LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Lektor za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Naslovnica
KONTRAST

Tehnički urednik
Josip Vlahović

Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa – ulica Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica
Alen Babacanli

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR
Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR
Jurgen Deckert (Wüzburg) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich) – **Michael Fuchsjäger** (Graz) – **Primož Gradišek** (Ljubljana) – **Andrej Grajn** (Zgornja Ložnica) – **Emir Q. Haxhija** (Graz) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas) – **Jamin Kashwa** (London) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda) – **Semir Vranic** (Doha)

Naklada
7850 primjeraka

Zagreb 2020.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U Liječničkom vjesniku objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD
Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD
Jurgen Deckert (Wüzburg) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich) – Michael Fuchsjäger (Graz) – Primož Gradišek (Ljubljana) – Andrej Grajn (Zgornja Ložnica) – Emir Q. Haxhija (Graz) – Tomas Jovaisa (Kaunas) – Jamin Kashwa (London) – Živko Steven Pavletić (Bethesda) – Semir Vranic (Doha)

Edition
7850 copies

Zagreb 2020

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal Liječnički Vjesnik in 1877. Liječnički Vjesnik is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal Liječnički Vjesnik. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, Liječnički Vjesnik has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal Liječnički vjesnik for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

UVODNIK / *EDITORIAL* . . . 49
Željko Krznarić, Branimir Anić

PREGLEDI / *REVIEWS*

Adriana Vince
COVID-19, pet mjeseci kasnije
COVID-19, five months later . . . 55

Mario Blekić, Blaženka Miškić, Blaženka Kljaić Bukvić
COVID–19 i djeca
COVID-19 and children . . . 64

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Rocco Barazzoni, Stephan C. Bischoff, Joao Breda, Kremlin Wickramasinghe, Željko Krznarić, Dorit Nitzan, Matthias Pirlich, Pierre Singer, uz podršku ESPEN-ovog vijeća
ESPEN-ovo stručno mišljenje i praktične smjernice
za nutritivnu potporu bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2
ESPEN expert statements and practical guidance
for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection . . . 75

Dario Rahelić, Tomas Matić, Marko Skelin, Sanja Klobučar Majanović, Miro Bakula, Marin Deškin, Igor Bjelinski, Dubravka Jurišić Eržen, Mladen Krnić, Tina Tičinović Kurir, Maja Radman, Blaženka Miškić, Milan Vrkljan, Silvija Canecki Varžić
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
Recommendations of the Working group of the Croatian Society for Diabetes and Metabolic Disorders of the Croatian Medical Association for people with diabetes and healthcare professionals in the Republic of Croatia during COVID-19 pandemic . . . 85

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Jasminka Peršec, Andrej Šribar
Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID-19
Specific aspects of respiratory support in COVID-19 patients . . . 89

PREGLED / *REVIEW*

Neva Coce, Silvana Giljanović Jacmenović, Luka Filipović-Grčić, Ivana Kuhtić
Kompjutorizirana tomografija plućnih komplikacija izvanbolničke pneumonije
Computed tomography of pulmonary complications of community-acquired pneumonia . . . 93

PRETISAK / *REPRINT*

Mavro Gross
K evropskoj epidemiji 1918.
On European epidemic 1918 . . . 97

Stella Fatović-Ferenčić, Snježana Šain
Španjolska gripa kao uzrok smrti u gradu Zagrebu 1918. godine
Spanish influenza as the cause of death in the city of Zagreb in 1918 . . . 104

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Martin Kuhar, Stella Fatović-Ferenčić
Pobjede i porazi: borbe s pandemijama virusnih bolesti tijekom posljednjih stotinu godina
Victories and defeats: battles with pandemics caused by viruses during the last one hundred years . . . 107

PISMA UREDNIKU / *LETTERS TO THE EDITOR*

Dražen Pulanić
Tromboprofilaksa i koagulopatija u COVID-19 – aktualna saznanja
Thromboprophylaxis and coagulopathy in COVID-19 – current knowledge . . . 114

Jasminka Peršec, Andrej Šribar
Organizacijski aspekti jedinice intenzivne medicine
u Primarnom respiracijsko-intenzivističkom centru Kliničke bolnice Dubrava
Organizational aspects of intensive care medicine unit
in Primary respiratory – intensivist center in University hospital Dubrava . . . 116

ISPRAVAK / *ERRATUM* . . . 115

VIJESTI / *NEWS* . . . 92

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa Liječnički vjesnik smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr
1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).
Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.
Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.
Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):
1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).
Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.
Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнички odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlasite procjene problema, materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author. Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Uvodnik | Leading article

CC BY NC ND

Poštovane kolegice i kolege,

ima trenutaka na lenti vremena koji su ispunjeni neočekivanim izazovima, mijenjaju svekoliki pogled na našu svakodnevnicu i trajanje, a ostavljaju trag dubok poput bolnog ožiljka. Pandemija COVID-19 i potres upravo su takav usud.

Hrvatski liječnički zbor i *Liječnički vjesnik* kroničari su hrvatskog liječništva, a u situaciji pandemije COVID-19 te nedavnog potresa u glavnom nam gradu Zagrebu hrvatsko je liječništvo još jednom iznašlo snage pokazati upotencijal struke i djelovanja. Kontinuirani razvoj *Liječničkog vjesnika* u protekle 143 godine jezgra je razvoja medicinske znanosti i vještina u domovini i svijetu.

Na poziv HLZ-a brojna su stručna društva kao i pojedine kolegice i kolege našli dovoljno snage da proizvedu više od šezdeset radova, u prvom redu usmjerenih djelovanju u situacijama novih izazova pandemije COVID-19. Svi su radovi dostupni na poveznici: https://www.hlz.hr/category/covid-19/.

Objavljivanjem preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesti COVID-19 stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora ispunjavaju svoju temeljnu zadaću te izravno utječu na boljitak struke i svih onih potrebitih naših vještina i znanja.

Uredništvo *Liječničkog vjesnika* odlučilo je u dvobroju 3-4/2020. objaviti dio radova pisanih po pozivu te neke od uradaka stručnih društava kao i dio arhivske građe aktualne u ovom trenutku. Osobita pozornost posvećena je povijesnoj paraleli sa španjolskom gripom i njenim prikazima u ranijim brijevima *Liječničkog vjesnika*. Neke tada napisane tvrdnje vrijede i danas – osobito ona o manjku potrebnog znanja za svladavanje ugroze.

Liječnički vjesnik popratio je 1881. godine i stradanja zdravstvenih ustanova u Zagrebu i okolici nakon Velikog potresa 1880. godine. Danas imamo osjećaj ne samo ponavljanja povijesti, već i gustoće povijesnog trenutka u kojem živimo.

U ovogodišnjem potresu stradali su prostori Središnjice HLZ-a u Šubićevoj ulici 9 u Zagrebu. Veći je dio nastalih šteta saniran, dio je u postupku sanacije, a Velika dvorana ostaje nam kao izazov, ali smo sigurni da će obnova započeti tijekom lipnja ove godine.

Neprijeporno je da se sva aktivnost i doprinos stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora u proteklih nekoliko mjeseci ne može obuhvatiti u jednom dvobroju *Liječničkog vjesnika*, ali Vam, dragi naši čitatelji, nastojimo pokazati djelić duha i entuzijazma naših članova, učitelja novih znanja.

U uvodu nailazimo na dva pregledna rada koja s osobitom pozornošću promišljaju COVID-19 kao novu bolest. Nastavljamo s prikazom samo malog dijela domaćih i međunarodnih smjernica u liječenju specifičnih stanja i kliničkih situacija poput šećerne bolesti u situaciji infekcije virusom SARS CoV-2. U prikazu metoda osobita pozornost posvećena je respiratornoj potpori te radiološkoj dijagnostici.

U nastavku slijedi pretisak članaka iz 1919. i 1991. godine, a potom povijesni pregled virusnih epidemija na našim prostorima u posljednjih stotinu godina.

Broj zatvaraju dva pisma uredniku koja donose vrijedne informacije o organizacijskim prilagodbama u doba epidemije te provedenim preventivnim postupcima.

Za kraj crtica iz povijesti HLZ-a i *Liječničkog vjesnika*:

„Sbor, u koji se domaći liečnici iza mnogih pokusa na pokon sabraše, započeo je svoj rad god. 1874., koji evo i na dalje nastavlja, kazuje Liečnički viesnik, u Zagrebu mjeseca siječnja 1877. godine.“

S osobitim poštovanjem,

Branimir Anić
Glavni urednik *Liječničkog vjesnika*

Željko Krznarić
Predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora

STRUČNO DRUŠTVO	SMJERNICE
HD ZA GINEKOLOŠKU ONKOLOGIJU	Preporuke za liječenje bolesnica s ginekološkim malignim tumorima tijekom pandemije COVID-19
HD ZA REGIONALNU ANESTEZIJU I ANALGEZIJU	Recommendations on Chronic Pain Practice during the COVID-19 Pandemic A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA) (PRIJEVOD)
HD ZA ŠTITNJAČU	Bolesti štitnjače i koronavirus (COVID-19)
HD ZA MENTALNO ZDRAVLJE DJECE I ADOLESCENATA	COVID-19: preporuke Hrvatskog društva za zaštitu mentalnog zdravlja djece i adolescenata, Hrvatskoga liječničkog zbora
HD ZA PEDIJATRIJSKU NEFROLOGIJU	COVID-19 in the Pediatric Population (PREUZETO OD Dr. Alex Cvetkovic Muntañola)
HD ZA NEFROLOGIJU DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU	Preporuka rada u dijaliznim centrima tijekom COVID-19 infekcije
HD ZA NEFROLOGIJU DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU	Preporuka za bolesnike na peritonejskoj dijalizi tijekom COVID-19 pandemije
HD ZA NEFROLOGIJU DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU	Preporuke HDNDT-a za bubrežnu presadbu i bolesnike s bubrežnim presatkom i za simultanu presadbu gušterače i bubrega i bolesnike s presađenom gušteračom i bubregom u vezi s pandemijom COVID-19
HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU I HRVATSKO PSIHIJATRIJSKO DRUŠTVO	Preporuke Hrvatskoga psihijatrijskog društva za psihofarmakološko liječenje psihijatrijskih stanja tijekom epidemije koronavirusom
HD ZA AFEKTIVNE POREMEĆAJE I HRVATSKO PSIHIJATRIJSKO DRUŠTVO	Preporuke Hrvatskoga psihijatrijskog društva za organizaciju psihijatrijske skrbi i psihijatrijske intevrencije tijekom epidemije koronavirusom
HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU	Zaštita dobrobiti zdravstvenih radnika za vrijeme epidemije COVID-19 i drugih zaraznih bolesti
HRVATSKO PULMOLOŠKO DRUŠTVO I HRVATSKO TORAKALNO DRUŠTVO	Što savjetovati bolesnicima s kroničnim bolestima pluća za vrijeme epidemije COVID-19
HD ZA INTENZIVNU MEDICINU	Smjernice za akutnu respiratornu potporu i mehaničku ventilaciju bolesnika oboljelih od COVID-19 infekcije s razvojem sindroma akutnog respiracijskog distresa

STRUČNO DRUŠTVO	SMJERNICE
HD ZA NUKLEARNU MEDICINU	COVID-19 pandemija: smjernice za odjele nuklearne medicine
HD ZA PRECIZNU (PERSONALIZIRANU) MEDICINU	COVID-19: preporuke hrvatskog društva za preciznu (personaliziranu) medicinu
HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU	Kako se nositi sa anksioznošću i stresom za vrijeme epidemije COVID-19
HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU	Epidemija koronavirusa (SARS-CoV-2) i duševno zdravlje – upute za samopomoć
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Preporuke za onkološku skrb u uvjetima pandemije COVID-19 prema tumorskim sijelima
ESPEN I HD ZA KLINIČKU PREHRANU	ESPEN-ovo ekspertno mišljenje i praktične smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOŠKU ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU REPRODUKCIJU I HRVATSKO DRUŠTVO KLINIČKIH EMBRIOLOGA	Preporuke Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju i preporuke Hrvatskog društva kliničkih embriologa Za ponovnu uspostavu djelatnosti medicinski pomognute oplodnje zbog povoljne epidemiološke situacije u vrijeme COVID-19 pandemije
HD ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU	Preporuke za bolesnike s alergijskim bolestima i imunodeficijencijama u vrijeme epidemije novim korona virusom (SARS-CoV-2)
HD ZA ESTETSKU MEDICINU	Smjernice za medicinska postupanja u zdravstvenim ustanovama koje se bave estetskom antiaging medicinom
HD ZA HIPERTENZIJU	Izjava Europskog društva za hipertenziju (ESH) o hipertenziji, blokatorima renin angiotenzinskog sustava i COVID-19
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA RADNA SKUPINA ZA ARTERIJSKU HIPERTENZIJU HRVATSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTV	Mišljenje o liječenju bolesnika lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav i povećanog rizika infekcije COVID 19 (korona) virusom
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju za pružanju onkološke zdravstvene zaštite u uvjetima pandemije COVID-19
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Što oboljeli od raka trebaju znati o infekciji COVID-19?
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ULTRAZVUK U GINEKOLOGIJI I PERINATOLOGIJI	Preporuke za ultrazvučno praćenje trudnica i ginekoloških pacijentica za vrijeme pandemije COVID-19
HRVATSKO ORTOPEDSKO DRUŠTVO	Preporuke za organizaciju dijagnostičkih i terapeutskih intervencija kod muskuloskeletnih poremećaja za vrijeme trajanja pandemije virusom COVID-19 – Hrvatsko ortopedsko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO	Preporuke Hrvatskoga reumatološkog društva liječnicima u postupanju s oboljelima od upalnih reumatskih bolesti tijekom epidemije COVID19
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ENDOMETRIOZU	Preporuke za pristup pacijenticama s endometriozom tijekom COVID-19 pandemije
HD ZA HUMANU GENETIKU	COVID-19; preporuke Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskoga liječničkog zbora
HRVATSKO STOMATOLOŠKO DRUŠTVO	Mišljenje Hrvatskog stomatološkog društva/HLZ-a o postupanju s pacijentima u ordinaciji dentalne medicine tijekom pandemije COVID-19
HRVATSKO TRAUMATOLOŠKO DRUŠTVO	Mišljenje Hrvatskoga traumatološkog društva o postupanju s ozlijeđenim bolesnicima tijekom pandemije COVID 19

STRUČNO DRUŠTVO	SMJERNICE
HD ZA UPALNE BOLESTI CRIJEVA	Mišljenje o liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom razdoblja epidemije COVID-19 (korona) virusom
HD ZA INFEKTIVNE BOLESTI	Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19
HEPATOLOŠKA SEKCIJA HRVATSKOG GASTROENTEROLOŠKOG DRUŠTVA	Kliničke upute o liječenju bolesnika s kroničnim bolestima jetre i bolesnika nakon tranplantacije jetre tijekom razdoblja epidemije COVID-19
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Preporuke za onkološku skrb u uvjetima pandemije COVID-19 prema tumorskim sijelima
HD ZA OVISNOSTI	Moguće posljedice koronavirusa na ovisnike o drogama
ŽELJKO PLAZONIĆ	COVID-19 – srce u središtu
HD ZA KLINIČKU MIKROBIOLOGIJU I HD ZA INFEKTIVNE BOLESTI	Laboratorijska dijagnostika bolesti COVID-19
HD ZA HEMATOLOGIJU	Liječenje hematoloških bolesnika u uvjetima COVID-19 epidemije
HRVATSKO PARODONTOLOŠKO DRUŠTVO	Smjernice Hrvatskoga parodontološkog društva kod trijaže i postupaka za vrijeme pandemije COVID-19
HD ZA SHIZOFRENIJU	Mišljenje o liječenju bolesnika sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima tijekom razdoblja pandemije COVID-19 virusom
HD ZA MENTALNO ZDRAVLJE DJECE I ADOLESCENATA I HD ZA DJEČJU I ADOLESCENTNU PSIHIJATRIJU I PSIHOTERAPIJU	Preporuke Hrvatskog društva za zaštitu mentalnog zdravlja djece i adolescenata, te HD za dječju i adolescentnu psihijatriju i psihoterapiju, Hrvatskoga liječničkog zbora
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ŠKOLSKU I SVEUČILIŠNU MEDICINU	Očuvanje zdravlja školske djece i mladih tijekom epidemije COVID-19
HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU I HRVATSKO PSIHIJATRIJSKO DRUŠTVO	Preporuke Hrvatskoga psihijatrijskog društva za opće i specifične mjere smanjenja unosa i zaraze koronavirusom u okvirima psihijatrijskih jedinica općih bolnica i psihijatrijskih bolnica
HRVATSKO DRUŠTVO ZA DERMATOLOŠKU ONKOLOGIJU	Preporuke za postupanje s bolesnicima s melanomom kože za vrijeme trajanja epidemije COVID-19
HRVATSKO DRUŠTVO ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU, Klinika za psihijatriju Vrapče, Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode, Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“, Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Program za očuvanja mentalnog zdravlja borbom protiv negativnih utjecaja tjeskobe i stresa
HD ZA AUDIOLOGIJU I FONIJATRIJU	Organizacija rada audiološke ambulante u mjerama ublažavanja COVID-19 pandemije
HD ZA AUDIOLOGIJU I FONIJATRIJU	Organizacija rada fonijatrijske ambulante u mjerama ublažavanja COVID-19 pandemije
Klinika za psihijatriju Vrapče Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Recite stop uznemirujućim mislima
HD ZA DJEČJU NEUROLOGIJU	Postupanje i preporuke za neuropedijatrijske bolesnike u tijeku pandemije COVID-19 uzrokovane SARS-CoV-2
HRVATSKO KIRURŠKO DRUŠTVO	Preporuke Američkoga kirurškog društva i smjernice za trijažu i provođenje elektivnih kirurških zahvata u tijeku trajanja pandemije COVID-19 virusa

STRUČNO DRUŠTVO	SMJERNICE
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ENDOSKOPSKU KIRURGIJU i HRVATSKO DRUŠTVO ZA DIGESTIVNU KIRURGIJU	Postupak s COVID-19 bolesnicima u abdominalnoj i laparoskopskoj kirurgiji
HD ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU	Preporuke HDGE za postupak kod ginekoloških endoskopskih postupaka u vrijeme pandemije COVID-19
HD ZA KLINIČKU CITOLOGIJU	Preporuke postupanja u djelatnosti kliničke citologije za vrijeme trajanja epidemije COVID-19
HRVATSKO DRUŠTVO ZA KARDIORESPIRATORNU FIZIOTERAPIJU I NIV, HZF HRVATSKO TORAKALNO DRUŠTVO HRVATSKO PULMOLOŠKO DRUŠTVO, HLZ SPECIJALNA BOLNICA ZA PLUĆNE BOLESTI, ROCKEFELLEROVA 3, ZAGREB KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI JORDANOVAC, ZAGREB	Preporuke za fizioterapijske intervencije u bolesnika s infekcijom dišnog sustava virusom SARS-COV-2
HD ZA MEDICINU RADA	Preporuke za očuvanje zdravlja radne populacije u razdoblju pandemije COVID-19
Klinika za psihijatriju Vrapče Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Glazba za opuštanje u prevenciji negativnog utjecaja stresa te u kontroli tjeskobe i poboljšanju spavanja
HRVATSKO SOMNOLOŠKO DRUŠTVO – DRUŠTVO ZA MEDICINU SPAVANJA	Preporuke za postupanje s pacijentima u Centrima i Laboratorijima za medicinu spavanja za vrijeme pandemije COVID-19
HD ZA TRANSFUZIJSKU MEDICINU	Preporuke Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu tijekom pandemije virusa SARS-CoV-2
KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU VRAPČE HD ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU	Psihološki i psihosocijalni aspekti epidemije COVID-19
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HITNU I INTERNISTIČKU INTENZIVNU MEDICINU	Postupak zdravstvenog osoblja u slučaju postavljene sumnje/potvrde koronavirusne infekcije (COVID-19)
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Preporuke za onkološku skrb u uvjetima pandemije COVID-19 prema tumorskim sijelima
HRVATSKO ONKOLOŠKO DRUŠTVO	Preporuke Hrvatskoga onkološkog društva o organizaciji onkološke službe, onkološkom liječenju i praćenju tijekom pandemije virusom COVID-19
HD ZA ORALNU KIRURGIJU	Preporuke postupanja u djelatnosti oralne kirurgije za vrijeme trajanja epidemije COVID – 19
HD ZA HIPERBARIČNU MEDICINU	Smjernice Hrvatskog društva za hiperbaričnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora o provođenju HBOT tijekom trajanja koronavirusne bolesti (COVID-19)
HD ZA LABORATORIJSKU MEDICINU	Sažetak postupnika za uzimanje i pripremu uzoraka pri laboratorijskoj dijagnostici COVID-19.
HRVATSKO DRUŠTVO ZA PATOLOGIJU I SUDSKU MEDICINU	Smjernice o postupanju u djelatnosti za patologiju tijekom trajanja pandemije uzrokovane s COVID-19
Klinika za psihijatriju Vrapče Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Protektivno i rizično suočavanje sa stresom Prepoznajmo i izaberimo učinkovito ponašanje u borbi protiv negativnih posljedica stres

STRUČNO DRUŠTVO	SMJERNICE
HD ZA ENDOKRINOLOŠKU ONKOLOGIJU	Tumori hipofize, neuroendokrini tumori i koronavirus (COVID-19)
Klinika za psihijatriju Vrapče Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Progresivna mišićna relaksacija
Klinika za psihijatriju Vrapče Referentni centar Ministarstva zdravstva za psihosocijalne metode Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora Služba za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti NZJZ „Dr. Andrija Štampar“ Hrvatski zavod za javno zdravstvo	Vježbe disanja za samokontrolu tjeskobe i stresa
HD ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU	Preporuke za onkološku skrb u uvjetima pandemije COVID-19 prema tumorskim sijelima

Liječ Vjesn 2020;142:55–63
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-11

Pregled | Review

COVID-19, pet mjeseci kasnije

COVID-19, five months later

Adriana Vince[1,2]✉

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, epidemiologija, prevencija, smrtnost;
BETAKORONAVIRUS – genetika, patogenost;
PROTUVIRUSNI LIJEKOVI – terapijska uporaba;
SINDROM AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRESA – dijagnoza, virologija;
ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM;
S GLIKOPROTEIN KORONAVIRUSA;
VIRUSNA CJEPIVA; PANDEMIJA

SAŽETAK. Novi koronavirus, službeno nazvan SARS-CoV-2, koji uzrokuje novu infektivnu bolest COVID-19 (Coronavirus infectious disease 2019), pokorio je od prosinca 2019. do svibnja 2020. cijeli svijet uzrokujući pandemiju u kojoj je do sredine svibnja 2020. oboljelo više od 4,7 milijuna ljudi, a umrlo 316.000.[1] Pandemija je nakon Kine snažno zahvatila Europu, a nakon toga Ameriku koja ima kontinuirani porast broja slučajeva od početka travnja s dnevnim prirastom od 25.000 novooboljelih tijekom svibnja, što čini Sjedinjene Američke Države najpogođenijom zemljom koja do sada bilježi 30% svih potvrđenih slučajeva COVID-a. Nezaposlenost u svijetu raste, a Međunarodni monetarni fond proglasio je ovu krizu najvećom od vremena depresije u tridesetim godinama 20. stoljeća. Ovakva situacija prisilila je brojne zemlje da zatvore granice i primijene različito stroge epidemiološke preventivne mjere. Većina zemalja primijenila je kroz nekoliko tjedana potpuno „zatvaranje" uz zabranu kretanja, okupljanja, rad od kuće, zatvaranje vrtića, škola, fakulteta, javnih prostora, parkova, uslužnih djelatnosti, gradskog i međugradskog prometa. Međunarodni zračni promet je minimaliziran, milijuni ljudi ostali su bez posla, svjetska ekonomija je naglo usporena s nejasnom perspektivom oporavka. Ipak, mnogo je još nepoznanica o virusu za koji znanstvenici smatraju da se prvi put pojavio među ljudima u studenom 2019. godine. U preglednom članku istaknute su dosadašnje spoznaje o epidemiološkim, patogenetskim i kliničkim značajkama virusa i bolesti koju uzrokuje, s osvrtom na liječenje, cjepivo i perspektivu pandemije.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – diagnosis, epidemiology, mortality, prevention and control;
BETACORONAVIRUS – genetics, pathogenicity;
ANTIVIRAL AGENTS – therapeutic use;
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ADULT – diagnosis, virology; PEPTIDYL – DIPEPTIDASE A;
SPIKE GLYCOPROTEIN, CORONAVIRUS;
VIRAL VACCINES; PANDEMICS

SUMMARY. A new coronavirus, officially named SARS-CoV-2, that causes a new infectious disease COVID-19, emerged at the end of 2019 and conquered the whole world by devastating pandemics that by the middle of May 2020 infected 4.5 million people and caused 350,000 deaths. After originating in China at the end of last December, the virus strongly hit Europe and afterwards the United States of America, which still records the daily growth of 25,000 new cases and makes the USA hardest hit country with 30% of all world cases. The unemployment rates are growing in many affected countries and the International Monetary Fund has declared this pandemic the worst crisis since the depression at the beginning of the 20th century. The pandemic has pushed numerous countries to intervene with strict epidemiologic preventive measures, introducing the infamous lockdown by closing traffic, schools, restaurants, any kind of public gatherings, urging people to stay at home and keep the social distance for weeks. International and national air traffic has been minimalized, millions of people have lost their jobs, the world economy is continuously shrinking with slight chances for rapid recovery. There are still many unknowns about the virus that scientists think first emerged in November 2019. This article reviews the current knowledge about epidemiologic, pathogenetic and clinical patterns of COVID-19, including perspective on therapy, vaccine and future pandemic development.

