajeva asimptomatski (ili postoje vrlo blagi simptomi) i da testiranje nije provedeno kod cijele populacije, laboratorijskim testovima je otkriven samo dio populacije zaražene SARS-CoV-2 čime je osoba službeno prijavljena kao slučaj COVID-19. Stoga se procjenjuje da je broj stvarnih slučajeva višestruko veći od broja prijavljenih slučajeva. Broj umrlih također je podcijenjen jer neki pacijenti nisu hospitalizirani i nisu testirani. Točno mjerenje broja umrlih od COVID-19 ključno je za svaku zemlju i regiju kako bi razumjeli veličinu utjecaja pandemije na javno zdravlje (14).

Prijavljivanje smrtnih slučajeva kvantificira obujam pandemije COVID-19 u različitim populacijama i lokacijama. Međutim, prijavljeni smrtni slučajevi predstavljaju samo djelomičan broj ukupnog broja smrtnih slučajeva od pandemije koronavirusa, a pouzdanost prijavljenih smrtnih slučajeva uvelike varira između lokacija i tijekom vremena. Mnogo je pokušaja da se procijeni ukupan broj smrtnih slučajeva povezanih s pandemijom COVID-19. SZO je procijenila ukupno 3 milijuna viška smrtnih slučajeva zbog pandemije COVID-19 tijekom 2020. godine, iako nisu učinili dostupnim procjene viška smrtnosti prema lokaciji (19). Kroz tablicu 1. prikazuje se ukupan broj smrtnih slučajeva za 15 zemalja s najvišom stopom zabilježenih smrtnih slučajeva.

Tablica 1. Države s najvišim brojem zabilježenih smrtnih slučajeva

<b>ZEMLJA</b>	<b>POTVRĐENI SLUČAJEVI</b>	<b>SMRTNI SLUČAJEVI</b>	<b>POSTOTAK</b>
Peru	3.592.765	213.343	5,9%
Bugarska	1.167.466	37.210	3,2%
Mađarska	1.923.122	46.594	2,4%
Bosna i Hercegovina	378.168	15.796	4,2%
Makedonija	312.748	9.318	3,0%
Crna Gora	238.123	2.722	1,1%
Gruzija	1.658.755	16.838	1,0%
Hrvatska	1.140.625	16.022	1,4%
Češka Republika	3.924.356	40.303	1,0%
Slovačka	2.545.409	20.119	1,8%
Rumunjska	2.912.705	65.714	2,3%
San Marino	17.376	115	0,7%
Litva	1.064.538	9.158	0,9%
Slovenija	1.029.415	6.645	0,6%
Brazil	31.611.769	668.693	2,1%

Izvor: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>, (16.06.2022.)

## 1.8. Cijepljenje

Cjepiva za COVID-19 ključni su alati koji pomažu staviti pandemiju pod kontrolu u kombinaciji s učinkovitim testiranjem i postojećim mjerama prevencije. Cjepiva svake godine spašavaju milijune života. Cjepiva potiču imunološki sustav na produkciju specifičnih antitijela protiv virusa i bakterija ili njihovih toksina koji uzrokuju bolesti. Dakle, kada se tijelo susreće s virusima ili bakterijama protiv kojih su napravljena cjepiva, imunološki sustav već zna kako ih pobijediti. Cjepiva protiv COVID-19 moraju proći kroz rigorozno testiranje u kliničkim ispitivanjima kako bi se dokazalo da zadovoljavaju međunarodno dogovorena mjerila za sigurnost i učinkovitost. Samo ako zadovoljavaju ove standarde, cjepivo može dobiti validaciju od Svjetske Zdravstvene Organizacije. Na području Republike Hrvatske te općenito EU odobreno je pet cjepiva protiv COVID-19, a to su (18):

1. Cjepivo Comirnaty
2. Cjepivo Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna)
3. Cjepivo Vaxzevria (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
4. Cjepivo Jcovden (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Janssen)
5. Cjepivo Nuvaxovid.

Znanstvenici su uspjeli razviti sigurna učinkovita cjepiva u relativno kratkom vremenu zahvaljujući kombinaciji čimbenika koji su im omogućili povećanje istraživanja i proizvodnje bez ugrožavanja sigurnosti (15):

1. Zbog globalne pandemije bio je veći uzorak za proučavanje i deseci tisuća volontera istupili su naprijed.
2. Napredak u tehnologiji (poput mRNA cjepiva) koji se godinama stvarao.
3. Vlade i druga tijela udružila su se kako bi uklonili prepreku financiranju istraživanja i razvoja.

Razvijeno je ili je u razvoju nekoliko vrsta cjepiva protiv COVID-19, uključujući (15):

1. Inaktivirana ili oslabljena virusna cjepiva, koja koriste oblik virusa koji je inaktiviran ili oslabljen tako da ne uzrokuje bolest, ali još uvijek stvara imunološki odgovor.
2. Cjepiva temeljena na proteinima, koja koriste bezopasne fragmente proteina ili proteinske ljuske koje oponašaju virus COVID-19 za sigurno stvaranje imunološkog odgovora.

3. Virusna vektorska cjepiva koja koriste bezopasni virus koji nosi proteine koronavirusa za sigurno stvaranje imunološkog odgovora.
4. Cjepiva s nukleinskom kiselinom (mRNA) koriste genetski modificiranu RNA za stvaranje proteina koji sam po sebi sigurno potiče imunološki odgovor.

Cjepiva su osmišljena tako da daju imunitet bez opasnosti od dobivanja bolesti. Neke od blagih do umjerenih nuspojava koje osoba može osjetiti nakon cijepjenja uključuju (17):

1. bol u ruci na mjestu uboda,
2. blaga groznica,
3. umor,
4. glavobolja,
5. bolovi u mišićima ili zglobovima,
6. zimica i
7. dijareja.

Sve nuspojave se mogu riješiti mirovanjem, zadržavanjem hidratacije i uzimanjem lijekova za ublažavanje boli i groznice, ako je potrebno. Ako bilo koji simptomi traju dulje od nekoliko dana, potrebno je da se osoba obrati svom obiteljskom liječniku za savjet. Ozbiljnije nuspojave su iznimno rijetke, ali ako se osjeti teža reakcija, potrebno je odmah se obratiti liječniku. Većina cjepiva zahtijeva više od jedne doze. Ako se preporučuje druga doza (ili više), to je jačanje imunološkog sustava radi optimalne i dulje zaštite. Uvijek je najbolje dobiti sve preporučene doze u preporučeno vrijeme (17).

Ako se primjena druge doze nenamjerno odgodi, treba je dati što je prije moguće nakon toga, prema uputama proizvođača. Cjepiva protiv COVID-19 vrlo su učinkovita protiv ozbiljnih bolesti i smrtnog ishoda, ali nijedno cjepivo nije 100% učinkovito. Određeni broj cijepljenih ljudi može se zaraziti COVID-19, što se naziva probojnom infekcijom. U takvim slučajevima je veća vjerojatnost da će ljudi imati samo blage simptome. Njihova zaštita od ozbiljne bolesti i smrtnog ishoda ostaje visoka. Istraživanja su još uvijek u tijeku kako bi se utvrdilo koliko dugo cjepiva protiv COVID-19 pružaju zaštitu, a prema SZO-u, većina ljudi ima snažnu zaštitu od ozbiljne bolesti i smrti najmanje šest mjeseci. Taj imunitet može se brže smanjiti kod nekih ljudi, uključujući starije dobne skupine i one s komorbiditetima. Prema podacima Vlade RH, navodi se kako je broj utrošenih doza cjepiva 5.256.249, od toga je 2.315.142 osoba cijepljeno s jednom dozom, dok je 2.244.688 cijepljeno s dvije doze (19).