Nova bolest, nazvana od Svjetske zdravstvene organizacije COVID-19, krenula je iz grada Wuhana u kineskoj provinciji Hubei u prosincu 2019., kada su kineske zdravstvene vlasti prijavile veći broj oboljelih s akutnim respiratornim sindromom nepoznatog uzročnika.[1] Početkom siječnja 2020. kineski znanstvenici uspjeli su sekvencirati genom virusa i zaključili da se radi o novom soju koronavirusa do tada nezamijećenom u ljudi. Genom novog virusa 96-postotno je identičan otprije poznatom koronavirusu u šišmiša RaTG13, a 79,5% sličnosti ima s virusom SARS-a. Nakon filogenetske analize svrstan je u *subgenus Sarbecovirus* u rodu *Betacoronavirus*.[2] Genske sekvence virusa u izolatima prvih pet pacijenata bile su identične, što je dovelo do zaključka da virus nije stigao mutirati te da je recentno prešao sa životinja na ljude. Zbog genske sličnosti smatra se da je prirodni rezervoar novog virusa šišmiš, no još je nepoznat intermedijarni domaćin, vjerojatno jedna od divljih životinja koje se prodaju na kineskim „mokrim" tržnicama. Početni slučajevi bili su epidemiološki vezani uz boravak na wuhanskoj „mokroj" tržnici, no vrlo brzo se

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Adriana Vince, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2355-6573
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-pošta: avince@bfm.hr

Primljeno 19. svibnja 2020., prihvaćeno 20. svibnja 2020.

uvidjelo da je moguć i interhumani prijenos, a daljnji tijek događaja je nažalost pokazao da se virus vrlo brzo širi s čovjeka na čovjeka te je reprodukcijski broj R0 iznosio >2, što je omogućilo brzi prirast novozaraženih.[3] Nove znanstvene i epidemiološke činjenice o virusu pristižu neprekidno, a kako je cijeli svijet povezan suvremenim komunikacijskim tehnologijama, znanstvenici i kliničari stalno su suočeni s novim činjenicama koje slažu u nezavršenu priču o novom virusu punom proturječnosti. Kao najvažnije metode u kontroli virusa pokazale su se nacionalne strategije testiranja i pridržavanje mjera „socijalnog distanciranja".

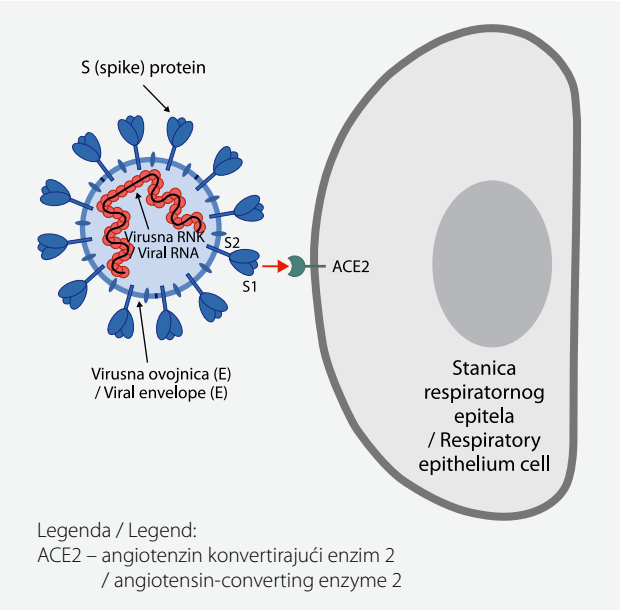
Etiologija

Koronavirusi su velika porodica RNK virusa, česta u sisavaca i ptica. Virusni genom čini velika jednolančana, pozitivna molekula RNK koja sadrži oko 30.000 nukleotidnih sekvenci. Kod prepisivanja RNK moguće su brojne pogreške koje dovode do mutacija u određenom soju virusa. Virus ima lipidnu ovojnicu iz koje izlaze proteinski izdanci (spike S) zbog kojih oblikom nalikuje na krunu. Posjeduje 4 glavna strukturna proteina: površinski šiljak protein (S), mali protein ovojnice (E), matriks protein (M) i nukleokapsidni (N) protein.

Koronavirusi mogu zaraziti različite životinjske vrste i uzrokuju respiratorne i gastrointestinalne infekcije goveda, svinja, peradi, mačaka, miševa i drugih. Humani koronavirusi uzrokuju najčešće sindrom obične prehlade. Do sada je poznato nekoliko primarno ljudskih koronavirusa: 229E *(alphacoronavirus)*, HKU1 *(betacoronavirus)*, NL63 *(alphacoronavirus)*, OC43 *(betacoronavirus)*.

MERS, SARS i COVID-19

Zahvaljujući brojnim mutacijama i rekombinacijama molekule RNK životinjski koronavirusi mogu steći sposobnost vezanja za ljudske stanične receptore, što onda rezultira epidemijama teških respiratornih infekcija u ljudi kao što su bili SARS (engl. *severe acute respiratory syndrome*) 2003. godine, kada je virus SARS-CoV prešao s cibetka mačaka (engl. *civet cat*) u Kini, i MERS (engl. *Middle East respiratory syndrome*) 2012. godine kada je virus MERS-CoV prešao s deva na čovjeka u Saudijskoj Arabiji. U objema epidemijama virus se nakon primarnog prijenosa sa životinja prenosio i s čovjeka na čovjeka, uglavnom u bliskom kontaktu unutar bolnica ili unutar obitelji. Tijekom epidemije SARS-a zabilježeno je ukupno 8.098 slučajeva u svijetu, a umrle su 774 oboljele osobe, dok je u populaciji starijih od 65 godina smrtnost iznosila 65%. Od 2004. godine u svijetu nije zabilježen više niti jedan slučaj, dakle virus je iščeznuo, no ne treba zanemariti činjenicu da je tada Kina ipak bila slabije prometno povezana s ostatkom svijeta.



Slika 1. Shematski prikaz vezivanja SARS-Cov-2 virusa na ACE2 receptor na membrani stanice respiratornog epitela

Figure 1. Schematic presentation of SARS-CoV-2 binding to ACE2 receptor on the cell membrane of respiratory epithelium

MERS se pojavio 2012. godine u Saudijskoj Arabiji i od tada se kontinuirano bilježe novi slučajevi bolesti u zemljama Bliskog Istoka. Najveći broj slučajeva izvan arapskih zemalja zabilježen je u Koreji 2015., a bio je vezan uz putovanje u Saudijsku Arabiju. Smrtnost od MERS-a iznosi oko 30% i povezana je uglavnom s kondicioniranim bolesnicima. Interhumani prijenos zabilježen je pri bliskim kućnim ili bolničkim kontaktima s oboljelom osobom. Kao rezervoar infekcije navode se deve, ali precizan put prijenosa na ljude još uvijek nije jasan. Ukupno su do sada zabilježena 2.492 slučaja MERS-a, uz 912 smrtnih ishoda. U usporedbi sa SARS-om i MERS-om COVID-19 ima manju smrtnost, ali veću sposobnost širenja među ljudima. Opća smrtnost od COVID-19 iznosi prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 2–4%, no s obzirom na to da postoji velik broj neregistriranih slučajeva, stvarne stope smrtnosti su vjerojatno niže.

Početni reprodukcijski broj R0 u Kini iznosio je 2,2, što znači da je jedna osoba zarazila minimalno dvije nove i SARS-Cov-2 se brzo proširio po Kini.

U građi SARS-CoV-2 virusa površinski protein S (engl. *spike*) ključan je za infekciju ljudskih stanica i sastoji se od S1 podjedinice koja se veže za receptor na ljudskim stanicama i S2 podjedinice koja omogućuje fuziju sa staničnom membranom i ulazak virusa u stanicu. Receptor za S protein kod SARS-CoV i SARS-CoV-2 je molekula ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim) koji se nalazi u brojnim stanicama

respiratornog trakta, probavnog trakta, koštanoj srži, bubrezima, jetri i endotelnim stanicama. Vezanjem na receptor nastaje kaskada zbivanja koja omogućuju fuziju virusne i stanične membrane.[3,4] Taj membranski protein ima funkciju peptidaze i nakon vezanja sa S1 razgrađuje vezu S1/S2, pri čemu omogućuje fuziju membrana i ulazak virusa u stanicu (slika 1.). Cijeli replikativni ciklus virusa odvija se u citoplazmi stanice, gdje virus dovodi do smrti stanice, odnosno pokazuje citotoksičan učinak. Virus se može kultivirati na brojnim staničnim kulturama humanog i životinjskog podrijetla, od kojih su nehumane bubrežne stanične linije VeroE6 i FRhK4 najviše u upotrebi u istraživačkim BSL-3 laboratorijima.[5]

Postoji velika podudarnost u građi receptorske domene S (engl. *spike*) proteina između SARS virusa i novog koronavirusa, pa je stoga novi koronavirus 11. veljače 2020. Internacionalni komitet za taksonomiju virusa (ICTV) nazvao imenom SARS-CoV-2.[1]

Epidemiologija

Virus se širi kapljičnom infekcijom, poglavito kapljicama sekreta koje zaraženi stvara kihanjem, kašljanjem, govorenjem, smijanjem, šmrcanjem, a moguć je i indirektan prijenos preko neopranih ruku koje su došle u kontakt s kapljicama sekreta. Također se ne može isključiti prijenos putem aerosola koji stvaraju zaražene osobe. Glavni zaključak velike epidemiološke analize Kineskog centra za kontrolu bolesti (CCDC) na 72.314 slučajeva COVID-19, od 30. prosinca do 11. veljače 2020., bio je da je virus izrazito zarazan i da se u 30 dana proširio po cijeloj Kini usprkos poduzetim strogim mjerama prevencije.[6] Danas se zna da asimptomatske osobe mogu prenijeti virus, ali ipak se najveći broj novih infekcija dogodi zadnji dan inkubacije i prvi dan pojave simptoma, kada ljudi nisu još dovoljno „svjesni" svoje bolesti pa slobodno cirkuliraju bez mjera predostrožnosti, a istovremeno imaju velike koncentracije virusa u sekretima gornjih dišnih puteva.

Patogeneza

Virus prvo napada cilijarne stanice respiratornog epitela, uzrokujući upalu sluznice respiratornog epitela. Slijedi lokalna propagacija virusa koji se tada može već otkriti pomoću RT-PCR metode u nazofarinksu, a čovjek postaje zarazan već u ovoj fazi. U slijedećoj fazi virus se spušta u donje dijelove dišnog sustava, nastaje intenzivniji imunološki odgovor, a bolest postaje klinički manifestna. Koncentracije kemokina CXCL10 u toj fazi mogu biti prediktor daljnjeg tijeka.[7] U 80% inficiranih bolest se zaustavlja u ovoj fazi. U oko 20% zaraženih dolazi do razvoja plućnih infiltrata. Virus zahvaća pluća i to pretežno alveolarne stanice tipa II, najčešće u subpleuralnim i perifernim dijelovima pluća. U alveolarnim stanicama tipa II virus se brzo razmnožava i uništava ih te nastaje difuzno alveolarno oštećenje s ljuštenjem pneumocita koje pokazuje citopatski učinak, formiranje multinuklearnih sincicija i stvaranje hijalinih membrana uz obilne fibrinske naslage. Alveolarni upalni infiltrat sastoji se pretežno od limfocita i neutrofila. Takve patohistološke promjene ARDS-a vrlo su nalik onima kod SARS-a.[8,9] Neka istraživanja su pokazala da slab interferonski odgovor u prvoj fazi infekcije praćen pojačanom proupalnom sekrecijom kemokina IL-6, IL-7, gama-interferon, TNF-alfa iz alveolarnih makrofaga, dendritičkih stanica i pneumocita dovodi do razvoja ARDS-a i multiorganskog zatajenja.[10,11,12] U jetri i srcu mogu se također naći infiltrati mononuklearnih stanica.

Stoga se u liječenju bolesnika s pneumonijom nameće princip što ranije primjene učinkovitog antivirusnog lijeka u prvim danima bolesti, dok je u kasnijem tijeku logična primjena imunomodulatornih lijekova.

Klinička slika

Prve važne podatke o kliničkom tijeku objavili su kineski autori u nekoliko opservacijskih retrospektivnih studija o tijeku i ishodu bolesti.

Inkubacija COVID-19 traje od 2 do 14 dana, prosječno 5 dana. COVID-19 pokazuje širok spektar kliničkog tijeka, od asimptomatskih oblika do teških pneumonija, ARDS-a i septičkog šoka.[13,14]

Najčešći simptomi infekcije su povišena temperatura, zimica, grlobolja, šmrcanje, mialgije, suhi kašalj, kratkoća daha, gubitak okusa i mirisa. Povraćanje i proljev javlja se u 5–10% oboljelih. Teži oblik s pneumonijom razvija se u 10–15% oboljelih, dok 5% bolesnika budu kritično bolesni i zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja.

Prema težini bolesti i prisutnosti rizika za razvoj teškog oblika COVID-19 bolesnici se mogu razvrstati u 4 kategorije prema preporukama Nacionalnog instituta za infektivne bolesti „L. Spallanzani" u Rimu[15], uzimajući u obzir MEWS bodovnu skalu (engl. *Modified Early Warning Score* [16]):

1. blaga ili asimptomatska bolest COVID-19;
2. srednje teška stabilna bolest COVID-19 (MEWS <3);
3. teška nestabilna, ali nekritična bolest COVID-19 (MEWS 3-4);
4. teška kritična bolest COVID-19 (MEWS ≥5).

Opća smrtnost u Kini na 44.672 potvrđena slučaja u najvećoj objavljenoj seriji COVID-19 bolesnika iznosila je 2,3%. Smrtnost među inače zdravim osobama iznosila je 0,9%, u starijih od 70 godina iznosi 8%, a u starijih od 80 godina 15%. Smrtnost među muškarcima iznosila je 2,5%, a među ženama 1,7%. Čimbenike rizika za teški COVID-19 uz dob višu od 60 godina

predstavljaju kronična plućna bolest, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, imunodeficijencije i pretilost.[14] Tako je smrtnost u bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetima iznosila 10,5%. Medijan dobi zaraženih u Kini je bio 56 godina, no objavljeni su i sporadični slučajevi u djece. Djeca imaju blažu bolest i manji rizik za tešku kliničku sliku u odnosu na odrasle i čine manje od 2% oboljelih; obično se zaraze od odraslih osoba.

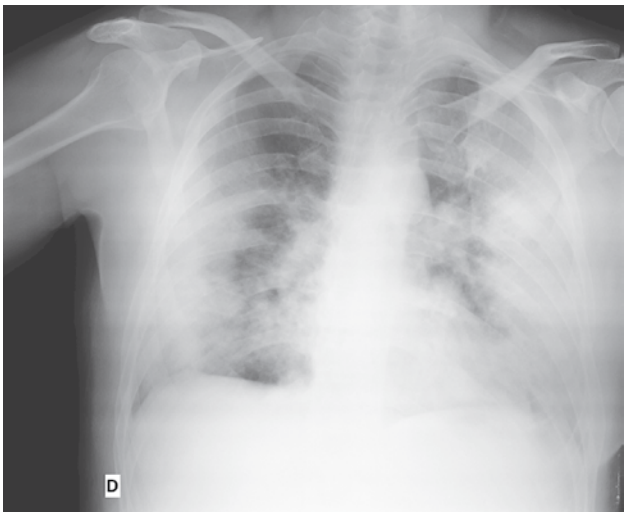
U objavljenim talijanskim opservacijskim studijama[17] prosječna dob oboljelih bila je 63 godine, a najčešći komorbiditet bila je debljina. Smrtnost je bila najveća u osoba starijih od 80 godina i iznosila je 52,5%, u dobnoj skupini od 70 do 79 godina smrtnost je iznosila 35,5%, dok je u mlađih od 50 godina smrtnost bila 0,5%. Početni reprodukcijski broj R0 u Italiji bio je visok i iznosio je oko 3,6. Američka opservacijska studija na 5.700 oboljelih u New Yorku pokazala je da su glavni komorbiditeti bili hipertenzija u 56,6% oboljelih i pretilost u 42% hospitaliziranih, medijan dobi bio je 65 godina, 14% bolesnika zahtijevalo je intenzivno liječenje, a 12% mehaničku ventilaciju, od kojih je 24% umrlo.[18,19] Također je uočeno da tijekom bolesti COVID-19 postoji povećani rizik za nastanak arterijske i venske tromboze zbog upalne aktivacije koagulacije, hipoksije, imobilizacije te se opisuju slučajevi plućne embolije, duboke venske tromboze, cerebrovaskularnih incidenata i infarkta miokarda u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-a, pogotovo među bolesnicima u jedinicama za intenzivno liječenje.[20] Stoga se preporučuje antikoagulantna profilaksa standardnim dozama niskomolekularnog heparina u svih hospitaliziranih bolesnika.[21]

Laboratorijski nalazi

Većina oboljelih ima umjereno povišene vrijednosti CRP-a i normalne ili nešto snižene brojeve leukocita i trombocita te blago povišenje aminotransferaza i LDH. Prediktori težeg kliničkog tijeka i razvoja ARDS-a bili su neutrofilija, limfocitopenija, porast vrijednosti AST-a, ureje, CK-MB, kardijalnog troponina, LDH, CRP, feritin, fibrinogen, d-dimeri i IL-6. Povišene vrijednosti prokalcitonina obično su bile prediktor bakterijske superinfekcije.[22]

Radiološka dijagnostika

Kao prva dijagnostička pretraga koristi se digitalna radiografija, gdje se mogu vidjeti različiti tipovi infiltrata, najčešće obostrano (slika 2.). Ovisno o kliničkoj i radiološkoj slici kliničar postavlja indikaciju za MSCT dijagnostiku.[23] Na MSCT-u toraksa najčešće je vidljivo nekoliko prepoznatljivih uzoraka: uzorak „zrnatog stakla" (engl. *ground glass*), konsolidati, retikularni uzorak, uzorak „ludog poploćenja" (engl. *crazy paving*) i pleuralni izljevi (slika 3.).



Slika 2. Antero-posteriorna (AP) snimka prsnih organa u 47-godišnjeg bolesnika, učinjena petog dana od pojave simptoma (febrilitet do 38,3°C, suhi kašalj i malaksalost). Vidljivi su opsežni, bilateralni, periferni konfluirajući infiltrati.

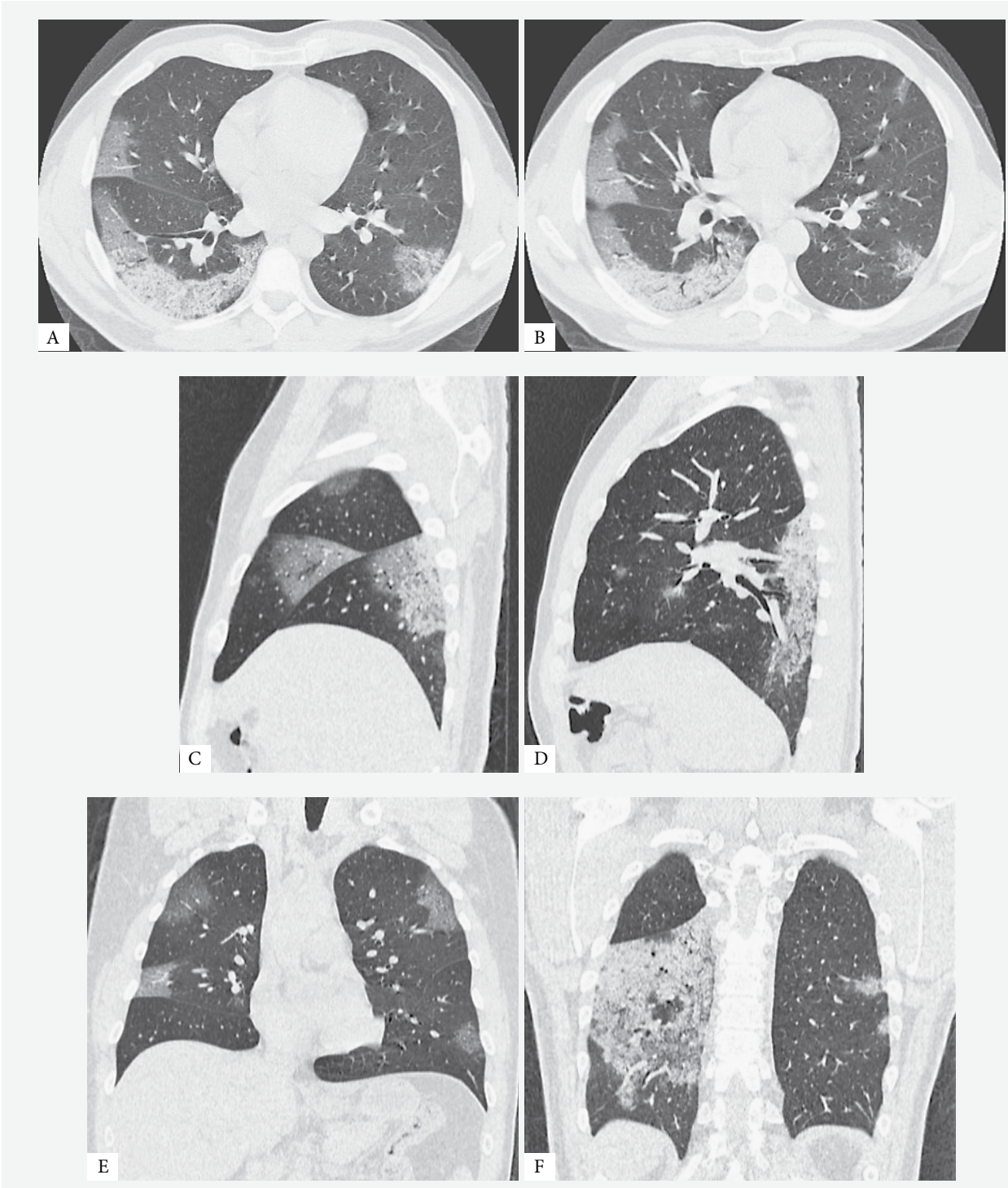
Figure 2. Antero-posterior (AP) chest X-rays performed in a 47-year old male patient, on the fifth day of the onset of symptoms (fever up to 38.3 °C, dry cough and malaise). Extensive, bilateral, peripheral confluent infiltrates are shown.

Etiološka dijagnostika

Direktni dokaz virusa. Akutna infekcija dokazuje se molekularnom detekcijom specifične virusne RNK pomoću RT-PCR testa u obriscima nazofarinksa, ždrijela, sputuma, aspirata traheje, bronhoalveolarnim lavatima. Na tržištu postoji već nekoliko desetaka komercijalnih testova koji omogućuju pouzdanu detekciju pojedinih virusnih gena. Molekularni testovi koriste početnice za dvije različite genske regije virusa: nukleokapsidu (N), ovojnicu (E), S protein (engl. *spike*), RdRp (Rna ovisna reverzna polimeraza), ili ORF1. Najveću osjetljivost imaju RT-PCR u uzorcima bronhoalveolarnog lavata (93%), dok je specifičnost testova visoka i ne pokazuje unakrsnu reaktivnost s ostalim koronavirusima, niti drugim respiratornim virusima. Virusna RNK može se dokazati u obrisku nazofarinksa dan prije početka simptoma, a ostaje detektabilna od 7 do 20 dana od početka simptoma, a opisani su slučajevi detektabilne RNK i preko 6 tjedana, no nema dokaza da se ovdje radi o viabilnom virusu. RNK virusa može se dokazati i u stolici 50% oboljelih, čak i dulje nego u nazofarinksu, no nema dokaza za prijenos infekcije feko-oralnim putem, kao ni putem krvi ili mokraće.[24,25]

Serološki testovi

Još nema pouzdanih podataka kada se razvijaju prva protutijela na virus, koliko dugo perzistiraju, koliku zaštitu pružaju, niti koliko dugo zaštita perzistira. Raz-



Slika 3. Isti bolesnik, sedmog dana od pojave simptoma. Višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *Multislice Computer Tomography* – MSCT) prsnih organa. Slika 3. A i B – aksijalni presjeci; C i D – sagitalne rekonstrukcije te E i F – koronarne rekonstrukcije. Difuzno, obostrano, više periferno, vidljive su multifokalne lezije parenhima. Lezije su kombinacija uzorka „zrnatog stakla" (engl. *ground glass opacities*); „ludog popločenja" (engl. *crazy paving*) i konsolidacija.