## 1.9. Docjepljivanje

S obzirom na sve više dokaza o slabljenju zaštite od infekcije nakon primitka primarne sheme cijepljenja, neovisno o vrsti primijenjenog cjepiva i s obzirom na to da je slabljenje zaštite od infekcije uočeno u svim dobnim skupinama te s obzirom na sve više dokaza o tome da primjena dodatne doze poboljšava razinu zaštite, preporučljivo je docjepljivanje protiv bolesti COVID-19. Dodatan argument docjepljivanju je pojava novih varijanti virusa kao što je Omicron varijanta koja u Hrvatskoj cirkulira od kraja 2021. godine kao i kasnija pojava njezinih visokozaraznih podvarijanti. Od rujna 2022., za docjepljivanje su dostupna adaptirana/varijantna cjepiva Spikevax i Comirnaty, koja su bivalentna, tj. sadrže informaciju za proizvodnju šiljastog proteina originalnog wuhanskog virusa i jedne od Omicron podvarijanti virusa (52).

Ova cjepiva (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.1 i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) odobrena su za docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih. Na temelju zajedničkog priopćenja EMA i ECDC (ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines) od 6.9.2022. preporuka je docjepljivati adaptiranim cjepivom, uz napomenu da postojeća monovalentna cjepiva temeljena na izvornom soju virusa još uvijek pružaju visoku razinu zaštite od teških oblika COVID-19 te ih se može i treba razmotriti za docjepljivanje u slučaju da adaptirana cjepiva iz nekog razloga nisu dostupna. Stručno gledajući, u ovom trenutku nema dovoljno kliničkih i epidemioloških podataka koji bi jasno ukazivali da treba dati prednost jednom od odobrenih mRNA cjepiva pri docjepljivanju. Međutim, za očekivati je da adaptirana/varijantna cjepiva s vremenom pokažu veću učinkovitost u sprječavanju bolesti uzrokovane dominantnim podvarijantama virusa te većina nacionalnih savjetodavnih tijela preporučuju docjepljivanje adaptiranim/varijantnim cjepivima sukladno spomenutom priopćenju EMA/ECDC (52).

Svima koji su primili Janssenovo cjepivo za primarno cijepljenje, preporučuje se docjepljivanje najmanje dva mjeseca nakon primarnog cijepljenja. Osobe koje su primarno cijepljene bilo kojim cjepivom koje se prima u dvije doze docjepljuju se najmanje tri mjeseca nakon primarnog cijepljenja (primitka druge doze) (52).



VAŽNA NAPOMENA: doza adaptiranog/varijantnog cjepiva Spikevax je 0,5 ml (za razliku od docjepne doze originalnog Spikevax cjepiva koja je 0,25ml).

Cjepivo	Primarno cijepljenje	Docjepljivanje za osobe od 12 godina i starije *najmanji preporučeni razmak od primarnog cijepljenja***
Spikevax	Dvije doze (tri doze imunokompromitirani)	3 mjeseca
Comirnaty	Dvije doze (tri doze imunokompromitirani)	3 mjeseca
Vaxevria	Dvije doze (tri doze imunokompromitirani)	3 mjeseca
Janssen	Jedna doza	2 mjeseca
Nuvaxovid	Dvije doze	3 mjeseca

\*\*\* ako između primarnog cijepljenja i docjepljivanja osoba preboli COVID-19, docjepljuje se najmanje tri mjeseca nakon preboljenja, neovisno o duljini razmaka između primarnog cijepljenja i preboljenja.

Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) preporučilo je prema potrebi primjenu docjepne doze cjepiva Comirnaty i u adolescenata u dobi od 12 godina i više. Smatramo da je opravdano tri do šest mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty docijepiti djecu u dobi od 12 godina i stariju koja imaju povećan rizik za razvoj teških oblika bolesti COVID-19 jednom dozom cjepiva. Drugo docjepljivanje je preporučljivo osobama u dobi od 60 godina i starijima te odraslim osobama mlađima od 60 godina s povećanim rizikom za razvoj teških oblika bolesti COVID-19 (osobe s umjerenom ili teškom imunosupresijom, osobe s teškim bolestima dišnog sustava, teškim oblicima bolesti srca i krvožilnog sustava, metaboličkim i endokrinim bolestima). Također, drugo docjepljivanje se preporučuje navedenim kategorijama osoba (60 i više godina i rizični) koje su primarno cijepljene Janssen cjepivom i docijepile se Janssen cjepivom ili jednom dozom originalnog mRNA cjepiva. Mogu se i druge osobe docijepiti

drugi put (nije zabranjeno) jednom dozom varijantnog cjepiva, ako žele ili je potrebno zbog administrativnih razloga (52).

### 1.9.1. Preporuke za primarno cijepljenje i docjepljivanje osoba koje su preboljele bolest COVID-19

#### Primarno cijepljenje

Osobe koje su preboljele a nisu primarno cijepljene, najprije trebaju primiti primarno cijepljenje. Necijepljenim osobama koje ne pripadaju rizičnim skupinama za teški oblik bolesti COVID-19, a preboljele su COVID-19, preporučujemo tri do šest mjeseci nakon preboljenja provesti primarno cijepljenje, uz preporuku većeg razmaka između doza, npr. tri mjeseca razmaka. Necijepljene osobe koje imaju veći rizik za teški oblik bolesti COVID-19 koje su preboljele COVID19, trebaju dva do tri mjeseca nakon preboljenja primiti cjepivo prema shemi za primarno cijepljenje (52).

#### Docjepljivanje

Osobe koje su preboljele i koje su završile primarno cijepljenje ili su primile prvu docjepnu dozu, mogu primiti docjepnu dozu najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze ili preboljenja (ovisno što je posljednje nastupilo). Osobe koje su primovakcinirane prije preboljenja docjepljuju se jednom dozom najmanje 3 mjeseca nakon preboljenja. Osobe koje su docijepljene prije preboljenja docjepljuju se najmanje 3 mjeseca nakon preboljenja. Osobe koje su primovakcinirane poslije preboljenja docjepljuju se najmanje 3 mjeseca nakon zadnje doze cjepiva. Osobe koje su jednom docijepljene poslije preboljenja docjepljuju se najmanje 3 mjeseca nakon docjepne doze (52).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je prikazati broj umrlih od COVID-19 u Općoj bolnici Dubrovnik u razdoblju od dvije godine tj. od početka travnja 2020. godine do kraja travnja 2022. godine.

Sukladno glavnom cilju postavljeni su i sporedni ciljevi:

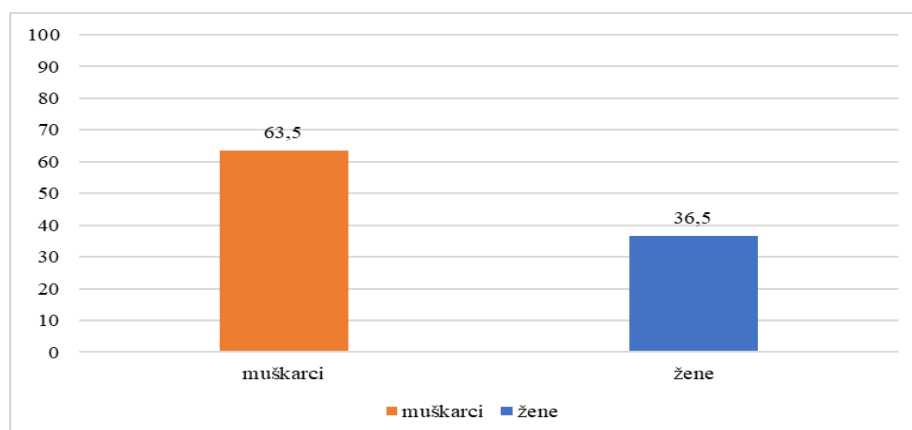
1. Prikazati dobnu i spolnu strukturu umrlih osoba.
2. Prikazati komorbiditete kod umrlih osoba, odnosno prisutnost drugih bolesti koja su doprinijela smrtnom ishodu, ali nisu u uzročno-posljedičnoj vezi s COVID-19.
3. Odrediti cijepljeni status kod umrlih osoba.
4. Usporediti broj umrlih osoba u Općoj bolnici Dubrovnik u pandemijskoj 2021. godini s brojem umrlih osoba u petogodišnjem razdoblju prije pojave pandemije.

### 3. METODE ISTRAŽIVANJA

Iz protokola o umrlim osobama Odjela za patologiju Opće bolnice Dubrovnik su se izdvojile potvrde o smrti umrlih osoba od COVID-19. Iz svake potvrde o smrti su se izdvojili podaci o spolu i dobi umrle osobe, podaci o uzroku smrti te podaci o drugim značajnim stanjima koja su doprinijela smrtnom ishodu, ali nisu u direktnoj uzročno-posljedičnoj vezi s uzrokom smrti. Promatrano razdoblje je od početka travnja 2020. godine, kad se na Odjelu za patologiju Opće bolnice Dubrovnik zabilježio prvi smrtni ishod pacijenta kao posljedica COVID-19 infekcije, zaključno s 30.04. 2022. godine. S obzirom da za pandemijsku 2021. godinu postoje podaci o ukupnom broju umrlih od COVID-19 u jednoj kalendarskoj godini, također ćemo prikazati taj broj te će se rezultati usporediti s prethodnim godinama, odnosno prethodnim petogodišnjim razdobljem. Nakon prikupljenih podataka su se provjerili komorbiditeti i cijepni status umrlih osoba u bolničkom informacijskom sustavu. Identitet osoba je ostao neotkriven i zaštićen, a za istraživanje se prethodno dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Opće bolnice Dubrovnik. Prikupljeni podaci su se prikazali tablično i grafički. Za bolje razumijevanje i opisivanje podataka su se koristile metode deskriptivne statistike. Za obradu podataka korišten je program Microsoft Office Excel, a rezultati su prikazani u Microsoft Office Word-u.

## 4. REZULTATI

U promatranom razdoblju od početka travnja 2020. godine do kraja travnja 2022. godine ukupan broj umrlih osoba od COVID-19 je iznosio 329.



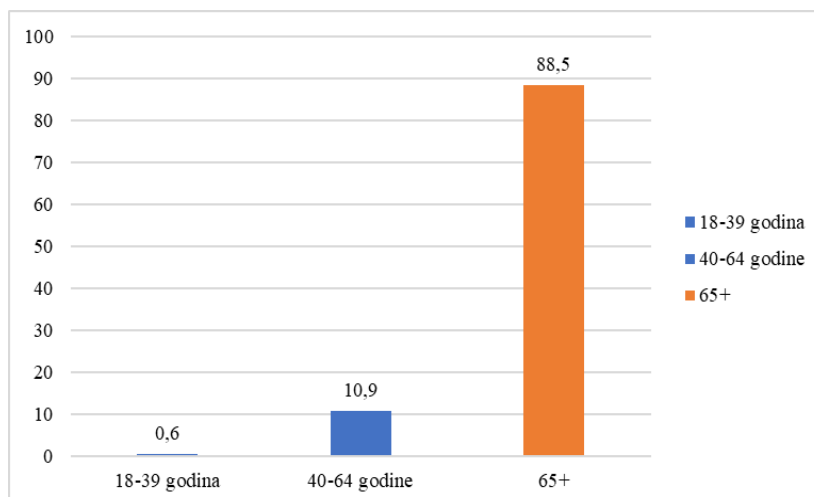
Grafikon 1. Spolna struktura (%).

Iz grafikona 1 vidljivo je kako je broj umrle muške populacije znatno veći, točnije od ukupnog broja (N=329) umrlih od COVID-19 muškog spola je bilo 209 (63,5%), dok je ženskog spola bilo 120 (36,5%).

Tablica 2. Srednja dob, medijan i standardna devijacija za cijelu populaciju umrlih.

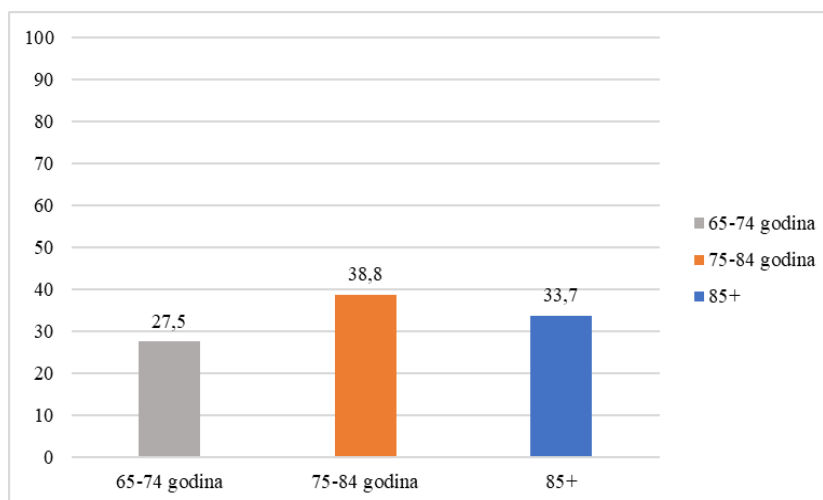
Srednja dob	77,75
Medijan	80
Standardna devijacija	10,57

Iz tablice 1 je vidljivo kako je srednja dob za 77,75, dok medijan iznosi 80, a standardna devijacija 10,57.



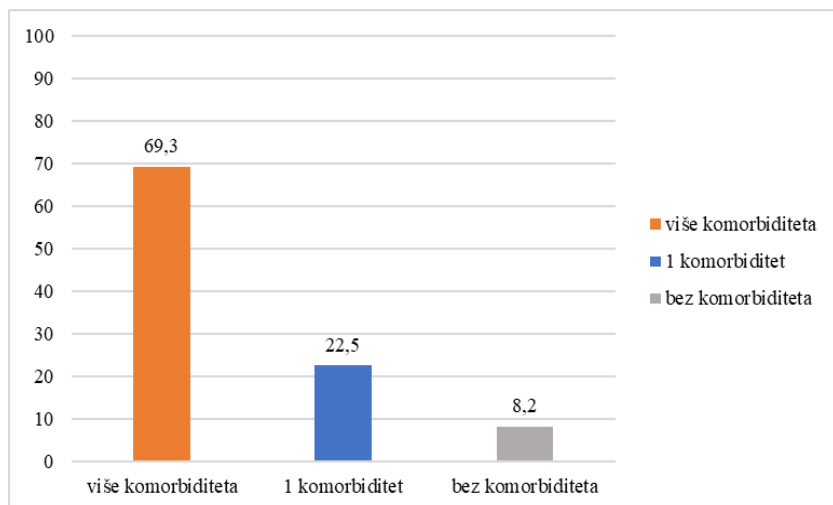
Grafikon 2. Umrli prema dobnoj skupini (%).