Figure 3. Thoracic multislice computer tomography (MSCT) performed in the same patient, on the seventh day after the onset of symptoms. Figure 3. A and B show axial planes ; C and D sagittal reconstructions, and E and F coronal reconstructions. Images revealed diffuse, bilateral, more peripheral multifocal parenchymal lesions. Lesions are a combination of ground glass opacities, crazy paving pattern and consolidation of parenchyma.

vijaju se različiti ELISA testovi za dokaz IgM i IgG protutijela usmjerenih na nukleokapsidne ili receptor-vezujuće proteine te se njihova realna upotrebljivost još procjenjuje u različitim serološkim ispitivanjima. Serološko testiranje ne upotrebljava se za dokazivanje akutne infekcije, eventualno u osoba koje su imale simptome COVID-19, a bile su negativne u testu PCR.[26] Prema većini studija protutijela se javljaju u drugom i trećem tjednu od početka simptoma, a IgM nestaje između petog i sedmog tjedna. Ne zna se štite li protutijela od reinfekcije. Jedna kineska studija pokazala je da svega 30% oboljelih razvije neutralizirajuća protutijela.[27] Usporedba s do sada poznatim humanim koronavirusima koji uzrokuju običnu prehladu ukazuje da je imunost nakon prehlade slaba pa se u istoj godini osoba može ponovo razboljeti. Ipak, pretpostavlja se da će osobe koje su preboljele teži oblik bolesti imati vjerojatno jači imunološki odgovor uz stvaranje dugotrajnije zaštite. Studije seroprevalencije u različitima populacijama mogu pomoći spoznaji koliko je ljudi imalo asimptomatsku infekciju te kolika je razina kolektivne imunosti u pojedinim skupinama ljudi. Za sada te studije pokazuju da je svega 2–5% populacije bilo u kontaktu s virusom.

Liječenje

Učinkovit antivirusni lijek protiv virusa SARS-CoV-2 još ne postoji. Ipak u liječenju su se upotrebljavali različiti odranije poznati lijekovi s drugim terapijskim indikacijama za koje su postojale laboratorijske i kliničke naznake da bi mogli imati antivirusni i imunomodulatorni učinak. Prvi podatci o upotrebi tih lijekova došli su iz Kine, gdje su ih liječnici primjenjivali prema smjernicama Kineske nacionalne zdravstvene komisije (NHC), pouzdajući se u pojedine „in vitro" studije te manje studije lijekova za SARS i MERS.[28,29,30] Zajednički istraživački tim *Shanghai Institute of Materia Medica i Shanghai Tech University* 25. siječnja 2020. objavio je imena 30 supstanci s potencijalnim antivirusnim učinkom u COVID-19: indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatovir, presatovir, abacavir, bortezomib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, deoksirhapontin, polidatin, chalcone, disulfiram, karmofur, shikonin, ebselen, tideglusib, PX- 12, TDZD-8, ciklosporin A i cinanserin.[28] Kineski liječnici liječili su svoje pacijente nekima od ovih lijekova, rezultate liječenja su prikazali u opservacijskim studijama (lopinavir, klorokin, hidroksiklorokin) te su pokrenuli i nekoliko kontroliranih randomiziranih studija.[31,32,33]

No, do danas, iako su brojne kliničke studije u tijeku, nema nedvojbenih dokaza o učinkovitosti lopinavira, klorokina i hidroksiklorokina[34,35], kao ni lijekova s protuupalnim učinkom poput glukokortikoida i tocilizumaba – antagonista IL-6[36,37]. Većina tih lijekova registrirana je u Europi i Americi za neku drugu indikaciju (HIV, malarija, reumatoidni artritis), poznate su njihove nuspojave, no u slučaju primjene u COVID-19 bolesnika potreban je dodatan oprez i bilježenje nuspojava.[38,39] Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje njihovu primjenu samo u okviru međunarodnih ili lokalnih studija te je pokrenula međunarodno „Solidarity" istraživanje u kojem se prijavljuju nacionalne randomizirane studije u hospitaliziranih bolesnika koji po nacionalnim smjernicama dobivaju klorokin, hidroksiklorokin, lopinavir i ritonavir ili lopinavir/ritonavir plus interferon beta ili remdesivir.[40,41]

Ako se kliničari ipak odluče za upotrebu ovih lijekova izvan studija, treba poštovati načela nadziranja primjene neregistriranih lijekova u hitnim situacijama, engl. *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework* (MEURI). Bolesnici ili njihovi skrbnici prije početka primjene lijekova usmjerenih na SARS-CoV-2 trebaju potpisati informirani pristanak.[39,40]

Remdesvir je jedini antivirusni lijek koji je u randomiziranoj kontroliranoj studiji na hospitaliziranim bolesnicima pokazao određene kliničke koristi. Prvobitne interne analize američke studije *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*, sponzorirane od Nacionalnog Instituta za alergije i infektivne bolesti (NIAID), pokazale su da su bolesnici koji su primali remdesvir imali brže ozdravljenje i tendenciju niže smrtnosti od bolesnika koji su dobivali placebo. Stoga je već 1. svibnja 2020. Agencija za hranu i lijekove SAD-a dala odobrenje za hitnu primjenu remdesvira[41], a u tijeku je i evaluacija od strane Europske medicinske agencije. Rezultati kineske multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepe studije s remdesvirom u bolesnika s teškom pneumonijom nisu dokazali učinkovitost remdesvira.[43]

Također su nedavno u časopisu *Lancet* objavljeni rezultati faze 2 otvorene randomizirane studije autora iz Hong Konga koja uspoređuje učinkovitost interferona beta-1b, ribavirina i lopinavira/ritonavira u usporedbi s lopinavir/ritonavir kombinacijom u bolesnika hospitaliziranih u Hong Kongu. Skupina bolesnika koja je liječena kombinacijom triju lijekova imala je značajno kraću prisutnost virusa u uzorcima nazofarinksa, orofarinksa i stolice, kraće trajanje simptoma i hospitalizacije i niže vrijednosti IL-6 u usporedbi s lopinavir/ritonavir skupinom.[44]

Ispituju se i različiti novi oblici antivirusnih lijekova poput inhibitora proteaza, siRNA (engl. *small interphering RNA*) molekula, monoklonskih protutijela na S protein, različiti inhibitori metabolizma virusa poput 2-deoksi-D-glukoze i slično, no većina je još u ranim razvojnim fazama. Mnogo znanstvenika traga za različitim modelima inhibicije virusne replikacije u stanicama.

Sjedinjene Američke Države i EU odobrile su velika financijska sredstva za ubrzavanje znanstvenih istraživanja za pronalazak lijekova i cjepiva.

Razvoj cjepiva

Brojne svjetske biotehnološke kompanije započele su još u siječnju s dizajniranjem modela za cjepivo, budući da su kineski znanstvenici u siječnju objavili kompletan genom virusa koji je dostupan u GenBank bazi. Trenutno je 118 cjepiva u razvoju, a pritom se koriste različiti biotehnološki modeli: inaktivirani virusi, živi atenuirani virus, rekombinantni proteini, DNA cjepiva, mRNA cjepiva, cjepiva s virusnim vektorima i model malih virusnih čestica.[45] Istraživanja cjepiva moraju proći nekoliko obveznih faza; najprije se provode studije na životinjama pa na zdravim dobrovoljcima i tek tada na zdravim ispitanicima. Bitno je da cjepivo bude učinkovito, da nema nuspojava i da stvori odgovarajući titar zaštitnih protutijela. Za sada je najveći napredak pokazalo cjepivo istraživačke grupe s oksfordskog sveučilišta s modelom cjepiva koji kombinira adenovirusni vektor i SARS-CoV-2 S protein. Cjepivo je polučilo povoljan odgovor na *rhesus* majmunima i nastavlja se ispitivanje na zdravim dobrovoljcima.[46] Studija američkog instituta za alergije i infektivne bolesti (NIAID) s eksperimentalnim cjepivom mRNA-1273 koje kodira prefuzijsku stabilnu formu S proteina također je već u fazi primjene na zdravim dobrovoljcima.[47] Uz istraživanje pojedinog cjepiva mora postojati povezanost s biotehnološkom produkcijom kako bi „potencijalno učinkovito" cjepivo moglo biti brzo proizvedeno u dovoljnim količinama čim se odobri njegova primjena. Optimistična su predviđanja da bismo unutar 12 mjeseci mogli imati dostupno cjepivo.

Perspektiva

Broj slučajeva bolesti COVID-19 u svijetu još uvijek je u porastu, glavna žarišta transmisije su trenutno Sjedinjene Američke Države i Rusija. Očito je da se virus brzo širi u mnogoljudnim zemljama koje nisu na vrijeme uvele mjere socijalnog distanciranja, testiranja i izolacije zaraženih osoba i njihovih kontakata. Na primjeru Kine vidimo da je potpuna blokada gradova i ljudi relativno brzo dovela do stišavanja epidemije.

Europa je platila ceh dobre prometne povezanosti s jugoistočnom Azijom pa se virus prvo proširio u sjevernoj Italiji, kojoj je opet trebalo previše vremena da ozbiljno implementira mjere socijalnog distanciranja i izolacije. Manje zemlje poput Hrvatske s razvijenim javnozdravstvenim sustavom i dobrom kliničkom infektološkom službom uspjele su energičnim epidemiološkim mjerama brže zaustaviti širenje virusa.[48] Broj novih slučajeva u Europi sveukupno pada, ali krivulja pada je spora i sinusoidalna zbog povremene pojave novih žarišta.

Ostaju nam dva neodgovorena pitanja: prvo, hoće li virus kada iscrpi sve potencijalne žrtve u prvom krugu nestati, što naravno ovisi o nastavku pridržavanja epidemioloških mjera od kojih je najvažnije socijalno distanciranje i pranje ruku? Drugo: kakvu će imunost imati osobe koje su preboljele COVID-19? Virus brzo mutira kao i većina RNK virusa, ali još ne znamo biološki učinak tih mutacija. Do sada je poznato stotinjak različitih mutacija, tako se npr. mutacija na poziciji 14408 gena za RdRp (Rna polimeraza) uočena u europskim varijantama virusa povezuje s povećanom razinom mutacija u SARS-CoV-2, no potrebno je daljnje praćenje potencijalnog funkcionalnog učinka tog otkrića.[49] Najvažnije bi bile mutacije koje dovode do promjena u strukturi S proteina, čime se može promijeniti afinitet za receptore, ali i smanjiti imunogenost potencijalnih cjepiva.

Filogenetske analize razlikuju tri varijante virusa koje cirkuliraju: originalnu varijantu A koja je prešla od šišmiša, varijantu B koja je najčešća u jugoistočnoj Aziji i varijantu C koja je najčešća u Europi i Americi. Uglavnom, mutacije još nisu proizvele novi soj virusa, pa smatramo da i dalje cirkulira samo jedan soj. Brzina stvaranja novih mutacija u SARS-CoV-2 sporija je nego u virusa gripe. Tiho se nadamo da će te mutacije oslabiti infektivnost i virulentnost virusa te da će on nestati u prirodi, ako ne bude mogao naći novoga raspoloživog domaćina.

Postoje optimistični i pesimistični pogledi na budućnost: nestanak ili brzi povratak virusa.

Glavnu opasnost od novog vala infekcije predstavljat će unos virusa iz zemalja gdje lokalna transmisija nije prestala. Intenzitet novog vala ovisit će o tome koliko su zdravstveni sustav i pučanstvo naučili iz dosadašnjeg iskustva, a virus nam je ipak dao vremena da mnogo naučimo o njegovom ponašanju. A sve spoznaje koje smo stekli ukazuju na to da do daljnjeg moramo provoditi strategiju kontinuiranog testiranja suspektnih slučajeva kao i mjere socijalnog distanciranja, respiratorne higijene i pranja ruku.

Sukob interesa: ne postoji.

Zahvale:

Zahvaljujem dr. sc. Klaudiji Višković, dr. med., pročelnici Zavoda za radiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" na ustupanju radioloških i MSCT snimki te popratnim komentarima.

LITERATURA

1. *WHO.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 119. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200518-covid-19-sitrep-119.pdf?sfvrsn=4bd9de25_4. Pristupljeno: 18. 5. 2020.

2. *Lu R, Zhao X, Li J i sur.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395(10224):565–74.
3. *Walls AC, Park YJ, Tortorici A, Wall A, McGuire AT, Veesler D.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 2020;181:281–92.
4. *Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov DS.* A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. Biochem Biophys Res Commun 2004;314:235–41.
5. *Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T i sur.* Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV and implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. Lancet Microbe 2020; Dostupno na: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
6. *China CDC Weekly.* The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). CCDC Weekly 2020;2:113–22.
7. *Mason JR.* Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J 2020;55(4). pii: 2000607. PubMed PMID: 32269085.
8. *Xu Z, S Lei, Wang Y i sur.* Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Case Report. Lancet Resp Med 2020;8:420–2.
9. *Tian S, Xiong, Y, Liu H i sur.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Mod Pathol. Epub 2020 Apr 14. Dostupno na: https://www.nature.com/articles/s41379-020-0536-x. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
10. *Thiel V, Weber F.* Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. Cytokine Growth Factor Rev 2008;19:121–32.
11. *Kindler E, Thiel V.* SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. Cell Host Microbe 2016;19:139–41.
12. *Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M.* The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. Epub 2020 May 11. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610120300927. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
13. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239–42.
14. *Wu C, Chen X, Cai Y i sur.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. Epub 2020 Mar 13. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
15. *Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA i sur.* National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. Infect Dis Rep 2020;12(1):8543.
16. *Subbe CP.* Modified Early Warning Score (MEWS) for Clinical Deterioration. San Francisco: MDCalc; 2020. Dostupno na: https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
17. *Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I i sur.* The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. Anaesthesia. 2020;75:724–32.
18. *Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M i sur.* Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID-19/ Hospitalized in the NYC Area. JAMA. Epub 2020 April 22. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
19. *CDC.* Covid-19. Cases in the US. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
20. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM i sur.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [Epub, 2020 Apr 10]. Thromb Res 2020;S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
21. *CDC.* Managing Coagulopathy in Patients with Covid-19. Dostupno na: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/. Pristupljeno 18. 5. 2020.
22. *Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. Epub 2020 April 10. Dostupno na: https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0369/article-10.1515-cclm-2020-0369.xml?tab_body=pdf-74962. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
23. *Li K, Fang Y, Li W i sur.* CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). European Radiology 2020. Doi.org./10.1007/500330-020-06817-6.
24. *Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.* Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. Epub 2020 May 6. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837?resultClick=1. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
25. *Nalla AK, Casto AM, Huang MW i sur.* Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. J Clin Microbiol. Epub 2020 April 8. Dostupno na: https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/06/JCM.00557-20. Pristupljeno 17. 5. 2020.
26. *Wölfe lR, Corman VM, Guggemos W i sur.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. Epub 2020 April 1. Dostupno na: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x. Pristupljeno 18. 5. 2020.
27. *Xiang F ,Wang X, He X i sur.* Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. Epub 2020 April 19. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188146/pdf/ciaa461.pdf. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
28. *Dong L, Hu S, Gao J.* Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther 2020;14:58–60.
29. *Stockman LJ, Bellamy R, Garner P.* SARS: Systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3:e343.
30. *Sheahan TP, Sims AC, Leist SR i sur.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS- CoV. Nat Commun 2020;11:222.
31. *Sun F, Kou H, Wang S i sur.* Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet. Epub 2020 May 17. Dostupno na: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551323. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
32. *Cao B, Wang Y, Wen D i sur.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382(19):1787–99.

33. *Chen Z, Hu J, Zhang Z i sur.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. New York: medRxiv; 2020. Dostupno na: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
34. *Gautret P, Lagier JC, Parola P i sur.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. Epub 2020 March 20. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
35. *Molina JM, Delaugerre C, Goff J i sur.* No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Med Mal Infect 2020;50(4):384.
36. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
37. *WHO.* Informal consultation on potential role of IL6/IL1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Expert_group_IL6_IL1_call_25_mar2020.pdf?ua=1. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
38. *IDSA.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Arlington: IDSA; 2020. Dostupno na: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/.
39. *Begovac J, Dušek D, Krajinović M i sur.* Kliničko zbrinjavanje bolsnika s COVID-19. Zagreb; HDIB HLZ-a, 2020. Dostupno na: https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/04/Klini%C4%8Dko-zbrinjavanje-pacijenata-s-COVID-19.pdf.
40. *WHO.* Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected – Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
41. *WHO.* WHO Regional Office for Europe advice on the use of experimental medicines for the treatment of COVID-19 patients. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/439576/experimental-medicines-COVID-19.pdf?ua=1. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
42. FDA News release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. Dostupno na: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
43. *Wang Y, Zhang D, Du G i sur.* Remdesvir in Adults with Severe Covid-19: a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395:1569–78.
44. *Hung IF-N, Lung KC, Tso EYK i sur.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2020 May 8. pii: S0140-6736(20)31042-4. PubMed PMID: 32401715.
45. WHO: List of candidate vaccines developed against SARS-CoV. Dostupno na: https://www.who.int/who-documents-detail/overview-of-the-types-classes-of-candidate-vaccines-against-sars-cov/. Pristupljeno 18. 5. 2020.
46. Oxford Vaccine Centre: Covid-19 Vaccine Trial- Dostupno na: https://www.covid19vaccinetrial.co.uk/home/. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
47. *ClinicalTrials.*gov. Safety and immunogenicity Study of f 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?cond=covid-19&cntry=US&draw=2#_blank/ Pristupljeno: 18. 5. 2020.
48. *HZJZ: Koronavirusi – najnoviji podaci.* Zagreb: HZJZ; 2020. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/. Pristupljeno 18. 5. 2020.
49. *Pachetti M, Marini B, Benedetti F i sur.* Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. J Transl Med. 2020;18:179. doi: 10.1186/s12967-020-02344-6.

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/

Liječ Vjesn 2020;142:64–74
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-12

Pregled | Review

COVID–19 i djeca

COVID-19 and children

Mario Blekić[1,3,4]✉, Blaženka Miškić[2,3,4], Blaženka Kljaić Bukvić[1,3,4]

[1] Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Služba za internističke djelatnosti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[3] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek
[4] Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, epidemiologija, liječenje;
VIRUSNA PNEUMONIJA – dijagnoza, liječenje;
DJECA; PANDEMIJA; BETAKORONAVIRUS;
ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM;
VIRUSNA RNK; VERTIKALNI PRIJENOS INFEKCIJE;
INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI

SAŽETAK. Novi koronavirus, nazvan virus teškog respiratornog sindroma (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*, SARS-CoV-2), identificiran je u prosincu 2019. godine. U sljedećim mjesecima, zahvaljujući obilježjima brzog i lakog prijenosa infekcije među ljudima, SARS-CoV-2 doveo je do pandemije s više od 2.000.000 oboljelih i više od 100.000 smrti. Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 nazvana je koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19), a obilježena je općim simptomima infekcije koji su praćeni upalnim promjenama donjih dišnih putova. U manjeg broja inficiranih, ponajprije osoba starije životne dobi s komorbiditetima, bolest napreduje ka akutnom respiratornom distresu, višestrukom zatajenju organa i letalnom ishodu. Epidemiološka izvješća prikazuju mali postotak djece među oboljelim osobama (≤5%). Djeca imaju laboratorijske dokaze infekcije virusom ili blaže do umjereno teške kliničke slike, s nešto blažim radiološki potvrđenim upalnim promjenama u plućima nego odrasli i rijetkim letalnim ishodima. Uočeno je kako su jednako osjetljiva na infekciju kao i odrasle osobe, ali nije do kraja razjašnjeno zašto ostaju asimptomatski odnosno imaju blage do umjereno teške oblike COVID-19. Uzroci se traže u međudjelovanju između domaćinovih imunoloških snaga i patogenetskih mehanizama virusa. Dječja dob je obilježena virusnim infekcijama i cijepljenjem koji pružaju križnu imunost odnosno reaktivnost prema drugim patogenima, povećanim brojem limfocita te povećanom ekspresijom angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2). Smatra se kako bi navedena obilježja dječje dobi mogla pružiti zaštitu od težih i letalnih oblika COVID-19. I u novorođenačkoj dobi postoji mogućnost infekcije i razvoja različitih oblika bolesti. Detaljnim analizama amnionske tekućine, krvi iz pupkovine i majčinog mlijeka za sada nije dokazan vertikalni prijenos infekcije s majke na dijete. Novorođenčad i dojenčad, posebice s komorbiditetima, zbog imunološke nezrelosti i nedostatka križne imunosti ugroženija su razvojem koronavirusne bolesti. U tijeku trajanja pandemije neophodno je strogo provoditi protektivne mjere protiv širenja infekcije, tražiti prve znakove bolesti kako bi se što ranije započelo primjereno liječenje.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – diagnosis, epidemiology, therapy; PNEUMONIA, VIRAL – diagnosis, therapy;
CHILD; PANDEMICS; BETACORONAVIRUS;
RNK, VIRAL; PEPTIDYL-DIPEPTIDASE A;
INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL;
PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS

SUMMARY. The new coronavirus, called the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was identified in December 2019. In the following months SARS-CoV-2 has led to a pandemic with over 2,000,000 confirmed cases and 100,000 deaths. The disease caused by SARS-CoV-2, called the coronavirus disease 2019 (COVID-19), is characterized by general symptoms of infection, which are accompanied with inflammatory changes in the lower respiratory tract. In a small number of infected people, most notably the elderly with comorbidities, the disease progresses to acute respiratory distress and multiple organ failure with lethal outcome. Epidemiological reports, however, show a small percentage of children among the sick: up to 5%. Children tend to have laboratory evidence of virus infection or mild to moderately severe clinical presentations, with slightly milder radiological changes in the lungs than adults, and with rare lethal outcomes.. It has been observed that children are as susceptible to infection as adults, but it is not fully understood why they remain asymptomatic, or have mild forms of COVID-19. The causes for that are sought in the interaction between the host immune forces and the pathogenic mechanisms of the virus. Childhood is characterized by viral infections and vaccinations that provide cross-immunity and reactivity to other pathogens, increased lymphocyte counts and increased expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). It is considered that the characteristics mentioned above could provide protection against the more severe forms of COVID-19. When it comes to the newborns, analyses of amniotic fluid, cord blood and breast milk have not yet demonstrated the vertical transmission of infection from mother to child. While the pandemic lasts, it is necessary to implement strict protective measures against the spreading of the disease, and to look for the first signs of the disease in order to start the appropriate treatment as soon as possible.

Porodicu *Coronaviridae* čine veliki virusi ovijeni lipidnom ovojnicom koji sadrže jednolančanu ribonukleinsku kiselinu (RNK), a mogu se podijeliti u 4 podskupine: alfa (α), beta (β), delta (δ) i gama (γ). Na vanjskoj površini virusa nalaze se proteinski šiljci pa izgledom podsjećaju na krunu, po čemu su i dobili naziv.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Mario Blekić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2779-4651
Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević",
Ul. Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,
e-pošta: blekic1978@yahoo.com

Primljeno 23. travnja 2020., prihvaćeno 20. svibnja 2020.

Poznato je da infekcije u ljudi uzrokuju α i β koronavirusi, stoga ih i nazivamo ljudskim koronavirusima (engl. *Human Coronaviruses*, HCoVs)[1]. Prvi put su identificirani sredinom 1960-ih. Četiri HCoV-a (HCoV 229E [α], NL63 [α], OC43 [β] i HKU1 [β]) su endemični širom svijeta i čine kod odraslih 10% do 30% infekcija gornjih dišnih putova[2]. Iako se zbog njihovih blagih kliničkih slika kod ljudi HCoV-e dugo smatralo bezopasnim patogenima, u početku 21. stoljeća, kroz dvije velike epidemije s alarmantnim morbiditetom i mortalitetom koje su bile uzrokovane s još dva tipa β koronavirusa (2002./2003. teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe acute respiratory syndrome*, SARS-CoV) i 2012. bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS-CoV) to mišljenje se promijenilo. Od prosinca 2019. do veljače 2020. godine još je jedan, novi, sedmi, vrlo visoko patogen koronavirus iz podskupine β [3], nazvan novi koronavirus 2019 (2019-nCoV, od engl. *novel coronavirus*), prouzrokovao desetke tisuća bolesti i tisuće smrti. Međunarodni odbor za taksonomiju virusa nazvao je ovaj virus SARS-Cov-2, zbog činjenice da je virus varijanta virusa koji je uzrokovao SARS. Njegovo širenje među ljudima još je u tijeku i brzo se razvija, a upitan je konačan opseg pandemije. Bolest povezanu s infekcijom SARS-CoV-2 Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) imenovala je 11. veljače 2020. kao koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19). Pojava SARS-CoV-2 privukla je globalnu pažnju, a SZO je proglasila COVID-19 javnozdravstvenom hitnošću od međunarodne važnosti (engl. *public health emergency of international concern* – PHEIC)[4]. Unatoč širenju virusa u cijelom svijetu, i dalje su, posebno među djecom, još nedovoljno jasni epidemiološki obrasci i klinička slika COVID-19. U Tablici 1 naveden je popis stručnih radova (prikazi djece oboljele od COVID-19) objavljenih u medicinskoj bibliografskoj bazi podataka PubMed do 1. travnja 2020. godine.