Iz grafikona 2 je vidljivo kako je značajno veći broj umrlih pripadao dobnoj skupini 65 i više godina (291; 88,5%), njih 36 (10,9%) je pripadalo skupini 40-64 godine, a samo 2 (0,6%) skupini od 18 do 39 godina.



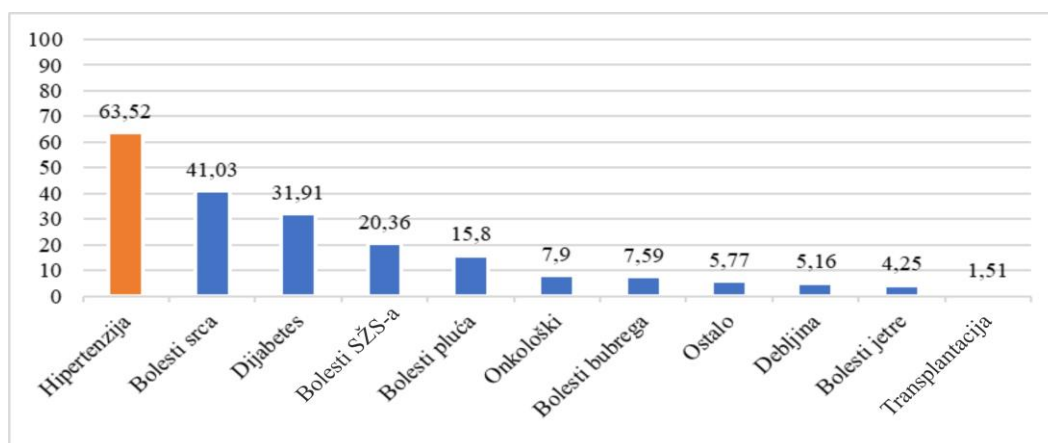
Grafikon 3. Dobne skupine umrlih u kategoriji 65+ (%).

Iz grafikona 3 je vidljivo kako je najviše umrlih iznad 65 godina pripadali dobnoj strukturi od 75 do 84 godine (113; 38,8%), dok je njih 98 (33,7%) pripadalo skupini 85+ godina te njih 80 (27,5%) skupini 65-74 godine.



Grafikon 4. Komorbiditet (%).

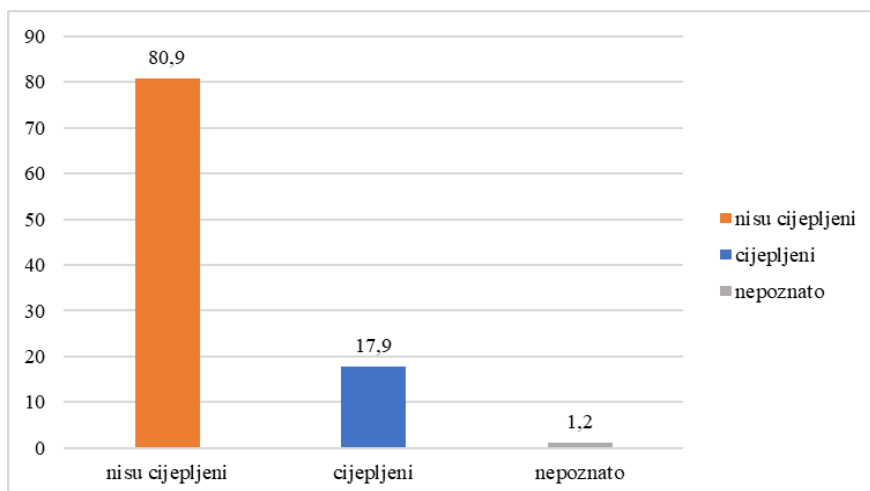
Iz grafikona 4 je vidljivo kako je najveći broj umrlih, točnije njih 228 (69,3%) imalo više komorbiditeta, dok je njih 74 (22,5%) imalo 1 komorbiditet, a samo njih 27 (8,2%) je bilo bez komorbiditeta.



Grafikon 5. Kategorije komorbiditeta.

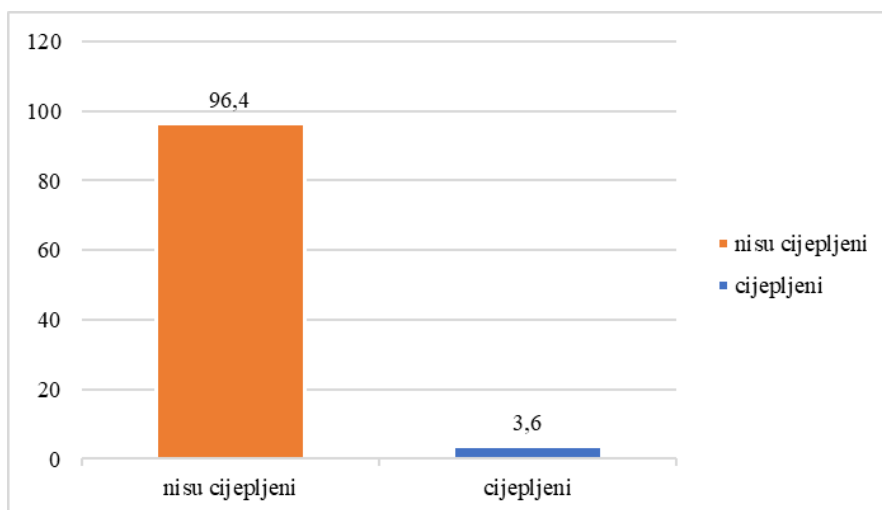
Iz grafikona 5 je vidljivo kako je 63,5% od ukupnog broja umrlih imalo povišen krvni tlak dok su također veoma učestale bile bolesti srca (135; 41%) te dijabetes (105; 31,9%).

Nakon navedenih bolesti, druga značajna stanja koja su doprinijela smrtnom ishodu, a nisu u direktnoj uzročno-posljedičnoj vezi s uzrokom smrti su bile bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS), pluća, jetre, bubrega, debljina te onkološki bolesnici i bolesnici koji su podvrgavani transplantaciji organa, dok je za 19 umrlih navedeno kako su imali neki od drugih komorbiditeta (autoimune bolesti, druge rijetke kronične bolesti).



Grafikon 6. Status procijepljenosti (%).

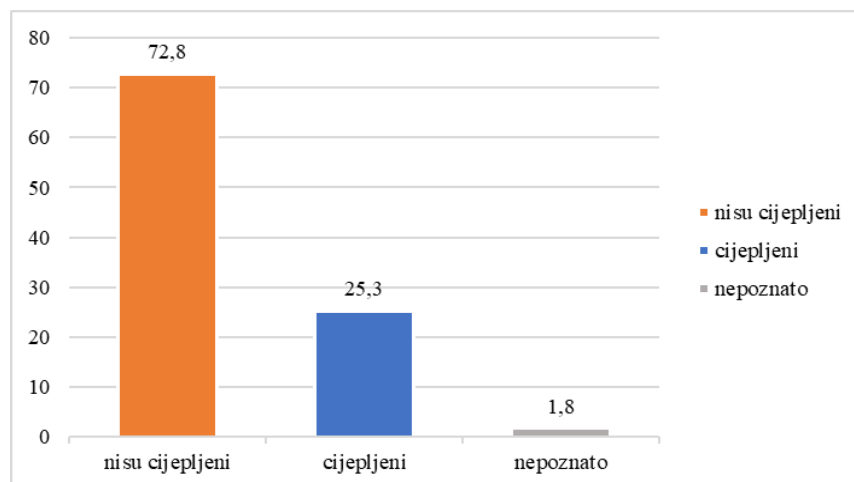
Iz grafikona 6 je vidljivo kako velika većina umrlih osoba, točnije njih 266 (80,9%) nije bilo cijepljeno, 59 (17,9%) bolesnika je bilo cijepljeno, a za 4 bolesnika (1,2%) cijeplni status nije bio poznat.



Grafikon 7. Procijepljenost u prvoj godini pandemije (%).

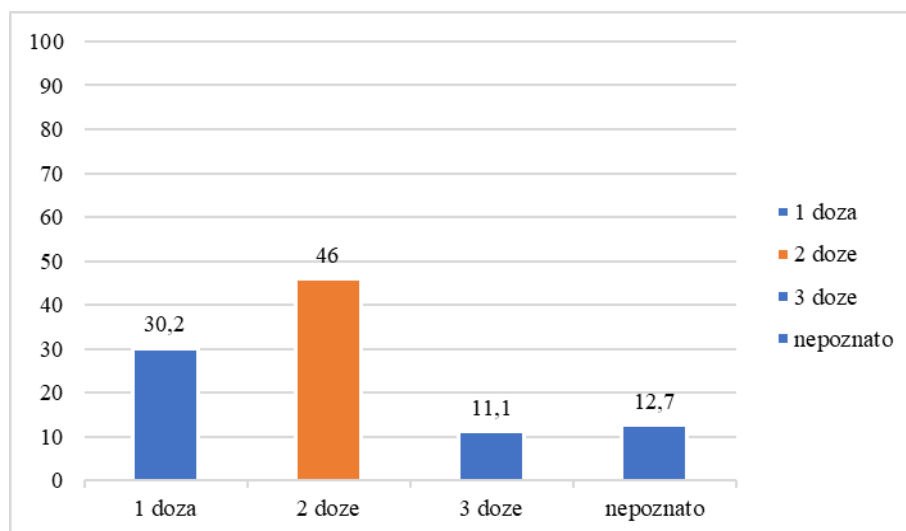
Iz grafikona 7 je vidljivo kako je tijekom prve godine pandemije značajno veći broj osoba koje nisu cijepljene, točnije njih 108 (96,4%), dok ih je 4 (3,6%) bilo cijepljeno.





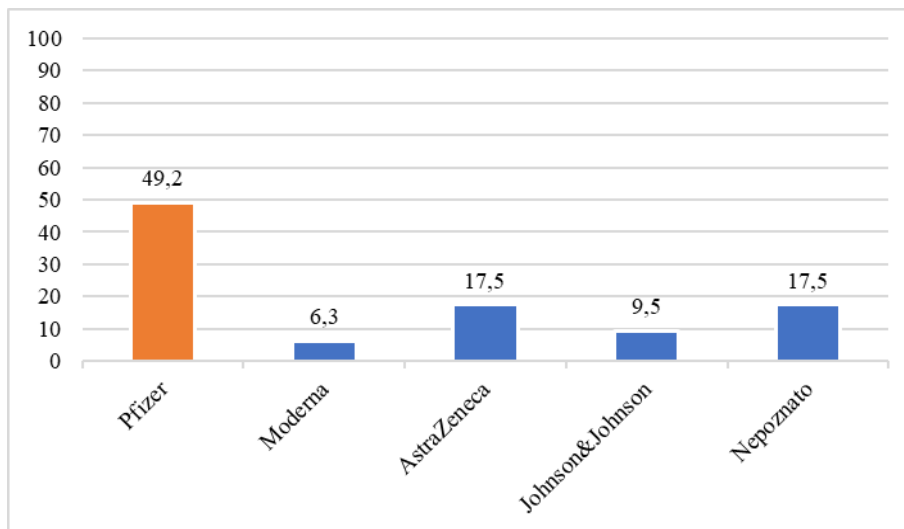
Grafikon 8. Procijepljenost u drugoj godini pandemije (%)

Iz grafikona 8 je vidljivo kako je druge godine pandemije, također značajno veći broj osoba koje nisu bile cijepljene, odnosno njih 158 (72,8%), 55 (25,3%) ih bilo cijepljeno, a za 4 osobe (1,8%) cijeplni status nije bio poznat.



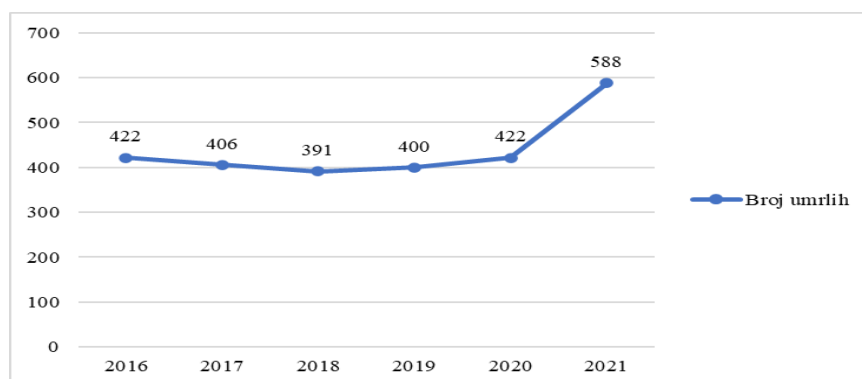
Grafikon 9.

Procijepljenost brojem doza cjeviva (%) Iz grafikona 9 je vidljivo je kako je od ukupnog uzorka cijepljenih osoba (N=59), najviše njih primilo 2 doze cjeviva (29; 46%), dok je 19 osoba (30,2%) primilo 1 dozu. Pored toga, 7 osoba (11,1%) je primilo tri doze, a za njih 8 (12,7%) je nepoznato koliko su doza primili.



Grafikon 10. Proizvođači cjepiva s kojima su cijepljeni (%)

Iz grafikona 10 je vidljivo je kako je najviše cijepljenih, skoro njih polovina (31; 49,2%) cijepljena s Pfizer cjepivom, dok je 11 osoba (17,5%) cijepljeno s AstraZeneca cjepivo. Također, 6 osoba (9,5%) je cijepljeno s Johnson i Johnson, a njih 4 (6,3%) s Moderna cjepivom. Za 11 osoba (17,5%) nije poznato s cjepivo kojeg proizvođača su cijepljeni.



Grafikon 11. Prikaz broja umrlih u Općoj bolnici Dubrovnik od 2016-2021. godine

Iz grafikona je vidljivo da je u OB Dubrovnik u 2016. godini umrlo 422 osobe, 2017. godine je umrlo 406 osoba, 2018. godine 391 osoba, 2019. godine 400 osoba, 2020. godine 422 osobe, dok je 2021. umrlo 588 osoba, što je najviše u posljednjih 5 godina. Prosjek za petogodišnji period prije 2021. godine iznosi 408 osoba.