Epidemiologija

Podatci o učestalosti COVID-19 u dječjoj populaciji dostupni su iz epidemioloških izvještaja zemalja s najvećim brojem oboljelih. U izvješćima se uočava mali udio djece svih dobi među njima. U Kini su djeca do 18 godina činila 2–5% ukupnog broja bolesnika s COVID-19[5,6], u Italiji 1,2%[7], a u Sjedinjenim Američkim Državama 2%[8]. U Republici Hrvatskoj, prema prvim izvještajima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ, 5. travnja 2020.), među oboljelima je bilo 2,2% djece do 10 godina, a djece i mladih do 20 godina bilo je 5%.[9] Prema najvećoj retrospektivnoj studiji, koja je provedena u Kini, nije uočena razlika među spolovima u djece.[10] Prema procjenama SZO-a smrtnost od COVID-19 iznosi 3,4%[11], dok se kod djece opisuju pojedinačni slučajevi[10,12]. Mortalitet od COVID-19 u odraslih, kao pokazatelj težine bolesti, razlikuje se među državama jer metodologija prijavljivanja mortaliteta od COVID-19 u odraslih nije do kraja definirana i uniformirana među različitim zemljama, precizniji podatci se očekuju kada se retrospektivno proanaliziraju podatci na kraju pandemije[13,14]. Izostanak pedijatrijskih bolesnika s COVID-19 u usporedbi s brojem oboljelih odraslih osoba zbunjuje kliničare, epidemiologe i znanstvenike, a zbog relativno malog broja pedijatrijskih bolesnika s COVID-19 problemi nisu jasno definirani i nedostaju strategije zbrinjavanja bolesne djece.

Način prijenosa i dijagnostika virusa

Infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati niz respiratornih simptoma, što ukazuje kako virus najvjerojatnije inficira respiratorne epitelne stanice i širi se uglavnom dišnim putovima s čovjeka na čovjeka. Širenje virusa se događa uskim kontaktom s zaraženom osobom kada je ta osoba izložena kašljanju, kihanju (respiratornim kapljicama ili aerosolu). Aerosol može prodrijeti u ljudsko tijelo (pluća) udisanjem kroz nos ili usta te kroz epitel konjunktive[15–17]. Virus SARS-CoV-2, poput drugih β koronavirusa, koristi angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2) za ulazak u stanicu. ACE2 je membranski protein, eksprimiran u više različitih stanica, poput stanica crijeva, vaskularnog endotela i bubrega, a blokada ove molekule razmatra se u kontroli infekcije i težine bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 (bez receptora nema ni ulaska u stanicu).[18]

Dijagnostika infekcije koronavirusom temelji se na traženju genetskog koda virusa primjenom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu s reverznom transkripcijom (engl. *real-time reverse transcription polymerase chain reaction*, rRT-PCR). Kod detekcije SARS-CoV-2 pacijentu se uzima uzorak brisom nazofarinksa i/ili orofarinksa, koji se zajedno stavljaju u tekući medij (Hanks ili sterilna fiziološka otopina), zatim se u laboratoriju izoliraju RNK molekule virusa koje se prvo pretvaraju u DNK pomoću enzima reverzne transkriptaze, a zatim umnožavaju putem lančane reakcije polimeraze.

Kod ljudi oboljelih od COVID-19 nalaz virusnog nukleokapsidnog proteina (NP) u citoplazmi glandularnog epitela želuca, dvanaesnika i rektuma te postojanje receptora za virus (ACE2) dokaz su i za gastrointestinalnu infekciju SARS-CoV-2 i uz kapljični put prijenosa mogući fekalno-oralni put prijenosa.[19]

Srednja vrijednost razdoblja inkubacije između izloženosti djeteta simptomatskoj odrasloj osobi u kućanstvu i pojave simptoma je 6,5 dana, dulje nego između odraslih (5,4 dana)[20]. Ta razlika može upućivati na dulje razdoblje inkubacije za SARS-CoV-2 infekciju u

Tablica 1. Popis stručnih radova (prikazi djece oboljele od COVID-19) u medicinskoj bibliografskoj bazi podataka PubMed objavljenih do 1. travnja, 2020

Table 1. List of professional papers (case reports /serial of children cases with COVID-19) in the medical bibliographic database PubMed published by 1st of April, 2020

Datum objave / Date of publication	Država /State	Broj djece /Number of children	Prvi autor /First author	Časopis /Journal	Doi	Dob djece /Age of children	Naslov /Title
1. 4. 2020.	Iran	1	Kamali Aghdam, M	Infectious Diseases	10.1080/23744235.2020.1747634	novorođenče /newborn child	Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report.
26. 3. 2020.	Kina /China	1	Dong, L	JAMA	10.1001/jama.2020.4621	novorođenče /newborn child	Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn
26. 3. 2020.	Kina /China	3	Zeng, L	JAMA Pediatrics	10.1001/jamapediatrics.2020.0878	novorođenče /newborn child	Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China
25. 3. 2020.	Kina /China	36	Qui, H	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/S1473-3099(20)30198-5	1–16 godina /year	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study
25. 3. 2020.	Kina /China	9	Su, L	Emerging Microbes and Infections	10.1080/22221751.2020.1744483	11 mj./mo –9 g./y	The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19
24. 3. 2020.	Kina /China	3	Yu, N	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/ S1473-3099(20)30176-6	novorođenče /newborn child	Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study
24. 3. 2020.	UK	NA	Davies, N	MedRxiv	10.1101/2020.03.24.20043018	/	Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics
24. 3. 2020.	Kina /China	25	Zheng, F	Current Medical Science	10.1007/s11596-020-2172-6	1 mj./mo –14 g./y	Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China
22. 3. 2020.	Kina /China	3	Lou, X	Journal of Paediatrics and Child Health	10.1111/jpc.14871	6 mj./mo –8 g./y	Three children who recovered from novel coronavirus 2019 pneumonia
21. 3. 2020.	Kina /China	4	Liu H	Journal of Infection	10.1016/j.jinf.2020.03.007	11 mj./mo –9 g./y	Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children
20. 3. 2020.	Italija /Italy	3	D'Antiga, L	Liver transplantation	10.1002/lt.25756	/	Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic
18. 3. 2020.	SAD	123	Bialke, S	CDC + Morb Mortal Wkly Rep	10.15585/mmwr.mm6912e2	0–19 g./y	Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020
18. 3. 2020.	Kina /China	171	Lu, X	NEJM	10.1056/NEJMc2005073	1 dan/day –15 g./y	SARS-CoV-2 Infection in Children
17. 3. 2020.	Kina /China	1	Cui, Y	Journal of Infectious Diseases	10.1093/infdis/jiaa113	55 dana/years	A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage

Tablica 1. Nastavak

Table 1. Continued

Datum objave / Date of publication	Država /State	Broj djece /Number of children	Prvi autor /First author	Časopis /Journal	Doi	Dob djece /Age of children	Naslov /Title
17. 3. 2020.	Italija /Italy	250	Livingston	Lancet	10.1001/jama.2020.4344	0–18 g./y	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy
17. 3. 2020.	Kina /China	2	Fan, C	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa226	novorođenče /newborn child	Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?
16. 3. 2020.	Kina /China	2	Ji, L	World Journal of Pediatrics	10.1007/s12519-020-00356-2	9–15 g./y	Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster
16. 3. 2020.	Kina /China	34	Zhang, C	MedRxIV	10.1101/2020.03.12.20034686	1–144 mj./mo	Clinical Characteristics of 34 Children with Coronavirus Disease-2019 in the West of China: a Multiple-center Case Series
16. 3. 2020.	Kina /China	3	Chen, Y	Frontiers in Paediatrics: Neonatology	10.3389/fped.2020.00104	novorođenče /newborn child	Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19)
15. 3. 2020.	Južna Koreja /South Korea	480	Choe, Y	MedRxIV	10.1101/2020.03.15.20036368	0–19 g./y	Coronavirus disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea
13. 3. 2020.	Kina /China	3	Xing, Y	MedRxIV	10.1101/2020.03.11.20033159	1.5–6 g./y	Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase
13. 3. 2020.	Kina /China	10	Xu, Y	Nature Medicine	10.1038/s41591-020-0817-4	2–188 mj./mo	Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding
13. 3. 2020.	Japan	7	Mizumoto, K	MedRxIV	10.1101/2020.03.09.20033142	0–19 g./y	Age specificity of cases and attack rate of novel coronavirus disease (COVID-19)
13. 3. 2020.	Kina /China	17	Li, N	MedRxIV	10.1101/2020.03.10.20033605	novorođenče /newborn child	Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study
12. 3. 2020.	Kina /China	1	Wang, S	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa225	novorođenče /newborn child	A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China
12. 3. 2020.	Kina /China	6	Liu, W	NEJM	10.1056/NEJMc2003717	1–7 g./y	Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China
11. 3. 2020.	Kina /China	5	Li, W	Pediatric Radiology	10.1007/s00247-020-04656-7	10 mj./mo –6 g./y	Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection
5. 3. 2020.	Kina /China	20	Xia, W	Pediatric Pulmonology	10.1002/ppul.24718	1 dan/day –14 g./y i 7 mj./mo	Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults
1. 3. 2020.	Kina /China	2143	Dong, Y	Pediatrics	10.1542/peds.2020-0702	0–18 g./y	Epidemiology of COVID-19 Among Children in China

Tablica 1. Nastavak

Table 1. Continued

Datum objave / Date of publication	Država /State	Broj djece /Number of children	Prvi autor /First author	Časopis /Journal	Doi	Dob djece /Age of children	Naslov /Title
28. 2. 2020.	Kina /China	10	Cai, J	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa198	3–131 mj./mo	A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features
28. 2. 2020.	Singapur /Singapore	1	Kai-qian, K	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa201	6 mj./mo	A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load
28. 2. 2020.	Kina /China	1	Wang, X	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa200	novorođenče /newborn child	A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery
25. 2. 2020.	Kina /China	31	Chen, C	Lancet	10.2139/ssrn.3546071	1.5–17 g./y	Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China
24. 2. 2020.	Kina /China	20	Bi, Q	MedRxIV	10.1101/2020.03.03.20028423	0–19 g./y	Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts
24. 2. 2020.	Kina /China	965	Wu, Z	JAMA	10.1001/jama.2020.2648	0–19 g./y	Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China
19. 2. 2020.	Kina /China	2	Xu, XW	BMJ	10.1136/bmj.m606	10–11 g./y	Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series
19. 2. 2020.	Kina /China	1	Pan, X	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/S1473-3099(20)30114-6	3 g./y	Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection.
14. 2. 2020.	Kina /China	9	Wei, M	JAMA	10.1001/jama.2020.2131	1–11 mj./mo	Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China
12. 2. 2020.	Kina /China	9	Chen, H	Lancet	10.1016/S0140-6736(20)30360-3	novorođenče /newborn child	Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records
10. 2. 2020.	Kina /China	10	Zhu, H	Translational Paediatrics	10.21037/tp.2020.02.06	novorođenče /newborn child	Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia
24. 1. 2020.	Kina /China	1	Fuk-Woo Chan, J	Lancet	10.1016/S0140-6736(20)30154-9	10 g./y	A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster

djece. Prosječno vrijeme od početka bolesti do dijagnoze je 2 dana (raspon: 0 do 42 dana)[10,20]. Većina bolesnika dijagnosticirana je u prvom tjednu nakon pojave bolesti[10].

Simptomi

Infekcija SARS-Cov-2 u djece može imati klinički asimptomatski tijek, čime su ova djeca izvori infekcije za okolinu ili se pojavljuju opći simptomi infekcije (vrućica, umor, inapetenca) uz simptome infekcije dišnih organa različite težine (od kašlja do akutnog respiratornog distres sindroma). Različita istraživanja pokazuju kako je vrućica dominantan simptom, pa je tako 41,5–80% bolesnika imalo vrućicu[12,20], koja je nestala 1–16 dana nakon početka (medijan 3 dana)[12]. U djece s vrućicom, 9,4% djece imalo je tjelesnu temperaturu 37,5–38,0°C; 22,8% djece 38,1–39,0°C; 9,4% djece >39,0°C.[12] Javljaju se i simptomi zahvaćenosti dišnih putova, pa je tako 48,5%–60% bolesne djece kašljalo[12,20], 40% djece boljelo je grlo, 5,3–30% imalo je neprohodan nos zbog sekreta[12,20], a kihanje/rinoreju 7,6–20%[12,20]. Proljev je imalo 0–8,8%[12,20], umor 7,6%[12], povraćanje 0–6,4%[12,20], tahipneju kod prijema 28,7%[12], tahikardiju kod prijema 42,1%[12], a saturaciju hemoglobina kisikom <92% tijekom hospitalizacije njih 2,3%.[12]

Laboratorijska obrada

Oskudni su podatci o laboratorijskim nalazima u djece s COVID-19. Laboratorijski nalazi pokazali su (medijan): broj bijelih krvnih stanica 7,35 × 109/ L, C-reaktivni protein 7,5 mg / L, prokalcitonin 0,07 ng / dL, kreatin kinaza-MB 23 U / L, alanin aminotransferaza 18,5 U / L, aspartat aminotransferaza 27,7 U / L, urea 3,1 mmol / L, kreatinin 35,5 μmol / L, laktat dehidrogenaza 25 U / L i D-dimer 0,45 μg / mL[20]. Izvješća pokazuju kako 2/3 djece ima broj leukocita unutar referentnih vrijednosti za dob, uz rijetku pojavnost neutrofilije (4,6%) i neutropenije (6%). Limfopenija (broj limfocita, <1,2 × 109 / L) bila je prisutna u 3,5%[12]. C-reaktivni protein i prokacitonin bili su povišeni u 13,6% i 10,6% bolesnika, dok je porast sedimentacije eritrocita zabilježen u 32,3% bolesnika[21]. U većeg broja bolesne djece zabilježen je porast laktat dehidrogenaze (38,7% bolesnika)[21].

Radiološka obrada

Najčešći radiološki nalaz je pneumonija koja je uočena kod 40–64,9% djece s COVID-19[12,20], a čak 7% asimptomatskih bolesnika imalo je radiološke značajke upale pluća[12]. U studiji koja je na 5 djece analizirala visokorezolutnu kompjuteriziranu tomografiju (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) pluća uočeno je da za razliku od odraslih pacijenata, gdje radiološki nalazi izgledom pokazuju veliku raznolikost upalnih promjena, kod djece HRCT pluća pokazuje uglavnom opacitete mliječnog stakla (32,7%)[12] s konsolidacijama ili bez njih[22]. Kod djece su upalne promjene zahvaćale manje plućnih režnjeva[22] nego kod odraslih. Lezije na snimkama pluća kod odraslih su se resorbirale kroz 2 tjedna, dok su se u ovoj studiji kod djece resorbirale za 1 tjedan[22].

Težina bolesti

Dosadašnja izvješća iznose kako infekcija SARS-Cov-2 najčešće prolazi asimptomatski ili kao blaga do umjereno teška bolest (94,1%–100% bolesnika bilo je ili bez simptoma ili su imali blagu do umjereno tešku bolest)[6,10]. Teška bolest karakterizirana je s tri stadija: viralni, dišni i završna faza obilježena snažnim upalnim odgovorom, akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS-om), višestrukim zatajenjem organa i mogućim letalnim ishodom. Kada se bolesnici grupiraju prema težini bolesti, 4,4%–28% djece bilo je asimptomatsko[6,10,12], 51% djece imalo je blagu bolest[10] i 38,8% djece imalo je umjerenu bolest[10]. Tešku bolest definiranu kao hipoksija imalo je 5,6%[10], a 0,2–0,6% djece razvilo je ARDS ili multiorgansko zatajenje[10,12]. Neki od njih su imali koegzistirajuća stanja (hidronefrozu, leukemiju [zbog kojih je bolesnik primao kemoterapiju] i intususcepciju).[12] U istraživanju umjereno teško do teško bolesne djece s COVID-19 infekcijom iz Kine[23] trajanje hospitalizacije bilo je u rasponu od 5 do 13 dana, medijan 7,5 dana.

U svojoj dobnoj skupini 10,6% dojenčadi, 7,3% djece 1–5 godina, 4,2% djece 6–10 godina, 4,1% djece 11–15 godina i 3% djece ≥16 godina imali su tešku ili kritično tešku bolest.[10] U djece se opisuju pojedinačni letalni ishodi (do sada je iz literature registrirano <5 slučaja u svijetu)[10,12]. Sadašnja izvješća upućuju kako je dojenačka dob rizični čimbenik za težu bolest, dok druge bolesti ili stanja koja bi činila djecu rizičnijom za teže infekcije nisu do kraja definirana. Za djecu koja su imunosuprimirana nema dovoljno podataka, tj. jedini podatci objavljeni su iz Jedinice za transplantaciju jetre u Lombardiji u Italiji za troje imunosuprimirane djece zaražene virusom SARS-Cov-2. Imali su vrlo blage simptome bolesti.[24]

Zašto djeca imaju blaže kliničke oblike COVID-19?

Znanstvena zajednica prikupila je u kratkom vremenu brojne informacije o virusu, prijenosu infekcije, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima bolesti. Iz toga je jasno kako su djeca jednako kao i odrasli osjetljiva za infekciju, međutim nije u cijelosti razjašnjeno zašto djeca inficirana SARS-Cov-2 imaju blaže kliničke oblike bolesti. Smatra se kako virusološka i epidemiološka obilježja dječje dobi, imunološki sustav u

sazrijevanju, potom obilježja sustava renin-angiotenzin u dječjoj dobi, ali i kraće djelovanje onečišćivača zraka na dišni sustav u odnosu na odraslu populaciju, isprepleteno mogu imati zaštitni utjecaj od razvoja teških kliničkih oblika COVID-19, ARDS-a i letalnih ishoda.

Virusološka i epidemiološka obilježja pokazuju kako djeca češće imaju i druge viruse na sluznici dišnog sustava, koji interakcijom virus-virus i međusobnom kompeticijom ograničavaju replikaciju SARS-CoV-2.[25]

Prirođena imunost ima značajnu ulogu u protuupalnom odgovoru na infekciju, ali i u pojavi „citokinske oluje" s posljedičnim oštećenjem tkiva, dok stečena imunost s aktivacijom CD4+, CD8+ i limfocita B omogućava razvoj protutijela specifičnih za virus. Imunološki odgovor na infekciju obilježen je razlikama od dječje do odrasle dobi, a uočen je brzi pomak od pojačanog kapaciteta sekrecije IL-10 pri rođenju prema uravnoteženoj razini citokina IL-10 / Th1 / Th2 / Th17 već u dojenačkoj dobi. Ravnoteža omogućava obranu od infekcije, ali u isto vrijeme i štiti od pretjerane upalne reakcije koja bi mogla ugroziti domaćina.[26] Dječja dob obilježena je čestim virusnim infekcijama i obveznim programom cijepljenja, što poboljšava aktivaciju prirođene imunosti, a može pružiti i križnu imunost prema drugim patogenima. Stečena imunost aktivirana je kroz Th1 i B limfocite. Uočeno je kako je COVID-19 povezan s limfopenijom i sniženjem CD4+ limfocita, a dojenačku dob obilježava veći broj CD4+ limfocita, pogotovo stanica prirođenih ubojica (engl. *natural killer cells*, NK stanica) što im moguće pruža zaštitu.[27] Odrastanjem djeteta, povezano s razvojem i atrofijom timusa, broj limfocita CD4+ pada.[28]

Nadalje, u istraživanjima se naglašava i važnost djelovanja molekula u sustavu renin-angiotenzin (RAS) koje bi mogli biti ključni čimbenici u kontroli težine razvijajućeg ARDS-a. Naime, poznato je kako je za ulazak virusa SARS-Cov-2 važan membranski protein ACE2 koji je eksprimiran u stanicama organa poput pluća, srca, crijeva i bubrega. Homolog je ACE, koji regulira djelovanje RAS-a, uravnotežavanjem ACE-a. Povećanjem ACE-a uz smanjenu ekspresiju ACE2 narušava se homeostaza RAS, vodi ka hipertenziji, zatajenju srca i oštećenju pluća (ARDS). SARS-CoV-2 vežući se za ACE2 oslabljuje njegov zaštitni učinak.[29] Važnost interakcije SARS-CoV-2 i ACE2 u infekciji i razvoju bolesti razmatra se i u mogućnostima liječenja. Istražuje se učinkovitost dodavanja topljivog ACE2 koji bi se vezao za SARS-CoV-2, kao i blokada ACE2 receptora s ciljem inhibicije vezanja virusa i ulaska u stanicu domaćina.[30] Iako istraživači nastoje potkrijepiti dokazima moguću zaštitnu ulogu ACE2 na pojavu težih oblika COVID-19 u djece, za sada je njegova uloga još nerazjašnjena. Naime, povlače se korelacije s ARDS-om uzrokovanim respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Uočeno je kako ACE2 štiti od oštećenja pluća tijekom infekcije RSV i kako rekombinantni ACE2 smanjuje težinu oštećenja pluća tijekom RSV infekcije. Traže se objašnjenja i u opažanjima kako je rana dječja dob obilježena višim koncentracijama ACE zbog razvoja plućnog endotela, a razmatra se i oslabljena aktivnost ACE u dječjoj dobi.[28] Navedena istraživanja upućuju na to kako povišena koncentracija ACE2 u plućima djece može imati zaštitni učinak na razvoj težih kliničkih oblika COVID-19. Međutim, za donošenje konačnih zaključaka neophodna su daljnja istraživanja o mogućim protektivnim čimbenicima dječje dobi na razvoj težih oblika COVID-19. Mali broj inficirane i oboljele djece ograničava osmišljavanje kvalitetne imunološke studije, što ostavlja mogućnost i dalje nerazjašnjenog pitanja koji mehanizmi štite djecu od težih oblika COVID-19.

Praćenje bolesnika

Za prisutnosti infekcije SARS-CoV-2 uzimani su uzorci iz gornjih dijelova dišnog sustava te uzorci stolice. U brisevima nazofarinksa/grla 6–22 dana (srednja vrijednost: 12 dana) nakon početka bolesti nije bilo moguće detektirati SARS-CoV-2.[20] Uzorci stolice testirani na SARS-CoV-2 RNK u roku od 3–13 dana nakon početka bolesti u 83,3% bili su pozitivni. Ti pacijenti su 18–30 dana nakon početka bolesti i dalje imali SARS-CoV-2 RNK otkriven u stolici i praćenje tih pacijenata je nastavljeno.[20] Druga studija[19] učinjena kod djece i odraslih (raspon dobi od 10 mjeseci do 78 godina) pokazala je da 53% pacijenata s COVID-19 infekcijom imaju pozitivan test SARS-CoV-2 RNK u stolici. Vrijeme trajanja pozitivne stolice bilo je od 1 do 12 dana. 23% tih pacijenata ostalo je pozitivno na SARS-CoV-2 u stolici nakon što su se pokazali negativni uzorci iz respiratornog trakta. Prema trenutnim smjernicama, prestanak praćenja hospitaliziranih bolesnika sa SARS-CoV-2 temelji se na najmanje 2 uzastopna negativna rezultata rRT-PCR ispitivanja uzoraka dišnih putova sakupljenih u razmaku od ≥24 sata.[31] Međutim, podatak da je kod više od 20% bolesnika virusna RNK SARS-CoV-2 ostala pozitivna u stolici čak i nakon negativnog nalaza virusne RNK u respiratornom traktu ukazuje na virusnu gastrointestinalnu infekciju i da može zaostati potencijalni fekalno-oralni prijenos infekcije i nakon virusnog klirensa u respiratornom traktu. Navedena istraživanja nameću potrebu rutinskog izvođenja rRT-PCR za SARS-CoV-2 iz stolice i upućuju da mjere opreza treba nastaviti ako su rRT-PCR testovi stolice pozitivni. U istraživanju iz Njemačke usprkos otkrivenoj virusnoj RNK nije se uspjelo pronaći živ virus u stolici koji je moguće kultivirati. Smatraju da se u stolici nalaze fragmenti virusa, a ne aktivni virus.[32] Bit će potrebne daljnje studije kako bi se ovo dodatno razjasnilo.