## 5. RASPRAVA

Pandemija COVID-19 ogromna je zdravstvena kriza. To je i humanitarna i razvojna kriza s prijetnjom ostavljanja dubokih socijalnih, ekonomskih i političkih posljedica u godinama koje dolaze, posebno za najsiromašnije i najugroženije zemlje. Kroz završni rad obradila se tematika broja umrlih od COVID-19 u Općoj bolnici Dubrovnik u dvogodišnjem razdoblju.

Osim standardnih parametara, posebno smo analizirali komorbiditete kod pacijenata i cijepljeni status. Komorbiditeti kao što su kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, kronične bubrežne bolesti, kronične plućne bolesti, šećerna bolest, imunosupresija, debljina i sl. predisponiraju pacijente zaražene s COVID-19 nepovoljnom kliničkom tijeku bolesti i povećanim rizikom za mehaničku ventilaciju i smrtni ishod (43). Isti autori u svom preglednom članku naglašavaju da su najvažniji rizični čimbenici za teški oblik bolesti i smrtni ishod debljina, dijabetes i povišen krvni tlak (43). Komorbiditeti za umrle osobe su inicijalno vađene iz potvrda o smrti tj. izdvojena su medicinska stanja koja su bolnički mrtvozornici naveli kao druga značajna stanja koja su doprinijela smrtnom ishodu, ali nisu u direktnoj uzročno-posljedičnoj vezi sa smrtnim ishodom. Prilikom pregleda medicinske dokumentacije unutar bolničkog informacijskog sustava uočeno je da za neke preminule osobe nisu navedeni svi prisutni komorbiditeti u potvrdi o smrti. Stoga su podaci nadopunjeni te su se kompletirani podatci uzeli u obzir prilikom statističke analize.

U istraživanju je dobiveno da je 209 (63.52%) osoba od ukupnog broja umrlih imalo povišen krvni tlak što se slaže s podacima američkog Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC-eng. Centre for Disease Control and Prevention) te je i u Sjedinjenim Američkim Državama arterijska hipertenzija najčešći zabilježeni komorbiditet, prisutan u gotovo 50% bolesnika (26, 43).

Iako većina studija naglašava kako je povišeni krvni tlak jedan od važnih komorbiditeta, postoje i studije s drugačijim podacima. Opservacijska retrospektivna studija objavljena u časopisu *New England Journal of Medicine* 1. svibnja ove godine, analizirajući podatke iz 169 bolnica iz Azije, Europe i Sjeverne Amerike, pokazala je na uzorku od 8 910 bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 (od toga 515 umrlih; 5.8%) da arterijska hipertenzija za razliku od drugih kardiovaskularnih bolesti poput koronarne bolesti, hiperlipidemije, zatajivanja srca i aritmija, nije bila povezana s povišenim mortalitetom (26).

Prema provedenom istraživanju vezano za dob, 88,5% osoba je pripadalo dobnoj skupini od 65 i više godina što se slaže s literaturom (42, 44). Iz navedenih rezultata može se zaključiti kako je

starija populacija najugroženija dobna skupina prema broju smrtnih ishoda. Samim time bitno je uložiti dodatne napore u njihovo informiranje o riziku, te samoj prevenciji kako do zaraze ne bi došlo. Edukacija putem javnozdravstvenih programa, od strane njihovih liječnika opće medicine i medijskih kanala kod ove dobne skupine izuzetno je bitna.

U istraživanju koje je provedeno za ovaj rad dobiveni rezultati također upućuju da se vodeći komorbiditeti često podudaraju i to najčešće hipertenzija, srčane bolesti i šećerna bolest. Uspoređujući naše rezultate s kineskom studijom koja je uključivala 575 bolnica i 1590 bolesnika vidimo da su najčešći komorbiditeti među hospitaliziranim bolesnicima s COVID-19 upravo bili hipertenzija i šećerna bolest (35).

Oko 8% umrlih osoba je u anamnezi imalo podatak da su onkološki bolesnici te je u našem istraživanju maligna bolest bila šesti najčešći komorbiditet. Kriteriji prilikom uključivanja pacijenata u ovu kategoriju je bila aktivna onkološka bolest navedena u dokumentaciji kao npr. onkološki bolesnik, pacijent ima tumor kolona, pacijentica ima karcinom dojke i sl. Pacijenti koji boluju od bilo koje maligne bolesti imaju povišen rizik za razvoj COVID-19 zbog oslabljenog imunološkog odgovora. Iz tog razloga se COVID-19 efikasno razvija kod takvih pacijenata (45). U kineskoj studiji su se maligne bolesti pokazale kao četvrti najčešći rizični čimbenik za razvoj komplikacija (35).

Prema istraživanju koje smo dobili hipertenzija i šećerna bolest su više zastupljene od karcinoma što se podudara s kineskom studijom koja govori da su hipertenzija i šećerna bolest bile 5-10 puta češće zastupljene od karcinoma (35).

Prema provedenom istraživanju 135 preminulih osoba, odnosno 41.03% imalo je neke od srčanih problema. Rezultati su usporedivi s dostupnom literaturom u kojoj se navodi da su kardiovaskularni komorbiditeti vrlo česti kod COVID-19 pacijenata i da takva populacija pacijenata treba često bolničku medicinsku njegu da bi se komplikacije i smrtnost smanjili (45). U kategoriju bolesti srca smo ubrojali sva patološka stanja povezana sa srcem koja se spominju u medicinskoj dokumentaciji: trajna fibrilacija atrijska, ishemična kardiomiopatija, aterosklerotično srce, kompenzirano i dekompenzirano srce, stanje nakon infarkta, hipertrofija i/ili dilatacija srca, insuficijencija ili stenoza srčanih ušća, stanje nakon postavljanja umjetnih zalistaka, prenosnica, stentova i sl.

Pod bolesti središnjeg živčanog sustava smo ubrojali cerebrovaskularne bolesti, stanje nakon moždanog udara, demencije, Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest te ostale rijetke bolesti

središnjeg živčanog sustava. Oko 20% umrlih osoba je imalo bar jedan od navedenih komorbiditeta što ne iznenađuje s obzirom na starosnu dob umrlih osoba, odnosno da preko 88% umrlih osoba pripada populaciji starijoj od 65 godina.

Oko 16% preminulih osoba je imalo i plućne komorbiditete. Pod plućne bolesti smo ubrojili astmu, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, emfizem, bronhiektazije, fibrozu pluća i sl. Za ljude s KOPB-om i astmom se pokazalo da imaju težu kliničku sliku i da su skloni razvoju komplikacija pa tako i smrtnog ishoda. Najrizičnija astmatična populacija koja može razviti tešku bolest su stariji pušači (45).

Prema provedenom istraživanju primijetili smo povećanje broja umrlih osoba u Općoj bolnici Dubrovnik u 2021. godine u odnosu na prosjek prethodnog petogodišnjeg perioda (2016-2020). i to čak za 44%. U periodu od 2016 do 2021 godine umrlo je 2.041 osoba, prosjek 408.2 godišnje. 2021. godine, koja predstavlja zaokruženu godišnju cjelinu u promatranom periodu pandemije u našem uzorku, umrlo je 588 osoba, od kojih su 172 osobe preminule radi COVID-19 (29,25% svih smrti u Općoj bolnici Dubrovnik u 2021. godini). Koronakriza i pandemija utjecale su na sve demografske procese, no najizravniji je njihov učinak na mortalitet (46). Štoviše, po podacima DZZS iz 2021. godine, prosinac 2020. mjesec je s rekordnom smrtnosti od 1950. godine (46). Također, SZO je procijenila ukupno 3 milijuna viška smrtnih slučajeva zbog pandemije COVID-19 tijekom 2020. godine (19). Karlinsky i Kobak su objavili da je u nekim zemljama tijekom 2020. postojao rast mortaliteta od čak 50%, dok su one sa snažnijim lockdownom bilježile pad mortaliteta za 5% (47). Studija Ropaca i suradnika je za cilj imala utvrditi u kojoj je mjeri pandemija COVID-19 utjecala na porast smrtnosti tijekom 2020. godine. U provedbi studije korišteni su službeni podaci državnih tijela, Svjetske zdravstvene organizacije te podaci EUROSTATA-a. Nakon provedbe istraživanja, autori su došli do rezultata kako je tijekom 2020. godine testirano ukupno 1.078.240 osoba (26.6%) populacije, a pozitivno je njih 19.7%. Zaraženo je ukupno 212.084 osoba, dok je registrirano 3.919 umrlih. Od početka pandemije do kraja godine umrlo je 4.550 više osoba nego je prosjek u prethodnom petogodišnjem razdoblju, što je u njihovoj studiji 26.7% više u odnosu na broj registriranih smrti (42). Rezultati povećanja smrtnosti radi COVID-19 u europskim zemljama se razlikuju od zemlje do zemlje. Među deset analiziranih zemalja najveći porast mortaliteta u prvom valu pandemije je nađen u Španjolskoj, Engleskoj i Walesu, a većina porasta mortaliteta je pripisana upravo bolesti COVID-19 (46). Važno je napomenuti da razlike u smrtnosti između zemalja mogu biti rezultat razlike u

metodologiji brojanja i definiranja smrtnih ishoda od COVID-19 kao i u strategijama, posebno masovnosti testiranja (48).

Od umrlih osoba od COVID-19 velika većina bolesnika, točnije njih 266 (80,9%) nije bilo cijepljeno, 59 (17,9%) bolesnika je bilo cijepljeno, a za 4 bolesnika (1,2%) cijeplni status nije bio poznat. Najzastupljenije cjepivo je Pfizer cjepivo što se slaže s podacima HZJZ (49).

Kod dijela pacijenata cijeplni status nije bio poznat jer su se uzimali samo navedeni podatci o cijepljenju iz bolničkog informacijskog sustava (cijepljen/nije cijepljen). Za pacijente u prvoj godini pandemije (2020. godina) se smatralo da nisu cijepljeni jer je cijepljenje populacije u Hrvatskoj krenulo tek krajem prosinca 2020. godine čime se objašnjava i nizak postotak procijepljenih ljudi koji su umrli od COVID-19 u prvom dijelu promatranog perioda (50). Procijepljenost u drugom dijelu promatranog perioda raste, ali je još uvijek velika većina umrlih ljudi necijepljena. Oni koji su umrli, a cijepljeni su, moguće je objasniti brojnim komorbiditetima, starijoj životnoj dobi, ali i pojavom novih virusnih sojeva koji su otporniji na mehanizme aktivno stečene imunosti cijepljenih ljudi. Tako se za Omikron varijantu SARS-Cov-2 virusa ispostavilo da ima više od 60 mutacija uspoređujući s prethodnim varijantama. Ovo nije obeshrabljujući podatak jer upravo postoje dokazi o korisnosti cijepljenja i kod novih mutiranih varijanti virusa te bi se širenje i Omikron varijante virusa u konačnici moglo spriječiti kao i širenje prethodnih varijanti što bi dovelo do definitivnog kraja pandemije (51).

Na kraju bih također voljela istaknuti da iako cijepljeni ljudi mogu dobiti bolest COVID-19, cjepivo dokazano sprječava pojavu umjerenih i teških oblika bolesti te je od ključne važnosti za prestanak pandemije nastaviti s programom cijepljenja. Liječnici i javno zdravstvo, uz potporu državne i regionalne politike u tome imaju ključnu ulogu, ali smatram da svaki zdravstveni radnik mora u svom okruženju biti glasnik zdravlja i znanstvenih dostignuća, pa tako i cijepljenja protiv SARS-CoV-2. Jačanje komunikacije između javnog zdravstva i opće populacije također može pomoći da ljudi procijene svoju osobnu razinu rizika od teške bolesti i koriste to znanje za odabir preventivnog ponašanja kako bi u konačnici zaštitili sebe, ali i ljude u svojoj okolini.

## 6. ZAKLJUČAK

1. U promatranom dvogodišnjem razdoblju, od travnja 2020. do travnja 2022. godine, od posljedica infekcije SARS-CoV-2 je u Općoj bolnici Dubrovnik umrlo 329 osoba, od kojih je 209 (63.5%) muškaraca i 120 (36.5%) žena. U dobi od 18 do 39 godina umrle su 2 osobe. U dobi od 40 do 64 godine umrlo je 36 osoba. U dobi 65 i više godina umrla je 291 osoba. Iz navedenih rezultata može se zaključiti kako je starija populacija najugroženija dobna skupina prema broju smrtnih ishoda.
2. Od umrlih osoba, 27 nije imalo popratne bolesti, 74 umrlih je imalo samo jedan komorbiditet, dok je 228 osoba umrlo s više komorbiditeta. Od bolesti su najviše bili zastupljeni hipertenzija, nađena kod 209 umrlih osoba (63.52%), zatim srčani zdravstveni problemi kod 135 (41.03%) te dijabetes kod 105 umrlih osoba (31.91%).
3. U promatranom dvogodišnjem periodu 59 osoba (17.93%) se cijepilo, 266 osoba (80.85%) nije bilo cijepljeno, dok za 4 osobe (1.21%) cijeplni status nije bio poznat. U prvoj godini promatranog razdoblja cijepile su se samo 4 umrle osobe. Podaci o broju cijepljenih svakako nisu ohrabrujući, s obzirom da se uz pravodobni pristup učinkovitim biomedicinskim preventivnim mjerama i tretmanima te od struke propisanim dozama cjepiva smanjuje mogućnost zaraze, a ukoliko do nje dođe pacijenti će imati blaže simptome i manju vjerojatnost smrtnog ishoda.
4. Iz provedenog istraživanja može se zaključiti kako je većinski postotak umrlih bio starije dobne skupine, s više od jednog komorbiditeta, te kako velika većina umrlih osoba od COVID-19 nije bila cijepljena. Umrle osobe koje su cijepljene su najčešće primile 2 doze cjepiva.
5. Nesumnjivo je starija populacija bolesnika podložnija umiranju od COVID-19, ali rezultati ovog istraživanja sugeriraju kako je cijepljenje bitan čimbenik koji utječe na stopu smrtnosti.
6. Smatram da je izuzetno važno nastaviti praćenje razvoja epidemiološke situacije, broja oboljelih i umrlih te njihovih relevantnih karakteristika koje se tiču spola, dobi, općeg zdravstvenog stanja i sl. Nužno je analizirati sve buduće slučajeve i relevantne pokazatelje, kao i poduzeti preventivne radnje jer se na taj način pospješuje kvalitetna evaluacija suzbijanja zaraze.