Nadalje, u praćenju djece potreban je i probir na influencu da bi se isključila moguća koinfekcija s obzirom na sezonsko preklapanje između gripe i COVID-19.[20]

Liječenje

Važno je prepoznati čimbenike rizika, kategorizirati djecu prema težini bolesti i osigurati rano praćenje i liječenje. Trenutno ne postoje antivirusni lijekovi koje američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) preporučuje, odnosno koji su registrirani za liječenje COVID-19.[8] U preporukama za liječenje nema posebnih upozorenja za liječenje djece.

U većini istraživanja djeca su liječena simptomatski. Budući da je najčešći simptom COVID-19 vrućica i kako su potrebne antipiretske mjere, u širim znanstvenim i neznanstvenim krugovima propituje se može li primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova poput ibuprofena pogoršati razvoj bolesti COVID-19. Trenutačno ne postoje znanstveni dokazi koji povezuju primjenu ibuprofena i pogoršanje bolesti COVID-19.[33]

Autori u jednoj studiji[20] ne preporučuju upotrebu antivirusnih sredstava za liječenje samoograničenih, ne-teških oblika COVID-19 jer nijedan dokaz nije pokazao djelotvornost trenutno dostupnih antivirusnih lijekova. Empirijsko davanje antibiotika ne preporučuje se za liječenje ne-teških oblika pneumonija povezanih sa SARS-CoV-2 bez dokaza bakterijske superinfekcije.[20]

U drugoj studiji[6] svoj djeci s COVID-19 primijenjeno je antivirusno liječenje koje se sastojalo od aerosoliziranog interferona alfa svoj djeci, sirupa lopinavir-ritonavir dva puta dnevno tijekom 14 dana u 14 djece (39%), uz suportivnu primjenu kisika (u šestero djece [17%]), antipiretika i nadoknadu tekućine i elektrolita[6].

U trećoj studiji[34] 48% bolesnika primalo je antivirusnu terapiju (interferon, arbidol, oseltamivir, lopinavir/litonavir). Antivirusnu terapiju interferonom dobilo je najviše bolesnika (48%). 56% bolesnika liječeno je empirijski antibioticima i kod jednog pacijenta antibiotik se pokazao učinkovitim. U dvaju kritično teških bolesnika (8%) primijenjena je invazivna mehanička ventilacija, sistemni glukokortikoidi i intravenski imunoglobulini. Jednom od dvaju kritičnih bolesnika ordinirana je hemodijaliza i izmjena plazme. Do objave istog članka jedan se pacijent potpuno oporavio i otpušten je iz bolnice.

Upotreba uređaja s visokim protokom kisika i neinvazivne ventilacije s nazalnim nastavcima nije preporučljiva zbog velike šanse za stvaranje i širenje inficiranog aerosola.[35] S obzirom na navedeno, a da je primjena neinvazivne ventilacije i visokih protoka vrlo zanimljiva u dječjoj dobi, razmatrale su se druge opcije. Neinvazivna ventilacija uz pomoć kaciga mogla bi smanjiti rizik od nozokomijalne infekcije – u ovom slučaju kaciga zamjenjuje masku za lice kao način isporuke kisika. Kaciga se sastoji od plastičnog zvona koje se stavlja na glavu i pričvršćuje gumenim ovratnikom za vrat. Njihov potencijal u trenutnoj pandemiji demonstriran je u televizijskim snimkama na kojima se vidi soba puna odraslih talijanskih pacijenata COVID-19 koji nose uređaje u jedinicama intenzivnog liječenja. Talijanska verzija naprednija je od one koja je dostupna drugdje – dizajnirana je s virusnim filterom kako bi se spriječila aerosolizacija i prilagođena je korisnicima, s dodatnim priključcima za medicinsko osoblje.[36] Ipak, nije odobrena od FDA, iako su testirane od strane Američkog nacionalnog instituta za zdravlje. Talijanska vlada zabranila je izvoz kaciga dok se bori protiv vlastite krize COVID-19. Američke bolnice se stoga okreću lokalnim proizvođačima kaciga, a tvrtke bilježe ogromna povećanja narudžbi.[36] Bez obzira na to, u vezi s kacigama postoje neke napomene opreza.[36] *Smjernice European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) opisuju ih kao „atraktivnu opciju", jer je „pokazano da smanjuju disperziju zraka pri izdisaju", ali autori naglašavaju kako „nisu sigurni" u pogledu njihove sigurnosti ili učinkovitosti u COVID-19 i stoga ne mogu dati preporuku u vezi s upotrebom kaciga umjesto maski kod neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *non-invasive positive pressure ventilation*, NIPPV).[37]

Kod daljnjeg negativnoga kliničkog slijeda bitna je rana intubacija i mehanička ventilacija za sprječavanje komplikacija i pogoršanja, posebno u situaciji ograničenih resursa i s vrlo malo centara dovoljno stručnih za liječenje kritičnih slučajeva.[35] Strategije upravljanja ARDS-om u COVID-19 uključuju ventilaciju s malim tidal volumenom i liberalnom sedacijom – analgezijom.[35] U isto vrijeme izuzetno je važna prevencija prenošenja virusa zdravstvenim radnicima u ustanovama s intenzivnom njegom koje se skrbe o teškim bolesnicima i gdje se primjenjuju postupci koji dovode do stvaranja aerosola.[35] Uz hidrofobni virusni filter u ventilatorskom krugu minimizira se šansa za prijenos virusa.[35]

Trudnice i novorođenčad

Za procjenu kliničkih karakteristika COVID-19 u trudnoći i intrauterinog vertikalnoga prijenosnog potencijala infekcije SARS-CoV-2 nema istraživanja s većim brojem ispitanika. U jednoj studiji[38] analizirano je devet trudnica s radiološki potvrđenom pneumonijom uz dokaz infekcije SARS-CoV-2. Kliničke karakteristike COVID-19 pneumonije u trudnica bile su slične opisanim kliničkim slikama COVID-19 za ostale odrasle pacijente. Sedam pacijentica imalo je vrućicu. Uočeni su i drugi simptomi, uključujući kašalj (kod

četiri od devet trudnica), mialgiju (u tri), grlobolju (u dvije) i nelagodu (u dvije). Fetalni distres praćen je kod dvije pacijentice. Pet od devet pacijentica imalo je limfopeniju. Tri su imale povećane koncentracije aminotransferaza. Nijedna pacijentica nije razvila tešku COVID-19 upalu pluća ili umrla. U svih devet pacijentica trudnoća je dovršena planiranim carskim rezom u trećem tromjesečju, s porodom živorođene djece. Sva novorođenčad je imala Apgar-ov rezultat u prvoj minuti 8–9 i u 5. minuti 9–10, te nisu pokazivali znakove perinatalne asfiksije. Za dokaz intrauterinoga vertikalnog prijenosa SARS-CoV-2 ispitani su uzorci amnionske tekućine, krv iz pupkovine, neonatalni bris grla i uzorci majčinog mlijeka nakon prve laktacije. Analizirani su uzorci od 6 pacijenata, a u njima nije dokazan SARS-CoV-2. Nalazi iz ove male skupine slučajeva sugeriraju da trenutno nema dokaza za intrauterinu infekciju uzrokovanu vertikalnim prijenosom kod žena koje u kasnoj trudnoći razvijaju COVID-19 pneumoniju. U drugoj studiji[39] retrospektivno su analizirane kliničke osobine i laboratorijski nalazi desetero novorođenčadi (uključujući jedan par blizanaca) rođenih od majki s potvrđenom infekcijom SARS CoV-2. Među ovih 9 trudnica klinički simptomi pojavili su se prije poroda u 4 slučaja, na dan poroda u 2 slučaja, a nakon poroda u 3 slučaja. U većine trudnica vrućica i kašalj bili su prvi simptomi, a jedna pacijentica je imala proljev. Četiri novorođenčeta rođena su u terminu, a 6 se rodilo preuranjeno; dva su bila mala djeca za gestacijsku dob, a jedno novorođenče bilo je veliko za gestacijsku dob. Šestero novorođenčadi pokazivalo je znakove ozbiljne promjene zdravstvenog stanja. Klinički, prvi simptom kod novorođenčadi bila je dispneja (n = 6), a zabilježeni su i vrućica (n = 2), trombocitopenija popraćena poremećenom funkcijom jetre (n = 2), tahikardija (n = 1), povraćanje (n = 1) i pneumotoraks (n = 1). Do objave tog istraživanja petero novorođenčadi je izliječeno i otpušteno, jedno dijete je umrlo, a četiri novorođenčeta su ostala u bolnici u stabilnom stanju. Faringealni brisevi prikupljeni su za 9 novorođenčadi od 1. do 9. dana nakon rođenja i u njima nije potvrđen SARS-CoV-2. Zaključeno je kako perinatalna SARS-CoV-2 infekcija može imati štetne učinke na novorođenčad, uzrokujući probleme poput fetalnog distresa, prijevremenog porođaja, respiratornog distres sindroma, trombocitopenije, pa čak i smrt. Međutim, vertikalni prijenos SARS-CoV-2 nije potvrđen. U trećem[40], kohortnom istraživanju, opisana su 33 novorođenčeta regrutirana iz dječje bolnice Wuhan, provincija Hubei, Kina, čije su majke imale obilježja COVID-19. Autori opisuju 3 zaražena novorođenčeta. Prvi pacijent koji se opisuje rođen je u 40. tjednu gestacije, porođaj je obavljen carskim rezom zbog majčinske COVID-19 upale pluća i znakova fetalne patnje (mekonijska plodna voda). U drugom danu života novorođenče je pokazivalo znakove letargije i vrućicu. Radiološka slika prsnog koša pokazala je upalu pluća, dok su ostali laboratorijski testovi (osim prokalcitonina) bili normalni. Nazofaringealni i analni brisevi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni u 6. danu. Drugi pacijent kojega opisuju rođen je carskim rezom u 40. tjednu gestacije zbog potvrđene upale pluća COVID-19 kod majke. Prezentirao se letargijom, povraćanjem i vrućicom. Laboratorijski testovi pokazali su leukocitozu, limfopeniju i povišenu MB podjedinicu kreatin kinaze, a rendgenska slika prsnog koša pokazala je upalu pluća. Nazofaringealni i analni brisovi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni na 6. dan. Treći pacijent kojeg opisuju u radu rođen je u 31. tjednu gestacije carskim rezom zbog distresa fetusa i potvrđene upale pluća COVID-19 kod majke. Neposredno nakon poroda pristupljeno je oživljavanju novorođenčeta, s Apgar rezultatima 3, 4 i 5 u 1., 5. i 10. minuti nakon rođenja. Neonatalni respiratorni distres sindrom i pneumonija (potvrđena radiološkom slikom prsnog koša prilikom prijema) nestali su 14. dana života nakon liječenja neinvazivnom ventilacijom, kofeinom i antibioticima. Tijekom liječenja također se sumnjalo na sepsu uzrokovanu *Enterobacter agglomerates* (pozitivna hemokultura, leukocitoza, trombocitopenija i koagulopatija) koja je liječena antibioticima. Nazofaringealni i analni brisevi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni na 7. dan. U skladu s prethodnim studijama, klinički simptomi kod 33 novorođenčeta s rizikom od COVID-19 bili su blagi, a ishodi povoljni.[6,10,41] Od 3 novorođenčeta sa simptomatskim COVID-19 najteže bolesno novorođenče vjerojatnije je imalo opisane simptome zbog nedonešenosti, asfiksije i sepse, nego zbog SARS-CoV-2 infekcije. U ovoj skupini 3 od 33 novorođenčadi (9%) oboljelo je od rane bolesti SARS-CoV-2 infekcijom. Budući da su tijekom porođaja primijenjeni strogi postupci kontrole i prevencije infekcije, vjerojatno je da su nalazi SARS-CoV-2 u gornjim dišnim putevima ili anusu novorođenčeta bili majčinog podrijetla. Iako su dvije prethodne studije[39,42] pokazale kako nema dokaza za vertikalni prijenos SARS-CoV-2, autori ovog članka ne isključuju upravo ovaj način prijenosa infekcije s majke na fetus. Stoga je ključno pregledavati trudnice i provoditi stroge mjere suzbijanja infekcije, karantenu zaraženih majki i pažljivo praćenje novorođenčadi u riziku od COVID-19.

LITERATURA

1. *de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ.* Host Factors in Coronavirus Replication. U: Tripp RA, Tompkins SM, ur. Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. Cham: Springer International Publishing; 2018, str. 1–42.

2. *Paules C, Marston H, Fauci A.* Coronavirus Infections – More Than Just the Common Cold. JAMA 2020;323(8):707–708.
3. *Zhu N, Zhang D, Wang W i sur.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382(8):727–33.
4. *COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC).* WHO official web page [Global research and innovation forum]. Dostupno na: https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum. Pristupljeno 8. 4. 2020.
5. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239–42.
6. *Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D.* Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20): 30198–5.
7. *Livingston E, Bucher K.* Coronavirus Disease 2019 (COVID--19) in Italy. 2020;323(14):1335.
8. *Burden of COVID-19 Among Children.* CDC official web page. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html. Pristupljeno 8. 4. 2020.
9. *Koronavirus u Hrvatskoj.* 5. travanj 2020. – 1182 oboljelih u Hrvatskoj. Dioptrija.hr – centralni portal za oftalmologiju i optometriju [Izvještaj predstavnika HZJZ] 2020 Apr 5. Dostupno na: https://www.dioptrija.hr/zdravlje/zastita-od-korona-virusa-uloga-ociju-u-zarazi/. Pristupljeno 8. 4. 2020.
10. *Dong Y, Mo X, Hu Y i sur.* Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics 2020;16(10):2020–0702.
11. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 3 March 2020.* WHO official web page [WHO Director-General's statement] 2020 Mar 3. Dostupno na: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020. Pristupljeno 8. 4. 2020.
12. *Lu X, Zhang L, Du H i sur.* SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med 2020;382(17):1663–1665.
13. *Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G.* Real estimates of mortality following COVID-19 infection. Lancet Infect Dis 2020 Mar 12;S1473-3099(20)30195-X.
14. *Kim D-H, Choe YJ, Jeong J-Y.* Understanding and Interpretation of Case Fatality Rate of Coronavirus Disease 2019. J Korean Med Sci 2020;35(12):e137.
15. *Riou J, Althaus CL.* Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Euro Surveill. 2020;25(4): 2000058.
16. *Park SE.* Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2 (SARS--CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr 2020; 63(4):119–24.
17. *Sungnak W, Huang N, Bécavin C i sur.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020;26(5):681–7.
18. *Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F.* Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7):e00127–20.
19. *Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;3(20):30282–1.
20. *Cai J, Xu J, Lin D i sur.* A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020;28(5766430).
21. *Chen C, Cao M, Peng L i sur.* Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. Lancet Child and Adolescent medicine [preprints with the Lancet]. Dostupno na: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546071. Pristupljeno 8. 4. 2020.
22. *Liu M, Song Z, Xiao K.* High-Resolution Computed Tomography Manifestations of 5 Pediatric Patients With 2019 Novel Coronavirus. Journal of Computer Assisted Tomography.; P J Comput Assist Tomogr 2020;44(3):311–13.
23. *Liu W, Zhang Q, Chen J i sur.* Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med 2020;382(14):1370–1.
24. *D'Antiga L.* Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020;20 (10):25756.
25. *Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L i sur.* Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. Proc Natl Acad Sci U S A 2019;116(52): 27142–50.
26. *Jeljeli M, Guerin-El Khourouj V, Pedron B, Gressens P, Sibony O, Sterkers G.* Ontogeny of cytokine responses to PHA from birth to adulthood. Pediatr Res 2019;86(1):63–70.
27. *Cristiani L, Mancino E, Matera L i sur.* Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur Respir J 2020;55 (4):2000749.
28. *Zhu L, Lu X, Chen L.* Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. Pediatr Res 2020;8(10): 020–0892.
29. *Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. Circ J 2010;74(3):405–10.
30. *Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020;46(4):586–90.
31. *Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV.* Centers for Disease Control and Prevention official web page. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html. Pristupljeno 7. 4. 2020.
32. *Wölfel R, Corman VM, Guggemos W i sur.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020. Online ahead of print. Dostupno na: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x.
33. *EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19.* European Medicines Agency official web page 2020 Mar 18. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19. Pristupljeno 9. 4. 2020.
34. *Zheng F, Liao C, Fan Q-h i sur.* Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci 2020;40(2):275–80.
35. *Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A i sur.* Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part II – Respiratory Sup-

port in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. Indian Pediatr 2020;57(4):335–42.

36. *Noninvasive Ventilatory Support in COVID-19: Friend or Foe?.* Medscape Pediatrics official web page [Medscape Medical News] 2020 Apr 7. Dostupno na: https://www.medscape.com /viewarticle/928259#vp_1. Pristupljeno 7. 4. 2020.
37. *Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM i sur.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;28:1–34.
38. *Chen H, Guo J, Wang C i sur.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020;395(10226):809–15.
39. *Zhu H, Wang L, Fang C i sur.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9(1):51–60.
40. *Zeng L, Xia S, Yuan W i sur.* Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr 2020;26 (2763787).
41. *Lu Q, Shi Y.* Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol 2020;1(10): 25740.
42. *Li Y, Zhao R, Zheng S i sur.* Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis. Online ahead of print. 2020;26(6).

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/

PREPORUKE DRUŠTAVA HLZ-a
ZA VRIJEME TRAJANJA KORONAVIRUSNE BOLESTI COVID-19

RECOMMENDATIONS OF HLZ SOCIETIES
DURING THE COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19

https://www.hlz.hr/category/covid-19/

Liječ Vjesn 2020;142:75–84
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-13

Smjernice | Guidelines

ESPEN-ovo stručno mišljenje i praktične smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2*

ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection

Rocco Barazzoni*[1]✉, Stephan C. Bischoff*[2], Joao Breda[3], Kremlin Wickramasinghe[3], Željko Krznarić[4], Dorit Nitzan[5], Matthias Pirlich[6], Pierre Singer[6], uz podršku ESPEN-ovog vijeća

[1] Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Italy
[2] Institute of Nutritional Medicine, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany
[3] WHO European Office for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, WHO Regional Office for Europe, Moscow, Russian Federation
[4] Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Hrvatska
[5] Health Emergencies and Operation Management, World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark
[6] Imperial Oak Outpatient Clinic, Endocrinology, Gastroenterology & Clinical Nutrition, Berlin, Germany
[7] Department of General Intensive Care and Institute for Nutrition Research, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
* Jednako su doprinijeli rukopisu.

Deskriptori
BETAKORONAVIRUS; INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – komplikacije, liječenje; RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA – etiologija, liječenje; MALNUTRICIJA – dijagnoza, liječenje, prevencija; PROCJENA NUTRITIVNOG STATUSA; PREHRAMBENI DODACI; NUTRITIVNA POTPORA – metode; INTENZIVNO LIJEČENJE – metode; JEDINICE INTENZIVNE SKRBI; NEINVAZIVNA VENTILACIJA; MEHANIČKA VENTILACIJA; EKSTUBACIJA – neželjeni učinci; SMETNJE GUTANJA – etiologija; TJELESNA AKTIVNOST; MIŠIĆNA SLABOST; KARANTENA; MEDICINSKA DRUŠTVA; EUROPA; SMJERNICE

SAŽETAK. Pandemija infekcije COVID-19 predstavlja neviđene izazove i prijetnje za pacijente i zdravstvene sustave u cijelome svijetu. Akutne respiratorne komplikacije koje zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) glavni su uzrok pobola i smrtnosti kod pacijenata sa infekcijom COVID-19. Pacijenti s najlošijim ishodima i većom smrtnošću su imunokompromitirani bolesnici, posebice starije dobi te polimorbidni, kao i pothranjeni bolesnici. Trajanje boravka u JIL-u, polimorbiditet i starija dob obično su povezani s visokim rizikom pothranjenosti, što je samo po sebi relevantan čimbenik rizika za veći pobol i smrtnost u bolesnika s kroničnim i akutnim bolestima. Za bolesnike s infekcijom COVID-19 često je potreban produljeni boravak u JIL-u u svrhu stabilizacije, a to može izravno uzrokovati ili pogoršati malnutriciju, uz pridruženi gubitak skeletne mišićne mase i funkcije koji vode ka invaliditetu, smanjenoj kvaliteti života i dodatnom morbiditetu. Prevenciju, dijagnozu i liječenje malnutricije stoga treba rutinski uključiti u liječenje bolesnika s infekcijom COVID-19. U ovome dokumentu Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) ima za cilj pružiti sažete smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s COVID-19 te predlaže 10 praktičnih preporuka. Praktične smjernice usmjerene su na bolesnike u JIL-u ili u slučaju starije dobi i polimorbiditeta, koji su neovisno povezani s malnutricijom i njezinim negativnim utjecajem na preživljavanje bolesnika.

Descriptors
BETACORONAVIRUS; CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, therapy; RESPIRATORY INSUFFICIENCY – etiology, therapy; MALNUTRITION – diagnosis, prevetion and control, therapy; NUTRITION ASSESSMENT; DIETARY SUPPLEMETNS; NUTRITIONAL SUPPORT – methods; CRITICAL CARE –methods; INTENSIVE CARE UNITS; NONINVASIVE VENTILATION; RESPIRATION, ARTIFICIAL; AIRWAY EXTUBATION – adverse effects; DEGLUTITION DISORDERS – etology; EXERCISE; MUSCLE WEAKNESS; QUARANTINE; SOCIETIES, MEDICAL; EUROPE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SUMMARY. The COVID-19 pandemics is posing unprecedented challenges and threats to patients and healthcare systems worldwide. Acute respiratory complications that require intensive care unit (ICU) management are a major cause of morbidity and mortality in COVID-19 patients. Patients with worst outcomes and higher mortality are reported to include immunocompromised subjects, namely older adults and polymorbid individuals and malnourished people in general. ICU stay, polymorbidity and older age are all commonly associated with high risk for malnutrition, representing per se a relevant risk factor for higher morbidity and mortality in chronic and acute disease. Also importantly, prolonged ICU stays are reported to be required for COVID-19 patients stabilization, and longer ICU stay may per se directly worsen or cause malnutrition, with severe loss of skeletal muscle mass and function which may lead to disability, poor quality of life and additional morbidity. Prevention, diagnosis and treatment of malnutrition should therefore be routinely included in the management of COVID-19 patients. In the current document, the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) aims at providing concise guidance for nutritional management of COVID-19 patients by proposing 10 practical recommendations. The practical guidance is focused to those in the ICU setting or in the presence of older age and polymorbidity, which are independently associated with malnutrition and its negative impact on patient survival.

Prijevod smjernica na hrvatski jezik omogućilo je **Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora**.
Prevele: prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender i doc. dr. sc. Tajana Pavić
* Ovaj se članak može citirati i u originalu:
Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clini Nutrition, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. Rocco Barazzoni, https://orcid.org/0000-0002-4049-2404
Dept. of Medical Sciences – University of Trieste, Strada di Fiume, 447, 34149, Trieste, Italy, e-pošta: barazzon@units.it

Primljeno 30. travnja 2020., prihvaćeno 4. svibnja 2020.

Uvod

Izbijanje pandemije COVID-19 predstavlja neviđene izazove i prijetnje za bolesnike i zdravstvene sustave širom svijeta [1–5]. Bolest zahvaća primarno respiratorni sustav [1–5], ali može se pogoršati do multiorganskog zatajenja i završiti smrću[3]. Akutne respiratorne komplikacije za koje se navodi da zahtijevaju produženi boravak u JIL-u glavni su uzrok pobola i smrtnosti u bolesnika s COVID-19, a osobe starije dobi i polimorbidni bolesnici imaju najgore ishode i veću smrtnost[1–5]. Boravak u JIL-u, posebice kada je produljenog trajanja, neovisan je čimbenik rizika za pojavu malnutricije, praćene gubitkom skeletne mišićne mase i funkcije te vodi dugoročno ka lošijoj kvaliteti života, invalidnosti i pobolu nakon otpuštanja iz JIL-a[6].

Mnoge kronične bolesti poput dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti kao i njihova istodobna prisutnost u polimorbidnih bolesnika[7] te u starijoj životnoj dobi [8] također su vrlo često povezane s visokim rizikom i prevalencijom pothranjenosti i lošijim ishodima. Uzroci pothranjenosti povezane s JIL-om i bolešću uključuju smanjenu pokretljivost i kataboličke promjene, posebice u skeletnom mišićju, kao i smanjen unos hrane, a sve se to može dodatno pogoršati u osoba starije dobi[6–8]. Osim toga, razvoj upale i sepse mogu dodatno potaknuti sve ranije navedene nepoželjne promjene u prisutnosti SARS-CoV-2 infekcije. Provedba adekvatne i pravovremene procjene nutritivnog statusa te odgovarajuće liječenje učinkovito smanjuju komplikacije i poboljšavaju relevantne kliničke ishode u različitim uvjetima, uključujući trajanje boravka u JIL-u, hospitalizacije, više kroničnih bolesti i kod starije dobi [6–8].