## 7. LITERATURA

1. Slunjski A. (2021): Utjecaj pandemije COVID-19 na poduzetničke aktivnosti. Završni rad. Zagreb: Ekonomski fakultet
2. Yesudhas D. i sur. (2021): COVID-19 outbreak: History, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199 - 213.
3. Shanmugam C. i sur. (2020): COVID-2019 - A comprehensive pathology insight. *Pathology - Research and Practice*, 216(10), 153-197.
4. Jones E.A. i sur. (2021): Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2470.
5. Adachi T., Chong J.M., Nakajima N. i sur. (2020): Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19. *Japan. Emerg Infect Dis*, 26(9), 2157-61.
6. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. i sur. (2020): Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*, 26(7), 1017-32.
7. Hanley B., Naresh K.N., Roufousse C. i sur. (2020): Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 1(6), 245-53.
8. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. i sur. (2020): Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 383(2), 120-8.
9. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. i sur. (2020): Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 395(10234), 1417-1418.
10. Naicker S., Yang C.W., Hwang S.J. i sur. (2020): The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*, 97(5), 824-8.
11. Hirsch J.S., Ross D.W. i sur. (2020): Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.*, 98(1), 209-18.
12. Zeng L., Wang S., Cai J. i sur. (2020): Clinical characteristics of COVID-19 with cardiac injury: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 148:266.
13. Schurink B., Roos E., Radonic T. i sur. (2020): Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*, 1(7), 290-299.



14. Puntmann V.O., Wieters I. i sur. (2020): Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5(11), 1265-1273.
15. Halushka M.K., Vander Heide R.S. (2021): Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*, 50, 107300.
16. Bhatnagar J., Gary J., Reagan-Steiner S. i sur. (2021): Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways, and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: an autopsy case series. *J Infect Dis.*, 223(5), 752-64.
17. Wichmann D. (2020): Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.*, 173(12), 1030.
18. Domingo P., Pomar V., Corominas H. i sur. (2020): The four horsemen of a viral apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID19). *EbioMedicine*, 58, 102887.
19. Vlada Republike Hrvatske, Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr>, (16.06.2022.)
20. La Marca A., Capuzzo M., Paglia T. i sur. (2020): Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in - vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*, 41, 483- 499.
21. Soraya G.V., Ulhaq Z. S. (2020): Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta- analysis. *Med Clin*, 155, 143-151.
22. Vanheri S.G., Savietto G., Ballati F. i sur. (2020): Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time- dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol*, 30(11), 6161–6169.
23. Vrbica Ž. (2020): COVID-19 i kronične oštruktivne bolesti pluća (astma i KOPB). *Medicus*, 29(2):185-189
24. Puškarić F., Čikeš M. (2020): Covid- 19 i bolesnici sa zatajivanjem srca. *Medicus*, 29(2), 205-210.
25. Kutleša M. (2020): Covid-19 i citokinska oluja. *Medicus*, 29(2), 151-153.
26. Samardžić J. (2020): Covid-19 i antihipertenzivna terapija. *Medicus*, 29(2), 191-196.
27. World Health Organization (2021): WHO Coronavirus (COVID-19): Dashboard With Vaccination Data, 1-5 [Internet]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>, (10. rujan 2022.)

28. Zheng Y.Y., Ma Y.T. i sur. (2020): COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. *Nat Rev Cardiol*, 259–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/> (10. rujan 2022.)
29. Wan Y., Shang J., Graham R. i sur. (2020): Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 94(7).  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996437/> ( 10. rujan 2022)
30. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. i sur. (2020): Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 799 - 801. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702090/> (10. rujan 2022.)
31. Springer T.A. (1994): Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell*, 301- 14. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7507411/> (15. rujan 2022.)
32. Jose R.J., Manuel A. (2020): COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*. *Lancet Respir Med*, 46- 47.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353251/> (17. rujan 2022.)
33. Moschonas I.C., Goudevenos J.A (2015): Tselepis AD. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives . *International Journal of Cardiology*. *Int J Cardiol*, 9–18.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777282/> (17. rujan 2022.)
34. Moschonas I.C., Tselepis A.D. (2021): SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Nature Publishing Group, 1. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7810105/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347810105/) (20. rujan 2022.)
35. Prejac J. (2020): Onkološki bolesnik u vrijeme pandemije Covid-19. *Medicus*, 29(2), 249-253.
36. Huang I., Lim M.A., Pranata R. (2020): Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta\_regression. *Diabetes Metab Syndr.*, 14, 395-403.
37. Singh A.K., Gupta R. i sur. (2020): Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.*, 14, 303-310.

38. Rahelić D., Matić T., Skelin M. i sur. (2020): Smjernice za osobe sa šećernom bolešću i zdravstvene djelatnike koji skrbe o oboljelima od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj u vrijeme COVID-19 pandemije Radne skupine Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn*, 142, 85–88.
39. Apicella M., Campopiano M.C. i sur.: COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8, 782-792.
40. Pal R. i Bhansali A. (2020): COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*, 162, 108132.
41. Tousoulis D. (2020): Diabetes mellitus: lessons from the COVID-19 pandemic. *Hellenic J Cardiol*, 6, 1-2.
42. Ropac D. Stašević I. i Rafaj G. (2020): Neki epidemiološki pokazatelji u pandemiji COVID-19 u Republici Hrvatskoj tijekom 2020. godine. *Acta Med Croatica*, 74(2), 299-305.
43. Gallo Marin B., Aghagoli G., Lavine K. i sur. (2021): Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*, 31(1), 1-10.
44. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2022): COVID-19 - izvješće HZJZ-a. Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Aktualnosti/ COVID-19 -izvješće HZJZ-a.  
Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/> (06. studeni 2022.)
45. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A. i sur. (2020): COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*, 13(12), 1833-1839.
46. Cipin I., Mustac D., Medimurec P. (2021): Impact of COVID-19 on mortality in Croatia. *59:1*, 16.
47. Karlinsky A. i Kobak D. (2021): The World Mortality Dataset: Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic. *MedRxiv*.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250604> (06.studeni 2022.)
48. R. Pezer ( 2022): Dobno razlučene stope viška mortaliteta tijekom epidemije COVID-19 . *Osvrti., Kem. Ind*, 71 (1-2), 106–117.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2021): Utrošena milijunta doza cjepiva. Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Aktualnosti/Utrošena milijunta doza cjepiva.  
Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/utrosena-milijunta-doza-cjepiva> (06.studeni 2022.)

50. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2020): Počelo cijepljenje protiv koronavirusa. Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Aktualnosti/Počelo cijepljenje protiv koronavirusa.

Dostupno:<https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/pocelo-cijepljenje-protiv-koronavirusa/>  
(06.studeni 2022.)

51.Tulimilli S.V., Dallavalasa S., Basavaraju C.G. i sur. (2022): Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Vaccine Effectiveness. *Vaccines* (Basel), 19, 10:175

52. Hrvatski zavod za javno zdravstvo(2022): Preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 Dostupno:<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Privremene-preporuke-za-cijepljenje-protiv-bolesti-COVID-19-ver-10.pdf> (14.12.2022.)

## 8. POPIS PRILOGA

### **Popis slika:**

Slika 1. Slikovit prikaz SARS-CoV-2 virusa

Slika 2. Broj aktivnih slučajeva za 16.06.2022

### **Popis tablica:**

Tablica 1. 15 zemalja s najvišim brojem zabilježenih smrtnih slučajeva

Tablica 2. Prikaz statističke razlike ženske populacije

Tablica 3. Prikaz statističke razlike muške populacije

Tablica 4. Stanja povezana s COVID-19

### **Popis grafikona:**

Graf 1. Ukupan broj umrlih

Graf 2. Spolna struktura

Graf 3. Dobna struktura

Graf 4. Godina u kojoj su umrli od COVID-19