Temeljem ranije navedenih zapažanja potrebno je provoditi prevenciju, dijagnostiku i liječenje pothranjenosti u ovih bolesnika kako bi se poboljšala kratkoročna i dugoročna prognoza te klinički ishodi.

U ovome dokumentu Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) ima za cilj pružiti sažete smjernice stručne skupine i praktične smjernice o nutritivnoj potpori bolesnika s COVID-19, s posebnim osvrtom na bolesnike u JIL-u ili u prisutnosti starije dobi ili komorbiditeta, koji predstavljaju neovisne čimbenike rizika za pojavu malnutricije i veću smrtnost. Preporuke se temelje na trenutno važećim ESPEN-ovim smjernicama i dodatnim stručnim savjetima. Budući da ne postoje specifične kliničke studije o prehrani bolesnika s COVID-19, smjernice se mogu temeljiti isključivo na dosadašnjim kliničkim znanjima i najboljoj kliničkoj praksi.

Prevencija i liječenje malnutricije u osoba izloženih riziku ili u bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2

Preporuka 1

Bolesnicima koji su u riziku od loših ishoda i veće smrtnosti uslijed infekcije SARS-CoV-2, posebice kod starijih osoba te polimorbidnih bolesnika, potrebno je provesti probir i procjenu nutritivnog statusa. Ova procjena u početku se treba temeljiti na kriterijima sadržanim u upitniku MUST*, a za hospitalizirane bolesnike na NRS-2002** kriterijima za probir pothranjenosti.

* MUST kriteriji: https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must-calculator

** NRS-2002 kriteriji: https://www.mdcalc.com/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002

Identifikacija rizika i prisutnosti pothranjenosti trebala bi biti prvi korak u procjeni svih bolesnika, s posebnim naglaskom na rizične kategorije bolesnika, uključujući osobe starije dobi i oboljele od kroničnih i akutnih bolesti.

Budući da je pothranjenost definirana ne samo niskom tjelesnom masom, nego i nesposobnošću održanja adekvatnog sastava tijela i skeletne mišićne mase, pretile osobe treba procijeniti prema istim kriterijima.

Alati za probir nutritivnog rizika poput kliničkih alata MUST ili NRS-2002 u dugotrajnoj su primjeni i validirani su u općoj kliničkoj praksi ili u specifičnim bolestima i uvjetima probira. Za opsežniju procjenu nutritivnog statusa bolesnika u nutritivnom riziku razvijeni su različiti alati. To su primjerice SGA ili subjektivna globalna procjena, MNA ili *Mini Nutritional Assessment* posebno namijenjen gerijatrijskim bolesnicima te *NUTRIC score* – kriteriji razvijeni za bolesnike u JIL-u [8,9]. GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) kriteriji su za procjenu pothranjenosti koji su objavljeni nedavno te su ih prihvatila brojna stručna društva za kliničku prehranu širom svijeta[10]. GLIM predlaže pristup dijagnozi pothranjenosti u dva koraka. U prvom koraku provodi se probir pacijenata „u riziku“ korištenjem validiranih alata poput MUST ili NRS-2002, a u drugom koraku provodi se procjena u svrhu stupnjevanja malnutricije (Tablica 1). Prema GLIM kriterijima, dijagnoza malnutricije zahtijeva barem jedan fenotipski kriterij i jedan etiološki kriterij.

Gore navedene napomene primjenjive su za bolesnike u riziku od teške infekcije SARS-CoV-2 te za bolesnike hospitalizirane zbog te infekcije, budući da su lošiji ishodi izvjesni za bolesnike kod kojih je prisutna malnutricija (poput osoba starije dobi ili s komorbiditetima). Održanje primjerenoga nutritivnog statusa te prevencija ili terapija malnutricije posjeduju potencijal smanjenja komplikacija i negativnih ishoda u bolesnika s nutritivnim rizikom koji bi se mogli zaraziti s COVID-19. Nadalje, COVID-19 može biti praćen mučninom, povraćanjem i proljevom, što utječe na unos i apsorpciju hrane[2], stoga je dobar nutritivni status prednost za osobe u riziku od teškog oblika infekcije COVID-19. U nedavno objavljenom preglednom radu o potencijalnim intervencijama za novi koronavirus, temeljenom na kineskim iskustvima, autori

Tablica 1. Fenotipski i etiološki kriteriji za dijagnozu malnutricije, adaptirani prema (9).

Fenotipski kriteriji		Etiološki kriteriji	
Gubitak tjelesne mase (%)	>5% u posljednjih 6 mjeseci ili >10% u više od 6 mjeseci	Smanjen unos hrane ili smanjena asimilacija**	50% EP > 1 tjedna, ili smanjenje >2 tjedna, ili bilo koje kronične GI bolesti koje negativno utječu na apsorpciju ili digestiju hrane
Nizak indeks tjelesne mase (kg/m^2)	<20 ako je bolesnik <70 godina, ili <22 ako je >70 godina Azija: <18,5 ako je <70 godina, ili <20 ako je >70 godina	Upala***	Povezana s akutnom bolesti ili ozljedom odnosno kroničnom bolesti
Smanjena mišićna masa	Smanjenje dijagnosticirano nekim od validiranih tehnika mjerenja sastava tijela*		

Kratice: GI, gastrointestinalne; EP, energetske potrebe.

* Mišićna masa može se procijeniti uz pomoć DEXA, BIA, CT ili MRI. Alternativno, koriste se uvriježena antropometrijska mjerenja – mjerenje opsega nadlaktice ili potkoljenice (pogledati: https://nutritionalassessment.mumc.nl/en/anthropometry). Granične vrijednosti za smanjenu mišićnu masu treba adaptirati u skladu s rasom (Azija). Funkcionalna procjena poput dinamometrije šake također se treba razmotriti.

** Razmotriti gastrointestinalne simptome kao dodatne indikatore koji mogu ugroziti prehrambeni unos ili apsorpciju, npr. disfagija, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija ili abdominalna bol. Smanjena asimilacija hrane / nutrijenata povezana je s malapsorpcijskim bolestima poput sindroma kratkog crijeva, insuficijencije pankreasa te nakon barijatrijske kirurgije. Treba uzeti u obzir i ezofagealne strikture, gastroparezu i intestinalnu pseudo-opstrukciju.

*** Akutne bolesti / ozljede: teška upala povezana je s teškom infekcijom, opeklinama, traumom ili ozljedom glave. Kronične bolesti: kronična ili rekurentna blaga do umjerena upala može biti povezana s malignim bolestima, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, kongestivnim zatajenjem srca, kroničnim bolestima bubrega ili bilo kojom bolesti koja se javlja uz kroničnu ili rekurentnu upalu. Prolazna upala niskog stupnja ne uklapa se u ovaj etiološki kriterij. C-reaktivni protein može se koristiti kao laboratorijski parametar.

predlažu da se svakom bolesniku s infekcijom procijeni nutritivni status prije uvođenja propisane terapije[11]. Prediktori mortaliteta mogu se identificirati multivarijantnom analizom na modelu influence, a to su: tip virusa (OR 7.1), malnutricija (OR 25.0), hospitalne infekcije (OR 12.2), respiratorna insuficijencija (OR 125.8) i plućni infiltrat vidljiv na rendgenu (OR 118 6.0)[12]. Valja uzeti u obzir da su i pothranjena djeca u povećanom riziku od virusne pneumonije i potencijalno fatalnog ishoda infekcije. Primjerice, pokazano je da su pneumonija i malnutricija snažni prediktori mortaliteta među djecom hospitaliziranom zbog HIV infekcije[13].

Preporuka 2

Pothranjene osobe trebaju optimizirati svoj nutritivni status, idealno putem nutritivnog savjetovanja s iskusnim profesionalcima (ovlaštenim kliničkim dijetetičarima, nutricionistima te liječnicima specijaliziranim za kliničku prehranu).

Retrospektivne analize podataka dostupnih o pandemiji gripe iz 1918. godine otkrile su da je težina bolesti ovisila o čimbenicima virusa i domaćina, odnosno zaražene osobe. Među čimbenicima vezanim za domaćina u smislu varijacija u pobolu i smrtnosti od gripe ulogu su igrali dob, stanični i humoralni imunosni odgovori, genetika te način prehrane[11]. Malnutricija i glad povezivani su s težom kliničkom slikom bolesti i većom smrtnosti i u mlađoj populaciji oboljelih. Pothranjenost ostaje problem za virusne pandemije i u 21. stoljeću. Štoviše, smatra se da je kronična malnutricija doprinijela povećanom pobolu i smrtnosti u djece u Gvatemali tijekom pandemijske gripe 2009. godine[12].

U budućim virusnim pandemijama možda ćemo se suočiti s „dvostrukim teretom" malnutricije, kada će i pothranjenost i prekomjerna tjelesna masa i pretilost utjecati na nastanak težih oblika bolesti. Znanstveno je dokumentirano da pretilost povećava rizik hospitalizacije i mortaliteta uslijed infekcije virusom gripe, a pretilost inhibira i za virus specifične CD8+ T stanične odgovore i stvaranje antitijela na sezonsko cjepivo protiv gripe[11]. Izazov trenutne i budućih pandemija stoga nije samo zaštititi pothranjene bolesnike, nego i rastući broj pretilih osoba[11]. To je posebno važno za europsku regiju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO-a), jer u mnogim europskim zemljama pretilost i prekomjerna tjelesna masa pogađaju 30–70% stanovništva[14]. U nedavno provedenoj japanskoj studiji pothranjenost i upala pluća identificirani su kao prognostički čimbenici infekcije virusom influence, koji su podložni medicinskoj intervenciji. Koristeći Coxov regresijski model s odabranim neovisnim varijablama – muški spol, težina bolesti, razina albumina u serumu i upala pluća – studija je pokazala povezanost s preživljavanjem 30 dana od početka gripe[13]. Naše smjernice temeljimo na ranije objavljenim ESPEN-ovim smjernicama, s posebnim naglaskom na smjernicama za kliničku prehranu za polimorbidne pacijente[7] i onima namijenjenim bolesnicima starije dobi[8]. Čitatelja upućujemo na cjelovite smjernice za konkretne preporuke u raznim specifičnim uvjetima koji se mogu susresti u bolesnika s infekcijom COVID-19. Prisutnost barem dviju kroničnih bolesti kod iste osobe može se definirati kao polimorbiditet, a karakterizira je i povećan nutritivni rizik. Osobe starije dobi izložene su većem

riziku zbog kombinacija veće prevalencije komorbiditeta, promjena u sastavu tijela povezanih sa starenjem s postupnim gubitkom skeletne mišićne mase i funkcije (sarkopenija), s dodatnim čimbenicima, uključujući oralne probleme, psiho-socijalna pitanja, kognitivna oštećenja te loš financijski status. Pretili bolesnici starije dobi s kroničnim bolestima izloženi su riziku smanjenja skeletne mišićne mase i funkcije te ih je stoga potrebno u potpunosti uključiti u gore navedene preporuke. Treba izbjegavati prehrambene preporuke koje potiču na ograničavanje prehrambenog unosa. Za bolesnike s infekcijom COVID-19 postupak savjetovanja može se provesti telekonferencijom, telefonom ili drugim sredstvima komuniciranja, ako je prikladno i moguće, kako bi se smanjio rizik od infekcije djelatnika i širenja infekcije drugih pacijenata i osoblja.

Energetske potrebe mogu se izmjeriti primjenom indirektne kalorimetrije, ako je metoda dostupna (uz primjerenu sterilizaciju opreme), ili primjenom prediktivnih jednadžbi temeljenih na tjelesnoj masi bolesnika poput ovih:

(1) 27 kcal po kilogramu tjelesne mase na dan; ukupna energijska potrošnja za polimorbidne bolesnike u dobi >65 godina (preporuka 4.2 u referenci 7);
(2) 30 kcal po kilogramu tjelesne mase na dan; ukupna energijska potrošnja za teško pothranjene polimorbidne bolesnike (preporuka 4.3. u referenci 7)*;
(3) 30 kcal po kilogramu tjelesne mase na dan za bolesnike starije dobi; okvirna vrijednost energetskih potreba koju treba individualno prilagoditi sukladno nutritivnom status, stupnju tjelesne aktivnosti, stadiju bolesti i podnošenju nutritivnog unosa (preporuka 1 u referenci 8).

* Cilj od 30 kcal/kg tjelesne mase u teško pothranjenih bolesnika treba postići pažljivo i postupno, budući da je ovo populacija u visokom riziku od *refeeding* sindroma (sindroma ponovne uspostave hranjenja).

Potrebe za proteinima obično se izračunavaju putem formula poput sljedećih:

(1) 1 g proteina po kilogramu tjelesne mase na dan u osoba starije dobi; količinu treba individualno prilagoditi uzevši u obzir nutritivni status, stupanj tjelesne aktivnosti, stadij bolesti i podnošenje nutritivnog unosa (preporuka 2 u referenci 8);
(2) ≥ 1 g proteina po kilogramu tjelesne mase na dan u polimorbidnih hospitaliziranih bolesnika u svrhu prevencije gubitka tjelesne mase, smanjenja rizika komplikacija i ponovnih prijema u bolnicu (rehospitalizacija) te boljih ishoda (preporuka 5.1 u reference 7).

Potrebe za mastima i ugljikohidratima usklađuju se s ukupnim energetskim potrebama uzevši u obzir preporučeni omjer masti i ugljikohidrata od 30:70 (bolesnici bez respiratorne insuficijencije), odnosno 50:50 (bolesnici na respiratoru, vidi dolje).

Preporuka 3

Pothranjene osobe trebaju osigurati odgovarajuću nadomjesnu primjenu vitamina i minerala.

Dio konvencionalnoga nutritivnog pristupa prevenciji virusnih infekcija jest suplementacija ili nadomjesna primjena vitamina kako bi se potencijalno smanjio negativni učinak bolesti[15]. Primjerice, nedostatak vitamina D povezuje se s različitim virusnim bolestima koje uključuju gripu ili influencu[16–19], HIV[20] i hepatitis C[21], međutim, nisu sve studije suglasne kad je u pitanju influenca[22,23]. COVID-19 prvi put je otkriven u zimu 2019. godine i najčešće su obolijevale osobe zrele i starije dobi. Buduća istraživanja trebaju potvrditi je li nedostatak vitamina D češći u bolesnika s infekcijom COVID-19 i je li koncentracija 25-OH vitamina D u krvi bolesnika povezana s ishodom ove bolesti. U prilog ovoj hipotezi govore rezultati studije na animalnom modelu koji pokazuju da snižena koncentracija vitamina D u krvi krava povećava rizik infekcije koronavirusom u ovih životinja[24].

Drugi primjer je vitamin A, kao poznati „antiinfektivni" vitamin, budući da brojni sustavi obrane od infekcije ovise o primjerenoj opskrbi ovim vitaminom. Primjerice, nedostatak vitamina A povezuje se s ospicama (morbili) i proljevima, a ospice mogu pokazati tešku kliničku sliku u djece s nedostatkom vitamina A. Nadalje, postoje znanstveni dokazi koji ukazuju da nadomjesna primjena vitamina A smanjuje pobol i smrtnost u različitim infektivnim bolestima poput ospica, proljeva, pneumonije izazvane ospicama, HIV infekcije i malarije. Suplementacija vitaminom A može pružiti izvjesnu zaštitu protiv drugih smrtonosnih bolesti uključujući malariju, infektivne bolesti pluća i HIV. Na eksperimentalnim modelima, utjecaj zaraze infektivnim virusom bronhitisa (IBV), vrste koronavirusa, bio je izraženiji u pilića hranjenih dijetom deficitarnom vitaminom A u usporedbi s pilićima hranjenim dijetom s primjerenom količinom vitamina A[25]. Nadalje, opisano je da nadomjesna primjena vitamina A u ljudi smanjuje pobol i smrtnost od različitih infektivnih bolesti poput ospica, infektivnih proljeva, pneumonije povezane s ospicama, malarije i infekcije HIV / AIDS. Pandemija COVID-19 ukazala je na pitanje kako infekcija SARS-CoV-2 utječe na osobe oboljele od HIV-a / AIDS-a. U bolesnika kod kojih se terapijski postupci za HIV / AIDS provode zadovoljavajuće, rizik komplikacija COVID-19 se ne povećava. Međutim, u mnogim krajevima svijeta oboljeli od AIDS-a primaju suboptimalnu terapiju i skloniji su teškim komplikacijama. Postoje dokazi da primjerena nutritivna potpora za sve, a posebice za osobe koje žive s AIDS-om, može

pospješiti otpornost prema drugim infekcijama uslijed jačanja imunosnog sustava[26].

Općenito, niske razine ili nedovoljan unos mikronutrijenata poput vitamina A, E, B6 i B12, cinka i selena povezuju se s neželjenim kliničkim ishodima tijekom virusnih infekcija[27]. Ove postavke potvrđene su i u nedavno objavljenom pregledu autora Zhang i Yunhui Liu[15] koji su predložili da se osim određivanja vitamina A i D razmotri i procjena statusa vitamina B kompleksa, vitamina C, omega-3 masnih kiselina, selena, cinka i željeza u bolesnika s infekcijom COVID-19. Iako je važno prevenirati i sanirati deficite mikronutrijenata, ne postoje dokazi da rutinska empirijska primjena suprafizioloških ili supraterapijskih doza mikronutrijenata može prevenirati ili poboljšati ishod infekcije COVID-19. Temeljeno na gore navedenim opservacijama, preporučuje se osiguravanje dnevno potrebnih količina vitamina i minerala, posebice pothranjenim bolesnicima u riziku ili oboljelim od COVID-19, s ciljem optimiranja opće antiinfektivne nutritivne obrane.

Preporuka 4

Bolesnici u karanteni ili samoizolaciji trebaju nastaviti s redovitom tjelesnom aktivnošću uz primjerene mjere opreza.

Smanjenje rizika infekcije najbolje se postiže boravkom u kući, što se preporučuje tijekom pandemije, posebice za osobe u riziku od COVID-19 te za sve zaražene s umjerenim tijekom bolesti.

Produženi boravak u kući može dovesti do pojačanog sjedilačkog ponašanja poput prekomjerne količine vremena provedenog sjedeći, ležeći, i to ne samo radi odmaranja, već i zbog drugih radnji poput igranja videoigara, gledanja televizije te korištenja mobilnih uređaja. Svakodnevica nam se drastično mijenja, sve se manje krećemo, što uzrokuje smanjenje dnevne energetske potrošnje pojedinca. Posljedično, karantena može dovesti do povećanog rizika od kroničnih nezaraznih bolesti, kao i potencijalnog pogoršanja istih kod već oboljelih osoba. Nadalje, javlja se velik rizik od pojave pretilosti, gubitka mišićne mase i mišićne snage, a postoji i mogućnost gubitka imunosne sposobnosti, budući da je više studija ukazalo na povoljan učinak aerobne aktivnosti na imunosnu funkciju. U znanstvenom radu objavljenom u veljači ove godine, Chen i suradnici[28] zaključili su kako bi ljudi u ovim neizvjesnim vremenima trebali biti tjelesno aktivni i kod kuće radi održavanja funkcije imunosnog sustava i zdravlja općenito.

Izvođenje različitih jednostavnih i lakih vježbi kod kuće i više je nego prikladno za izbjegavanje prijenosa infekcije koronavirusom i održavanje zadovoljavajuće razine kondicije pojedinca. Takvi oblici vježbanja mogu uključivati vježbe snage, vježbe ravnoteže, vježbe istezanja ili njihovu kombinaciju. Neki od primjera kućnih vježbi su hodanje po kući, podizanje i nošenje namirnica, naizmjenični iskoraci, penjanje po stepenicama, ustajanje sa stolca i sjedanje, čučnjevi uz stolac, trbušnjaci i sklekovi. Uz to, treba uzeti u obzir i tradicionalne vježbe poput Tai Ji Quan, Qigong i joge koje ne zahtijevaju opremu, trebaju malo prostora i mogu se vježbati u bilo kojem trenutku.

U današnje doba dostupni su nam razni sadržaji usmjereni na poticanje tjelesne aktivnosti putem interneta, mobilnih aplikacija i televizije, a mogu biti od velike koristi. To su prikazi vježbanja u obliku slika i videozapisa, motivirajućih dnevnih i tjednih „izazova", a upravo ovi alati mogu pridonijeti održavanju tjelesne funkcije i mentalnog zdravlja tijekom ovoga kritičnog razdoblja. Uz poštivanje propisanih mjera, mogu se razmatrati i aktivnosti na otvorenom, poput vrtlarenja (ako posjedujete vlastiti vrt), tjelovježbe na otvorenom (npr. badminton) ili hodanja / trčanja kroz šumu (samostalno ili u manjim obiteljskim skupinama, poštujući razmak od minimalno 2 metra). Svakodnevno > 30 min ili svaki drugi dan > 1h tjelovježbe preporučljivo je za održavanje kondicije, mentalnog zdravlja, mišićne mase, a time i optimalne potrošnje energije i sastava tijela.

Preporuka 5

Oralni nutritivni dodaci (ONS) trebaju se koristiti kada prehrambeno savjetovanje i obogaćivanje hrane nisu dostatni za postizanje nutritivnih ciljeva. ONS bi trebali osigurati najmanje 400 kcal na dan uključujući 30 g ili više proteina na dan u razdoblju od najmanje mjesec dana. Učinkovitost i očekivana korist ONS-a procjenjuje se jednom mjesečno.

Držimo da se generalne smjernice o ulozi ONS-a u prevenciji i liječenju malnutricije mogu u potpunosti primijeniti u kontekstu COVID-19 infekcije (vidjeti i preporuke 2.1–2.3. u ref.7 i preporuke 23,26 i 27 u ref. 8). Osobe inficirane virusom SARS-CoV-2 koje se ne liječe u JIL-u treba stoga liječiti u svrhu prevencije ili liječenja malnutricije. Kad god je to moguće treba preferirati oralni put unosa. Upućujemo na pojedinačne smjernice za optimizaciju kalorijskog unosa. Nutritivno liječenje treba započeti rano tijekom hospitalizacije (unutar 24–48 h). Posebnu pažnju treba obratiti na starije i polimorbidne bolesnike već narušenoga nutritivnog statusa, čije nutritivne ciljeve treba dosizati polako da bi se izbjegao *refeeding* sindrom. ONS predstavlja visokoenergetsku alternativu uobičajenim obrocima, a može biti dodatno obogaćen proteinima i mikronutrijentima čije propisane količine treba redovito osiguravati. U slučajevima upitne suradljivosti, potrebna je češća evaluacija i eventualno modifikacija vrste ONS-a, npr. tjedno. Nutritivnu terapiju potrebno je nastaviti i nakon otpusta iz bolnice uz individuali-

zirani nutritivni plan i ONS, što je posebice važno ako otprije postoje rizični čimbenici za malnutriciju koje je akutna bolest i hospitalizacija dodatno pogoršala.

Preporuka 6

U polimorbidnih hospitaliziranih bolesnika i starijih bolesnika s povoljnom prognozom čiji se nutritivni ciljevi ne mogu postići oralnim putem potrebno je započeti enteralnu prehranu (EN). Parenteralnu prehranu (PN) treba razmotriti kada EN nije indicirana ili ne može doseći zadane ciljeve.

Enteralnu prehranu treba primijeniti kada se nutritivne potrebe ne mogu zadovoljiti oralnim putem, odnosno kada se očekuje da se oralni unos neće moći uspostaviti kroz više od tri dana ili kada se očekuje da će zadovoljiti manje od polovice energetskih potreba tijekom više od jednog tjedna. U tom slučaju EN je superiorna u odnosu na PN zbog manjeg rizika infektivnih i neinfektivnih komplikacija (vidjeti preporuku 3.1. u ref. 7 i preporuku 29 u ref. 8). Nadgledanje potencijalnih komplikacija EN ipak je potrebno redovito provoditi. U situacijama kada je realno očekivati poboljšanje nutritivnog statusa ne postoje ograničenja uporabe EN ili PN što se tiče dobi ili određene dijagnoze.

Nutritivna potpora bolesnika inficiranih sa SARS-CoV-2 u jedinicama intenzivne skrbi

U ovom dijelu preporuke se temelje na recentnim ESPEN-ovim smjernicama o nutritivnoj terapiji u jedinicama intenzivne skrbi[6] i stupnjevima respiratorne terapije u ovisnosti o stanju bolesnika[4]. Nutritivna problematika treba uzeti u obzir vrstu respiratorne potpore u jedinicama intenzivne skrbi (Tablica 2.).

Stanje prije intubacije

Preporuka 7

Za COVID-19 bolesnike u jedinicama intenzivnog liječenja koji nisu na mehaničkoj ventilaciji i koji ne dosižu energetske ciljeve uobičajenom prehranom, prvo treba razmotriti oralne nutritivne dodatke (ONS), a potom enteralnu prehranu. Ako postoje prepreke enteralnom putu, preporučuje se periferna parenteralna prehrana.

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV): Općenito, samo malom dijelu bolesnika (25–45%) koji su primljeni u JIL radi monitoriranja, neinvazivne ventilacije i opservacije nakon ekstubacije bude propisana oralna prehrana, kao što je prikazano u istraživanju *Nutrition Day ICU*[29]. Reeves i sur.[30] u svom su istraživanju zaključili da energetsko-proteinski unos u bolesnika s ARDS-om liječenih NIV-om nije adekvatan. Treba istaknuti da komplikacije dišnog puta mogu nastati nakon duljeg medijana neinvazivne ventilacije kod bolesnika koji su dobivali EN[31]. Na preporuku za započinjanje EN utječe činjenica da postavljanje nazogastrične sonde (NGS) radi hranjenja može rezultirati: 1) propuštanjem zraka, što može kompromitirati učinkovitost NIV-a; 2) distenzijom želuca koja može utjecati na funkciju ošita i učinkovitost NIV-a[32]. Ove zapažene pojave mogu biti barem dijelom razlog neprimjerene primjene enteralne prehrane, što pak rezultira gladovanjem bolesnika, posebice tijekom prvih 48 sati u JIL-u, i većim rizikom pothranjenosti i komplikacija[33]. Periferna PN može se stoga primijeniti u tim situacijama.

Nosne kanile (FNC) i nosne kanile visokog protoka (HFNC): Često se smatra da bolesnici liječeni oksigenoterapijom putem nosnih kanila mogu nastaviti oralnu prehranu[34]. Nekoliko istraživanja opisalo je implementaciju nutritivne potpore tijekom korištenja ove tehnike. Ipak, ograničeni dokazi ukazuju da je energetsko-proteinski unos nedovoljan da bi se spriječila ili liječila pothranjenost bolesnika s nosnim kanilama visokog protoka[35,35a]. Preporučuje se primjerena procjena unosa nutrijenata za vrijeme uzimanja ONS-a ili EN ako oralni put nije dostatan.

Razdoblje mehaničke ventilacije

Ako se nakon dva sata terapije nosnom kanilom visokog protoka ili neinvazivnom ventilacijom ne postigne zadovoljavajuća oksigenacija, postavlja se indikacija za mehaničku ventilaciju. U ovoj situaciji primjenjive su ESPEN-ove smjernice za prehranu u jedinicama intenzivne skrbi[6] prema kojima smo ovdje saželi preporuke za intubirane i mehanički ventilirane COVID-19 bolesnike.

Preporuka 8

Intubiranim i mehanički ventiliranim COVID-19 bolesnicima enteralnu prehranu (EN) treba započeti pomoću nazogastrične sonde (NGS); postpiloričnо hranjenje rezervirano je za bolesnike sa želučanom intolerancijom nakon terapije prokineticima ili za bolesnike s visokim rizikom od aspiracije. Ležeći položaj ne predstavlja ograničenje ili kontraindikaciju za EN.

Energetske potrebe: kako bi se ustanovile energetske potrebe potrebno je odrediti potrošnju energije bolesnika (EE), idealno pomoću indirektne kalorimetrije. Izokalorijska, prije nego hipokalorijska prehrana propisuje se potom nakon rane faze akutne bolesti. Ako kalorimetrija nije dostupna, bolji uvid u EE nego jednadžbe dat će VO2 (potrošnja kisika) iz katetera u plućnoj arteriji ili VCO2 (proizvodnja ugljičnog dioksida) iz respiratora.

Opskrba energije: u ranoj fazi akutne bolesti primjenjuje se hipokalorijska prehrana (koja ne prelazi 70%

Tablica 2. Nutritivna potpora u ovisnosti o respiratornoj potpori bolesnika u JIL-u.

	Odjel	JIL dan 1–2	JIL dan 2–	Odjel rehabilitacija
Oksigenoterapija i mehanička ventilacija	Nije potrebna ili O2 potpora putem (H)FNC	FNC pa mehanička ventilacija	Mehanička ventilacija	Moguća ekstubacija i transfer na odjel
Zatajenje organa	Bilateralna pneumonija, trombocitopenija	Pogoršanje respiratornog statusa; ARDS; mogući šok	Mogući MOF	Progresivni oporavak nakon ekstubacije
Nutritivna potpora	Probir malnutricije; oralno hranjenje/ONS, EN ili PN ako je potrebno	Definirati energetske i proteinske ciljeve; u slučaju FNC ili NIV davati hranu oralno ili EN, a ako nije moguće, PN	Rano enteralno hranjenje, proteini, mobilizacija	Procjena disfagije; oralna prehrana ako je moguće; ako nije EN ili PN; povisiti unos proteina i dodati vježbanje

Prema razvoju progresije infekcije, predlaže se medicinska nutritivna terapija zajedno s respiratornom potporom u JIL-u. Kratice: JIL, jedinica intenzivne skrbi; FNC, protočna nosna kanila; (H) FNC = (High) FNC, nosna kanila visokog protoka; ARDS, akutni respiratorni distres sindrom; MOF, multiorgansko zatajenje; ONS, oralna nutritivna potpora.

EE) s postupnim povećanjem količine do 80–100% nakon trećega dana. Ako se koriste jednadžbe za izračun EE, tijekom prvog tjedna boravka u JIL-u preporučuje se hipokalorijska prehrana (ispod 70% predviđenih potreba) kako bi se izbjeglo prekomjerno hranjenje (*overfeeding*).

Proteinske potrebe: tijekom kritične bolesti postupno se unose količine proteina od 1,3 g/kg TM/dan. Dokazano je da ova ciljna vrijednost poboljšava preživljenje, dominantno u krhkih bolesnika. Za pretile bolesnike u situacijama kad nije dostupno mjerenje sastava tijela preporučuje se 1,3 g/kg „prilagođene TM"/dan proteina. Prilagođena tjelesna masa izračunava se kao idealna TM + (aktualna TM – idealna TM) x 0,33 [6]. S obzirom na važnost očuvanja skeletne mišićne mase i funkcije i izrazito kataboličko stanje bolesti i boravka u JIL-u, mogu se upotrijebiti dodatne strategije u svrhu pojačanja mišićnog anabolizma. Posebice treba spomenuti kontroliranu tjelesnu aktivnost i mobilizaciju koje doprinose blagodatima nutritivne terapije.

Preporuka 9

Kod bolesnika koji ne toleriraju ciljnu količinu enteralne prehrane (EN) tijekom prvog tjedna u JIL-u treba razmotriti započinjanje parenetralne prehrane (PN) na individualnoj osnovi. PN ne treba započinjati dok se nisu iscrpile sve strategije za maksimalnu toleranciju EN.

Ograničenja i mjere opreza: u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji dosizanje punog opsega nutritivne potpore treba provoditi postupno.

Kontraindikacije

EN treba odgoditi:

- u situacijama hemodinamske nestabilnosti i šoka;
- u situacijama nekontrolirane životno ugrožavajuće hipoksemije, hiperkapnije ili acidoze.

Mjere opreza tijekom razdoblja rane stabilizacije: započeti s malom količinom EN:

- čim je stanje šoka kontrolirano tekućinom, vazopresorima ili inotropima, no treba paziti na znakove ishemije crijeva;
- u bolesnika sa stabilnom hipoksemijom i kompenziranom ili permisivnom hiperkapnijom i acidozom.

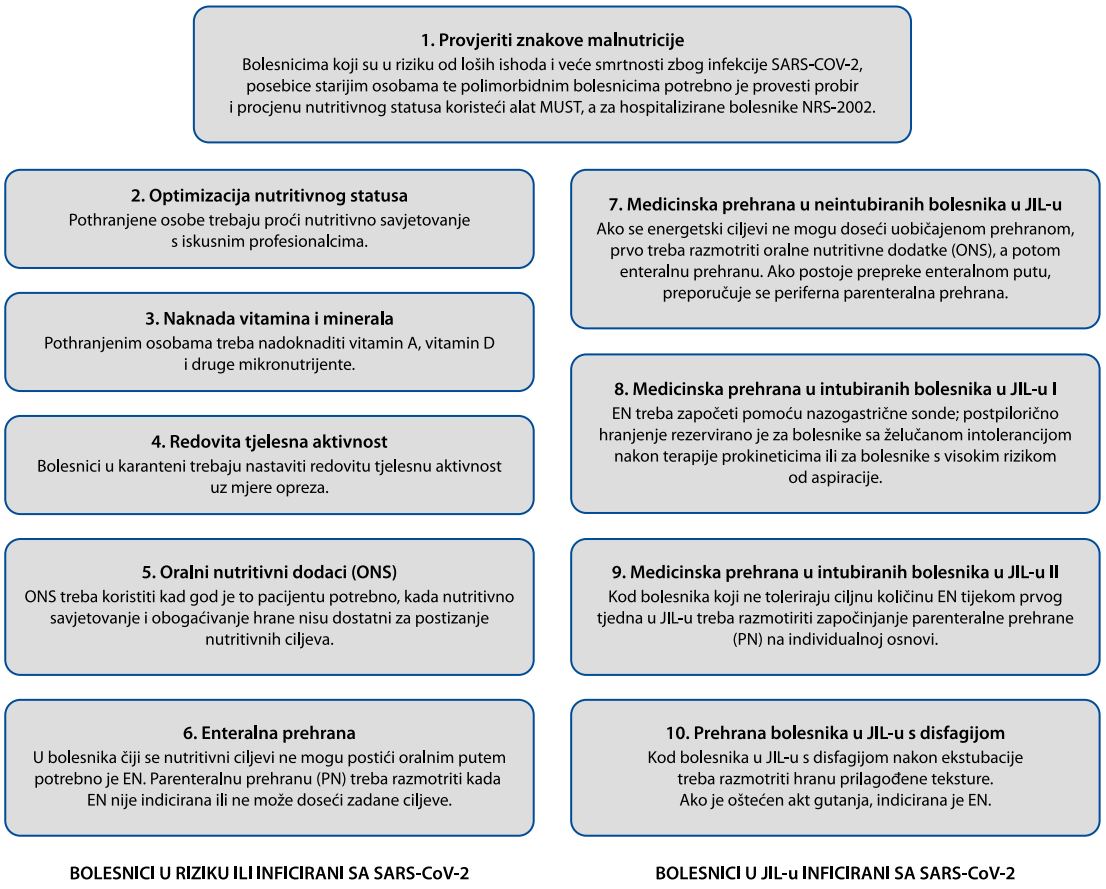
Opći komentari: kada je bolesnik stabiliziran, čak i u ležećem položaju, moguće je započeti EN u količini do 30% energetskih potreba izmjerenih indirektnom kalorimetrijom. Količina EN se povećava progresivno. Ako se koriste jednadžbe, preporučuje se započinjanje s 20 kcal/kg TM/dan uz povećanje energetskog unosa do 50–70% ciljnih vrijednosti drugoga dana da bi se dostiglo 80–100% četvrtoga dana. Ciljnu vrijednost unosa proteina od 1,3 g/kg TM/dan treba dostići od trećega do petoga dana. NGS je preferirani put unosa EN, ali u slučajevima velikog rezidualnoga želučanog volumena (više od 500 mL) potrebno je što prije postaviti nazojejunalnu sondu (NJS). Iako za to nema čvrstih dokaza, smatra se da uporaba omega-3 masnih kiselina može poboljšati oksigenaciju. U slučaju intolerancije na EN, treba razmotriti PN. Vrijednosti glikemije treba održavati unutar referentnih vrijednosti između 6 i 8 mmol/L, uz kontrolu triglicerida i elektrolita, uključujući fosfate, kalij i magnezij[6].

Razdoblje nakon mehaničke ventilacije i disfagija

U razdoblju nakon mehaničke ventilacije bolesnici često imaju problema s gutanjem i posljedičnom disfagijom, što može značajno ograničavati oralni unos, čak i ako je opće stanje značajno poboljšano. Sljedeće preporuke mogu se stoga primijeniti na COVID-19 bolesnike nakon ekstubacije.

Preporuka 10

Kod bolesnika u JIL-u s disfagijom nakon ekstubacije treba razmotriti hranu prilagođene teksture. Ako je oštećen akt gutanja, indicirana je EN. U stanjima



Slika 1. Nutritivna skrb osoba u riziku od COVID-19, osoba oboljelih od COVID-19 i bolesnika u JIL-u na mehaničkoj ventilaciji. Za detalje vidjeti tekst.

vrlo visokog rizika od aspiracije indicirano je postavljanje NJS, ili, ako to nije moguće, vađenje sonde i privremena PN tijekom razdoblja vježbanja gutanja.

Poremećaji gutanja u postekstubacijskom periodu mogu trajati i do 21 dan, posebice u starijih bolesnika i nakon prolongirane intubacije[36,37], što ovu komplikaciju čini relevantnom u COVID-19 bolesnika. Opisano je da je čak do 24% starijih bolesnika ovisno o prehrani pomoću sonde tri tjedna nakon ekstubacije[38]. Teška postekstubacijska disfagija povezuje se s lošijim ishodima uključujući pneumonije, reintubacije i smrtnost tijekom hospitalizacije. Recentna istraživanja pokazuju da 29% bolesnika u JIL-u ima protrahirani postekstubacijski poremećaj gutanja pri otpustu, a neke poteškoće s gutanjem zaostaju čak i četiri mjeseca nakon otpusta[39]. Autori preporučuju da se takvi bolesnici upute na procjenu akta gutanja kako bi se izbjegle komplikacije vezane za oralno hranjenje[40,41]. Nakon traheotomije većina bolesnika se može vratiti na uobičajeni oralni unos hrane, iako dugotrajna trahealna kanila može odgoditi početak zadovoljavajućega oralnog unosa[42]. Ne postoje značajna istraživanja o dodatnoj PN u ovoj populaciji, iako se ona može primijeniti ako se energetsko-proteinski ciljevi ne mogu doseći na drugi način.

Stečena slabost nakon JIL-a (*ICU-acquired weakness ICUAW*)

Dugotrajna prognoza bolesnika koji su preživjeli hospitalizaciju u JIL-u ovisi o zaostalim fizičkim, kognitivnim i mentalnim oštećenjima[43]. Gubitak mišićne mase i funkcije može biti nevjerojatan, što je i najveći problem preživjelih[44]. To se posebice odnosi na starije i komorbidne bolesnike kod kojih češće viđamo preegzistirajuća katabolička stanja i oštećenje mišićne mase i funkcije, a ova skupina bolesnika je sama po sebi sklonija izrazitijem kataboličkom odgovoru na COVID-19 i boravku u JIL-u. Za većinu COVID-19 bolesnika trajanje hospitalizacije u JIL-u duže od dva tjedna dodatno pogoršava mišićno-kataboličko stanje. Primjeren unos energije, pritom vodeći računa o izbjegavanju prekomjernog hranjenja (*overfeeding*), i primjeren unos proteina od presudne su važnosti u prevenciji teškoga gubitka mišićne mase i funkcije (vidjeti Preporuku 2 i komentare). Kako nema kvalitetnih istraživanja o nekim dodatnim specifičnim terapijama na ovom području, konačne preporuke se ne mogu donijeti, međutim recentna istraživanja pokazuju da postoji pozitivan učinak tjelesne aktivnosti u kombinaciji s dodatnim aminokiselinama ili njihovim metabolitima[45, 46].

Završne primjedbe

Nutritivna intervencija i terapija trebaju biti integralni dio skrbi za oboljele od SARS-CoV-2 infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja, odjelima interne medicine, kao i u općoj praksi. U ovom dokumentu predloženo je deset preporuka koje se odnose na nutritivnu skrb COVID-19 bolesnika (Slika 1). Nutritivna terapija treba biti dijelom skrbi za ove bolesnike tijekom svih koraka liječenja, a posebnu pažnju treba posvetiti starijim, krhkim i komorbidnim bolesnicima. Smatramo da se pridržavanjem ovih preporuka ishod bolesnika može poboljšati, a oporavak skratiti, pogotovo nakon perioda boravka u JIL-u. Samo sveobuhvatan pristup koji neće izostaviti prehranu iz mjera za održavanja života ima mogućnost poboljšati ishod, posebice u fazi oporavka.

Dok su zdravstveni djelatnici zaokupljeni osobnom zaštitnom opremom (PPE, *personal protecting equipment*), načinom njene uporabe ili povećanjem broja respiratora, istovremeno je važna i edukacija o prehrani ovih bolesnika. Predlažemo da sudionici ovog procesa poput SZO-a, ministarstava zdravstva, nutricionista, stručnjaka iz područja javnog zdravstva razvijaju mehanizme diseminacije znanja među zdravstvenim djelatnicima. Uprava bolnice trebala bi nutritivne potrebe držati ključnima u procesu raspodjele resursa. Kod pothranjenih bolesnika veća je vjerojatnost da dolaze iz lošijega socioekonomskog okružja i rješavanje malnutricije važan je korak u tome da ne izostavimo nikoga u ovoj borbi protiv COVID-19 pandemije.

Sukob interesa

Autori izjavljuju da nemaju sukoba interesa što se tiče sadržaja ovog rada. Sami autori su odgovorni za stavove iznesene u ovome radu, a oni nužno ne predstavljaju poglede, odluke ili pravila Svjetske zdravstvene organizacije.

LITERATURA

1. *Zhu N, Zhang D, Wang W i sur.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382:727–33.
2. *Chen N, Zhou M, Dong X i sur.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507–13.
3. *Huang C, Wang Y, Li X i sur.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497–500.
4. *Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y,Timsit JF.* Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. Intensive Care Med 2020 Feb 26. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x. [Epub ahead of print].
5. *Zhou F, Yu T, Du R i sur.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 Mar 11. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print].
6. *Singer P, Blaser AR, Berger MM i sur.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019; 38:48–79.
7. *Gomes F, Schuetz P, Bounoure L i sur.* ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. Clin Nutr 2018;37:336–53.
8. *Volkert D, Beck AM, Cederholm T i sur.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr 2019; 38:10–47.
9. *Cederholm T, Barazzoni R, Austin P i sur.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017;36:49–64.
10. *Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD i sur., GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group*. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019;38: 1–9.
11. *Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE.* Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. Front Cell Infect Microbiol 2018 Oct 8;8:343.
12. *Reyes L, Arvelo W, Estevez A i sur.* Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. Influenza Other Respir. Viruses 2010;4:129–40.
13. *Maruyama T, Fujisawa T, Suga S i sur.* Outcomes and prognostic features of patients with influenza requiring hospitalization and receiving early antiviral therapy: a prospective multicenter cohort study. Chest 2016;149:526–34.
14. *World Health Organization.* Regional Office for Europe, data and statistics on obesity. Dostupno na: http://www.euro.who.int/en/healthtopics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics. Pristupljeno: 23. 3. 2020.
15. *Zhang L, Liu Y.* Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. J Med Virol 2020;92:479–90.
16. *Papadimitriou-Olivgeris M, Gkikopoulos N, Wüst M i sur.* Predictors of mortality of influenza virus infections in a Swiss Hospital during four influenza seasons: role of quick sequential organ failure assessment. Eur J Intern Med 2019;31:(19) 30460–1.
17. *Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC i sur.* Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 2006;134:1129–40.
18. *Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR.* Obesity, influenza virus infection, and hypovitaminosis D. J Infect Dis 2012; 206:1481–82.
19. *Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C i sur.* Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. Front Immunol 2019;10:65.
20. *Preidis GA, McCollum ED, Mwansambo C, Kazembe PN, Schutze GE, Kline MW.* Pneumonia and malnutrition are highly predictive of mortality among African children hospitalized with human immunodeficiency virus infection or exposure in the era of antiretroviral therapy. J Pediatr 2011; 159:484–9.
21. *Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero-Gomez M.* Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19: 5917–24.
22. *Nanri A, Nakamoto K, Sakamoto N i sur.* Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. Clin Nutr 2017; 36:1288–93.

23. *Lee MD, Lin CH, Lei WT i sur.* Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. Nutrients 2018;10: 409. Dostupno na: https://doi:10.3390/nu10040409
24. *Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA.* Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. J Dairy Sci 2014;97:5566–79. Dostupno na: https://doi.org/10.3168/jds.2014-8293
25. *West CE, Sijtsma SR, Kouwenhoven B, Rombout JH, van der Zijpp AJ.* Epithelia-damaging virus infections affect vitamin A status in chickens. J Nutr 1992;122:333–9.
26. *Somarriba G, Neri D, Schaefer N, Miller TL.* The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. HIV AIDS (Auckl) 2010;2:191–201.
27. *Semba RD, Tang AM.* Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Br J Nutr 1999; 81:181–9.
28. *Chen P, Mao L, Nassis GP, Harmer P, Ainsworth BE, Li F.* Wuhan coronavirus (2019-nCoV): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. J Sport Health Sci 2020;9:103–4.
29. *Bendavid I, Singer P, Theilla M i sur.* Nutrition Day ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. Clin Nutr 2017;36:1122–9.
30. *Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M.* Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. Clin Nutr 2014;33:1068–73.
31. *Kogo M, Nagata K, Morimoto T i sur.* Enteral nutrition is a risk factor for airway complications in subjects undergoing noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Respir Care 2017;62:459–67.
32. *Leder SB, Siner JM, Bizzaro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA.* Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula. Dysphagia 2016; 31:154–9.
33. *Terzi N, Darmon M, Reignier J i sur.* OUTCOMEREA study group. Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. Crit Care 2017;21:293. Dostupno na: https://doi.org./10.1186/s13054-017-1867-y
34. *Frat JP, Thille AW, Mercat A i sur., FLORALI Study Group; REVA Network.* High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015;372: 2185–96.
35. *Singer P, Rattanachaiwong S.* To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. Crit Care 2018;6:22.

35a. *Barrazzoni R.* Osobno priopćenje.

36. *Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, Sowa DC, Sheean PM, Braunschweig CL.* Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. J Am Diet Assoc 2010;110: 427–33.
37. *Skoretz SA, Flowers HL, Martino R.* The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. Chest 2010; 137:665–73.
38. *Macht M, Wimbish T, Clark B i sur.* Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. Crit Care 2011;15:R231.
39. *Macht M, White D, Moss M.* Swallowing dysfunction after critical illness. Chest 2014;146:1681–89.
40. *Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC.* Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. Crit Care 2019;23:103.
41. *Kruser JM, Prescott HC.* Dysphagia after acute respiratory distress syndrome: another lasting legacy of critical illness. Ann Am Thorac Soc 2017;14:307–8.
42. *Pryor L, Ward E, Cornwell A, O Connor S, Chapman M.* Patterns of return to oral intake and decanulation post tracheotomy across clinical populations in an acute inpatient setting. Int J Lang Commun Disord 2016;51:556–67.
43. *Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T.* Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Med Surg 2019;6:233–46.
44. *Landi F, Camprubi-Robles M, Bear DE i sur.* Muscle loss: The new malnutrition challenge in clinical practice. Clin Nutr 2019;38:2113–20.
45. *Jones C, Eddleston J, McCairn A i sur.* Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. J Crit Care 2015;30:901–7.
46. *Bear DE, Langan A, Dimidi E i sur.* βHydroxy-β-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2019;109:1119–32.

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/

Liječ Vjesn 2020;142:85–88
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-14

Smjernice | Guidelines

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

Recommendations of the Working group of the Croatian Society for Diabetes and Metabolic Disorders of the Croatian Medical Association for people with diabetes and healthcare professionals in the Republic of Croatia during COVID-19 pandemic

Dario Rahelić[1,2], Tomas Matić[1], Marko Skelin[3], Sanja Klobučar Majanović[4], Miro Bakula[2,5], Marin Deškin[6], Igor Bjelinski[1], Dubravka Jurišić Eržen[4], Mladen Krnić[7], Tina Tičinović Kurir[7], Maja Radman[7], Blaženka Miškić[8,9,10], Milan Vrkljan[2,11], Silvija Canecki Varžić[10,12]

[1] Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Bolnička ljekarna, Opća bolnica Šibensko kninske županije, Šibenik
[4] Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[5] Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Sveti Duh, Zagreb
[6] Opća bolnica Bjelovar
[7] Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split
[8] Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[9] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek
[10] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek
[11] Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Mladen Sekso, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[12] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Osijeku, KBC Osijek

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – komplikacije, prevencija; PANDEMIJA; KOMORBIDITET; ŠEĆERNA BOLEST,TIP 1 – komplikacije, liječenje; ŠEĆERNA BOLEST,TIP 2 – komplikacije, liječenje; ŠEĆER U KRVI – analiza; SAMOZAŠTITA – metode; ZDRAVSTVENI DJELATNICI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Radna skupina Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora pripremila je smjernice za postupanje u pandemiji COVID-19 za osobe sa šećernom bolešću i za zdravstvene djelatnike. U preporukama su naglašeni razmjeri pandemije i moguće posljedice za oboljele od šećerne bolesti. Opisana je klinička slika i ponovljene smjernice Nacionalnog stožera civilne zaštite kako se osobe od šećerne bolesti mogu zaštititi i što trebaju činiti za dobru regulaciju glikemije. Predložene su mjere koje trebaju provoditi zdravstvene ustanove koje skrbe o bolesnicima sa šećernom bolešću i načela zbrinjavanja glikemije u hitnom prijemu i tijekom hospitalizacije.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, prevention and control; PANDEMICS; COMORBIDITY; DIABETES MELLITUS,TYPE 1 – complications, therapy; DIABETES MELLITUS,TYPE 2 – complications, therapy; BLOOD GLUCOSE – analysis; SELF CARE – methods; HEALTH PERSONNEL; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. The Working group of the Croatian Society for Diabetes and Metabolic Disorders of the Croatian Medical Association has prepared recommendations for people with diabetes and healthcare professionals in the age of COVID-19 pandemic. The recommendations emphasized the scale of the pandemic and the possible consequences for those suffering from diabetes. Enclosed are clinical presentation and directions of the National civil protection headquarters on the methods that enable people with diabetes to protect themselves, and maintain their blood glucose in target range as well. Measures have been proposed to be implemented by healthcare facilities that deliver care for patients with diabetes, and the principles of glycemic control in emergency department and during hospitalization.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) je zarazna bolest pandemijskih razmjera koja je počela u Wuhanu (Kina) u prosincu 2019. godine. Uzrokovana je koronavirusom (SARS-CoV-2, tj. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) i predstavlja ozbiljnu prijetnju za zdravlje, ponajviše kod osoba s pridruženim bolestima.[1–5] Starije osobe i osobe s pridruženim kroničnim bolestima poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti pripadaju posebno rizičnoj populaciji za razvoj težeg oblika bolesti.[6–11]

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.
Guidelines development was not supported financially.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Dario Rahelić, https://orcid.org/0000-0002-2901-0646
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb; e-pošta: dario.rahelic@kb-merkur.hr

Primljeno 15. travnja 2020., prihvaćeno 4. svibnja 2020.

Radna skupina Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora pripremila je smjernice za osobe sa šećernom bolešću i zdravstvene djelatnike koji skrbe o oboljelima od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj uzimajući u obzir preporuke Međunarodne dijabetičke federacije, Američkog dijabetološkog društva, Kanadskoga dijabetološkog društva, Diabetes UK i Svjetske zdravstvene organizacije.[12–16]

Simptomi

Prema podatcima iz Kine prosječno vrijeme inkubacije je 5,2 dana (95% CI 4,1–7,0) s 95% distribucije kroz 12,5 dana.[17] Najčešći simptomi bolesti COVID-19 su vrućica, suhi kašalj, kratak dah i osjećaj umora. Neki pacijenti mogu imati i bolove u mišićima, hunjavicu, grlobolju, začepljenost nosa, bol u trbuhu, povraćanje ili proljev. U većine osoba bolest ima blaži oblik, a treba napomenuti i da dio zaraženih osoba ima asimptomatski tijek.[1,2,6–16]

COVID-19 i šećerna bolest

Iako su osobe sa šećernom bolešću sklonije infekcijama, za sada nema dokaza da imaju veću vjerojatnost zaraziti se virusom COVID-19 od ostatka populacije. Također, prema dostupnim podatcima mogućnost zaraze virusom COVID-19 jednaka je u osoba s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti.[12] Međutim, COVID-19 može poprimiti ozbiljniju kliničku sliku u osoba sa šećernom bolešću koje su podložnije i češćem razvoju komplikacija, kao i smrtnom ishodu.[6,8–10] Prema dostupnoj literaturi čini se da je rizik od komplikacija manji ako je šećerna bolest dobro regulirana i izjednačuje se s ostatkom populacije.[13]

Preporuke

Kako osoba sa šećernom bolešću može zaštititi sebe i druge osobe od COVID-19?

Iznimno je važno pridržavati se uputa Nacionalnog stožera civilne zaštite vezane uz koronavirus, a osobito se naglašava:

- pokušati smanjiti socijalne kontakte, grupiranje, držati distancu od 2 m, izbjegavati kontakt sa svakim tko pokazuje znakove respiratorne bolesti (npr. kašalj);
- prekriti usta i nos maramicom prilikom kašljanja ili kihanja;
- redovito i temeljito prati ruke sapunom i vodom najmanje 20 sekundi;
- koristiti sredstva za dezinfekciju ruku, odnosno tekućine s više od 60% alkohola;
- izbjegavati dodirivanje lica, očiju, nosa i usta;
- izbjegavati dodirivanje često korištenih površina (kvake, tipkala, vodilice itd.);
- čistiti i dezinficirati površine koje se dodiruju.

Kako se osoba sa šećernom bolešću treba pripremiti za slučaj obolijevanja od COVID-19?

- ako ima simptome respiratorne bolesti ili gripi slične simptome, ostati kod kuće u izolaciji, osim u slučaju potrebe posjete liječniku
- kontaktirati svog obiteljskog liječnika, odnosno po potrebi dijabetologa i ne paničariti
- osigurati odgovarajuću količinu lijekova i trakica, odnosno senzora za kontrolu glikemije kao i trakica za određivanje ketona u krvi
- pripremiti zalihu jednostavnih ugljikohidrata (zašećerena bezalkoholna pića, med, keksi ili šećerni bomboni) za slučaj hipoglikemije; u slučaju hipoglikemije, preporučuje se uzeti 15 grama ugljikohidrata u navedenom obliku te nakon 15 minuta provjeriti vrijednost glukoze u plazmi
- osigurati dovoljan unos tekućine i dodatno paziti na prehranu, redovito uzimati terapiju
- primjenjivati „pravila za dane bolesti" koja se inače koriste u akutnoj bolesti, gripi i drugim infekcijama
- osigurati GlucaGen HypoKit za slučaj teške hipoglikemije i podučiti članove obitelji odnosno ukućane kako ga primijeniti ako do sada nisu educirani
- u slučaju pojave ugrožavajućih znakova kao što su otežano disanje ili kratkoća daha, uporna bol i pritisak u prsima, zbunjenost ili nemogućnost odgovora, plavkaste usne ili lice, uputa za ukućane – pozvati hitnu medicinsku pomoć

Pravila za dane bolesti (engl. Sick day rules*):*

- S (engl. *Sugar*): provjeravati glikemiju svakih dva do tri sata ili češće i korigirati ako su visoke vrijednosti glikemije.
- I (engl. *Insulin*): uvijek nastaviti primjenjivati inzulin, unatoč bolesti, kako bi se izbjegla dijabetička ketoacidoza; vjerojatno će biti potrebne veće doze inzulina nego što je uobičajeno.
- C (engl. *Carbs*): osigurati unos ugljikohidrata i piti dosta tekućine (30 do 100 ml/sat). Ako je glikemija visoka, piti tekućinu bez ugljikohidrata, a ako je niska, piti tekućinu s ugljikohidratima.
- K (engl. *Ketones*): provjeravati ketone u krvi ili urinu svaka četiri sata. Ako su ketoni prisutni, uzeti brzodjelujući inzulin. Piti puno vode kako bi se ketoni izlučili iz organizma.

Ako su, unatoč primijenjenoj terapiji, i dalje prisutne povišene vrijednosti glikemije, potrebno je telefonski kontaktirati obiteljskog liječnika koji će dati daljnje upute.

Također, u slučaju da mjere korekcije terapije i prehrane ne rezultiraju poboljšanjem regulacije glikemije, svakako je potrebno razmotriti mogućnost da je druga akutna bolest u podlozi hiperglikemije, o čemu osoba sa šećernom bolešću treba raspraviti s obiteljskim liječnikom ili dijabetologom.

Što trebaju učiniti zdravstvene ustanove koje skrbe o bolesnicima sa šećernom bolešću?

- strogo kontrolirati ulaz i kretanje bolesnika u prostorima zdravstvene ustanove
- rutinske dijabetološke kontrole trebalo bi izbjegavati, a vrijeme zadržavanja oboljelih u čekaonicama što je više moguće skratiti
- osigurati mogućnost elektroničkih konzultacija liječnika obiteljske medicine s dijabetologom, pomoću A5 uputnica
- osigurati oboljelima od šećerne bolesti mogućnost telefonske odnosno elektroničke konzultacije s dijabetologom u slučaju hitnosti
- skratiti vrijeme trajanja hospitalizacije gdje god je to moguće
- zadržati što veću funkcionalnost skrbi o trudnicama i osobama s aktivnim dijabetičkim stopalom
- s obzirom na očekivanja da će udio bolesnika sa šećernom bolešću nadmašiti uobičajenih 18% hospitaliziranih, potrebno je organizirati jasne i praktične smjernice za zbrinjavanje glikemije u bolničkim uvjetima od strane svih specijalnosti

Preporuke za osobe sa šećernom bolešću tipa 1

- glukoza <3,9 mmol/L – smanjiti dozu brzodjelujućeg inzulina, u slučaju povraćanja kontaktirati liječnika
- glukoza 4,0–16,0 mmol/L, ketoni u krvi <0,6 mmol/L – nastaviti uobičajene doze inzulina
- glukoza 4,0–16,0 mmol/L, ketoni u krvi ≥0,6 mmol/L – povećati dozu brzodjelujućeg inzulina 10%
- glukoza >16 mmol/L, ketoni u krvi 0,7–1,4 mmol/L – povećati doze brzodjelujućeg inzulina 15%
- glukoza >16 mmol/L, ketoni u krvi 1,5–3,0 mmol/L – povećati doze brzodjelujućeg inzulina 20%
- uvijek se javiti liječniku ako oboljela osoba nije sigurna što treba učiniti, ako povraća i ne može uzimati ništa na usta dulje od 6 sati, ako je glukoza visoka dulje od 24 sata te ako razvije simptome i znakove dijabetičke ketoacidoze
- osobe sa šećernom bolešću koje koriste inzulinske pumpe, u slučaju tehničkog kvara inzulinske pumpe trebaju kontaktirati dijabetologa i tehničku podršku tvrtke zastupnika inzulinske pumpe u Republici Hrvatskoj; u slučaju nemogućnosti otklona kvara, uvesti intenziviranu inzulinsku terapiju

Preporuke za osobe sa šećernom bolešću tipa 2

- u slučaju teže infekcije ili dehidracije potrebno je privremeno izostaviti metformin i SGLT-2 inhibitore, kontaktirati nadležnog liječnika radi korekcije terapije
- ako primaju inzulin, a glukoza >10 mmol/L, potrebno je postupno povećavati dozu inzulina za 2–3 j. uz češća testiranja, najmanje svaka 4 sata, a još češće ako je >15 mmol/L, tada provjeriti ketone u krvi pomoću trakice
- ako su ketoni u krvi pozitivni kontaktirati liječnika

Preporuke za skrb osoba sa šećernom bolešću u hitnoj službi ili tijekom hospitalizacije

U hitnoj službi obvezno tražiti podatke o prisutnosti šećerne bolesti i točan popis terapije koju pacijent uzima (točni nazivi i doze lijekova, osobito inzulina, učestalost i vremena primjene). Preporučuje se izostaviti lijekove kod kojih je rizična primjena uz stanje dehidracije, hipoksemije, pogoršane bubrežne funkcije, hipotenzije ili hipoperfuzije (metformin, SGLT-2 inhibitori i starija generacija derivata sulfonilureje).

Zbog velikog broja zaštićenih naziva lijekova i mogućnosti kombinacija, preporučuje se imati pripremljenu listu navedenih preparata.

Kod klinički nestabilnih pacijenata i osoba sa šećernom bolešću tipa 1 potrebno je primijeniti inzulinsku terapiju te pripremiti razumljive algoritme o doziranju inzulina i kontrolama glukoze u plazmi. Klinički stabilni pacijenti kojima je samo potrebna izolacija mogu nastaviti uobičajenu terapiju. Čim kliničko stanje dozvoljava, vratiti prethodnu antihiperglikemijsku terapiju, ako je osiguravala zadovoljavajuću glukoregulaciju.

Zaključak

Veličina i ozbiljnost prijetnje pandemije COVID-19, osobito starijim osobama kao i onima sa značajnim komorbiditetima, pokrenule su do sada neviđene javnozdravstvene mjere i munjevitu reorganizaciju čitavoga zdravstvenog sustava i raspoloživih resursa radi postizanja maksimalno učinkovitog odgovora na aktualnu ugrozu, sve u cilju očuvanja zdravlja i života svih građana. Prevalencija šećerne bolesti (9%), njezina udruženost s komorbiditetima i povezanost s rizikom od COVID-19 i kliničkim nepovoljnim ishodima naglašavaju važnost nastavka pružanja skrbi osobama sa šećernom bolešću u značajno promijenjenim okolnostima. Stoga smo predložili okvire rješenja kojima se pružatelji zdravstvene zaštite mogu voditi ovisno o postojećim mogućnostima. Naglašava se važnost pridržavanja uputa Nacionalnog stožera civilne zaštite i primjena pravila ponašanja u danima bolesti za osobe sa šećernom bolešću.

Zahvala

Autori zahvaljuju Anni Duspara iz Kliničke bolnice Merkur na pomoći prilikom tehničke pripreme smjernica.

LITERATURA

1. *Wu F, Zhao S, Yu B i sur.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579:265–9.
2. *He F, Deng Y, Li W.* Coronavirus Disease 2019: What we know? J Med Virol 2020;1–7.
3. *The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q.* Notes from the field: an outbreak of NCIP (2019-nCoV) infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. China CDC Weekly 2020;2:79–80.
4. *Tan WJ, Zhao X, Ma XJ i sur.* A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases — Wuhan, China 2019–2020. China CDC Weekly 2020;2:61–2.
5. *Zhu N, Zhang D, Wang W i sur.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382:727–33.
6. *Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A.* Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr 2020;14:211–2.
7. *McMichael TM, Currie DW, Clark S i sur.* Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med 2020;1–7.
8. *Huang C, Wang Y, Li X i sur.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.
9. *Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on ananalysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; Epub ahead of print.
10. *Guan W, Ni Z, Hu Y i sur.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; Epub ahead of print.
11. *Chen N, Zhou M, Dong X i sur.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507–13.
12. *International Diabetes Federation.* COVID-19 outbreak: guidance for people with diabetes. Dostupno na: https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/europe-news/196-information-on-corona-virus-disease-2019-covid-19-outbreak-and-guidance-forpeople-with-diabetes.html. Pristupljeno 6. travnja 2020.
13. *American Diabetes Association.* COVID-19 (Coronavirus). Dostupno na: https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19. Pristupljeno 6. travnja 2020.
14. *Diabetes Canada.* FAQ about COVID-19 and diabetes. Dostupno na: https://www.diabetes.ca/en-CA/resources/tools---resources/faq-about-covid-19-and-diabetes. Pristupljeno 6. travnja 2020.
15. *Diabetes UK.* Updates: Coronavirus and diabetes. Dostupno na: https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/coronavirus. Pristupljeno 6. travnja 2020.
16. *WHO.* Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Dostupno na: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Pristupljeno 6. travnja 2020.
17. *Li Q, Guan X, Wu P i sur.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020;382:1199–1207.

PREPORUKE DRUŠTAVA HLZ-a
ZA VRIJEME TRAJANJA KORONAVIRUSNE BOLESTI COVID-19

RECOMMENDATIONS OF HLZ SOCIETIES
DURING THE COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19

https://www.hlz.hr/category/covid-19/

Liječ Vjesn 2020;142:89–92
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-15

Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID-19

Specific aspects of respiratory support in COVID-19 patients

Jasminka Peršec[1], Andrej Šribar[1]

[1] Primarni respiratorni centar za liječenje bolesnika oboljelih od COVID-19, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori
BETAKORONAVIRUS; INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, komplikacije, liječenje; VIRUSNA PNEUMONIJA – dijagnoza, komplikacije, liječenje; INTENZIVNO LIJEČENJE – metode; RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA – dijagnoza, liječenje; SINDROM AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRESA – dijagnoza, liječenje, patofiziologija; HIPOKSEMIJA – patofiziologija; LIJEČENJE KISIKOM – metode; MEHANIČKA VENTILACIJA – metode; NEINVAZIVNA VENTILACIJA; VENTILACIJA POZITIVNIM TLAKOM; IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA

SAŽETAK. U kliničkoj slici bolesti COVID-19 akutna hipoksemijska respiratorna insuficijencija najčešći je razlog prijema u jedinicu intenzivne medicine. U bolesnika koji razviju takvo zatajenje odabir respiratorne potpore ovisi o promjenama u respiratornoj mehanici, a cilj ovoga rada je diferencirati te promjene i pomoći u odabiru optimalne respiratorne potpore. Kod bolesnika kojima je respiratorna mehanika očuvana uzrok hipoksemije je poremećaj mehanizama autoregulacije plućne vaskulature te je terapija izbora učestalo postavljanje bolesnika u potrbušni položaj uz terapiju visokim protokom kisika kroz nosnu kanilu ili korištenje neinvazivne ventilacije. Kada je u COVID-19 prisutan sindrom akutnoga respiracijskog distresa (ARDS) u klasičnom smislu riječi, principi liječenja jednaki su kao i u ARDS-u u drugim virusnim pneumonijama – endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija s korištenjem pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (*positive end expiratory pressure* – PEP) koji je podešen na dovoljno visoku razinu da bi se izbjeglo cikličko otvaranje i zatvaranje alveola ovisno o fazi respiratornog ciklusa. Preporučuje se restriktivan pristup udjelu kisika u inspiratornoj smjesi (*fraction of inspired oxygen* – FIO_2) s vrijednostima odabranim tako da se saturacija kisikom u arterijskoj krvi drži oko 90%. Tijekom mehaničke ventilacije preporučuje se sedacija bolesnika midazolamom ili deksmedetomidinom uz neuromišićnu relaksaciju u bolesnika koji imaju teži tijek bolesti. Korištenje adjuvantnih izvantjelesnih metoda kao što su izvantjelesna membranska oksigenacija i odstranjenje ugljičnog dioksida, koje su dokazano korisne kod liječenja ARDS-a drugih uzroka, pokazalo se nedovoljno učinkovitim u bolesnika oboljelih od COVID-19.

Descriptors
BETACORONAVIRUS; CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, diagnosis, therapy; PNEUMONIA, VIRAL – complications, diagnosis, therapy; CRITICAL CARE – methods; RESPIRATORY INSUFFICIENCY – therapy; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ADULT – diagnosis, physiopathology, therapy; HYPOXIA – physiopathology; OXYGEN INHALATION THERAPY – methods; RESPIRATION, ARTIFICIAL – methods; NONINVASIVE VENTILATION; POSITIVE-PRESURE RESPIRATION; EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

SUMMARY. Acute hypoxemic respiratory failure is the main clinical feature of COVID-19 responsible for ICU admission. In patients who develop respiratory failure,the choice of respiratory support depends on changes in respiratory mechanics, and the goal of this article is to differentiate between clinical and pathophysiological features beneath the respiratory failure in order to select optimal treatment. In patients with preserved respiratory mechanics, lung compliance is normal and hypoxemia is caused by loss of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Prone positioning combined with high flow nasal oxygen (HFNO) or non-invasive ventilation (NIV) is the therapy of choice in these patients. When acute respiratory distress syndrome (ARDS) is present, therapeutic approach is similar as with other viral pneumonias – initiation of mechanical ventilation via endotracheal tube, positive end expiratory pressure (PEEP) set to levels in which cyclic opening and closure of alveoli is avoided and fraction of inspired oxygen (FIO2) set to lowest possible levels needed to achieve arterial oxygen saturation of 90%.In order to avoid patient-ventilator dyssynchrony the use of sedatives (such as midazolam or dexmedetomidine) and neuromuscular relaxants is recommended. Extracorporeal support methods, such as extracorporeal membrane oxygenation and carbon dioxide removal which are proven to be effective when treating ARDS caused by other causes have not shown adequate efficacy in COVID-19 patients.

Pandemija uzrokovana koronavirusom SARS-COV-2 koji uzrokuje bolest COVID-19 započela je krajem 2019. u istočnoj Aziji, te se tijekom prve polovine 2020. brzo raširila ostatkom svijeta. Do travnja 2020., prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), zabilježeno je više od 2 milijuna oboljelih te više od 150 000 umrlih[1], a u Republici Hrvatskoj više od 1700 oboljelih uz pedesetak umrlih[2].

Klinička slika COVID-19 varira od blage, uz simptome slične sezonskoj prehladi (koju između ostalog mogu uzrokovati i drugi podtipovi koronavirusa), pa do iznimno teške za koju je specifična virusna pneumonija s akutnim respiracijskim hipoksemijskim zatajenjem (oko 30% bolesnika) koje može biti praćeno hemodinamskom nestabilnosti (oko 6% bolesnika) i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3777-8153
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: anestezija.predstojnica@kbd.hr

Primljeno 23. travnja 2020., prihvaćeno 10. svibnja 2020.

drugim kliničkim značajkama koje zahtijevaju intenzivno liječenje[3]. Teži tijek bolesti zabilježen je u starijih bolesnika, muškaraca te u prisutnosti komorbiditeta kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija ili kronična opstruktivna bolest pluća[3,4].

Patofiziologija akutnog respiracijskog zatajenja u COVID-19

Akutno hipoksemijsko respiracijsko zatajenje koje može progredirati sve do kliničke slike sindroma akutnoga respiracijskog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) dobro je poznata komplikacija raznih bolesti, a od virusnih upala često je viđeno kod gripe, s različito teškom kliničkom slikom koja varira ovisno o soju, s težom kliničkom slikom u H1N1 i H3N2 sojevima[5].

Iako virusna pneumonija u bolesnika oboljelih od COVID-19 u osnovi zadovoljava Berlinske ARDS kriterije[6], za razliku od dosada viđanih oblika ARDS-a u kojih je narušena respiratorna mehanika, u ovih bolesnika popustljivost respiratornog sustava često je normalna. Takvi bolesnici čine otprilike polovinu COVID-19 bolesnika, a u kliničkoj slici prisutna je teška hipoksemija bez značajne dispneje, uz značajnu vensku primjesu koja je posljedica gubitka hipoksične plućne vazokonstrikcije kao glavnog patofiziološkog uzroka hipoksemije[7].

Zbog navedenog, rana diferencijacija COVID-19 bolesnika s hipoksemijskim respiratornim zatajenjem iznimno je važna zbog odabira adekvatnog modaliteta respiracijske potpore.

Respiratorna potpora bolesnicima s COVID-19 pneumonijom i očuvanom respiratornom mehanikom

U kliničkoj slici bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja klasičnog ARDS-a dominira prisutnost hipoksemije, no bez dispneje i korištenja pomoćne respiratorne muskulature koji su u pravilu prisutni u ARDS-u. Hipoksemija je posljedica gravitacijski uvjetovanog disbalansa između ventiliranih i perfundiranih regija pluća, a ne alveolarnog kolapsa kao posljedice edema ili upale[7]. Zbog toga je prije odluke o eventualnoj intubaciji bolesnika i započinjanju mehaničke ventilacije potrebna klinička i dijagnostička procjena je li započinjanje mehaničke ventilacije nužno.

U diferencijaciji ovih bolesnika radiografski (RTG i CT pluća) nalaz tijekom rane faze bolesti obično je uredan, uz moguću opacifikaciju plućnih baza koja je posljedica upale, ali i povećanog volumena krvi u bazalnim regijama. Ultrazvuk pluća u ovih bolesnika ne pokazuje nužno konsolidacije koje mogu biti prisutne u ARDS-u, no gustoća B-linija povećava se ovisno o položaju ultrazvučne sonde[8]. Električna impedancijska tomografija pluća, dijagnostička metoda koja odlično diferencira regionalne poremećaje ventilacije[9] te je uz ultrazvuk postala zlatni standard u individualizaciji mehaničke ventilacije[10], nije još dovoljno istražena u kontekstu COVID-19, no ukoliko se koristi za dijagnostiku očekivana je očuvana homogenost ventiliranih regija pluća[11].

Zbog navedenog, korištenje pronacijskog (potrbušnog) položaja i pulmoprotektivne mehaničke ventilacije koja se inače provodi u bolesnika s ARDS-om[12] dovodi do porasta PaO_2/FIO_2, ali ne uslijed povećanja broja ventiliranih alveola, nego kao posljedica redistribucije krvi uslijed ventilacije pozitivnim tlakom.

Korištenje manje invazivnih modaliteta respiratorne potpore kao što su neinvazivna ventilacija (engl. *non-invasive ventilation* – NIV) ili nosne kanile s visokim protokom kisika (engl. *high flow nasal oxygen* – HFNO), koje su u dosadašnjoj kliničkoj praksi potvrđene kao učinkovite u blažim oblicima ARDS-a[13,14], u početku pandemije bilo je dočekano s dosta skepse, prvenstveno zbog straha od povećane vjerojatnosti prijenosa virusa putem aerosola[15] i potencijalne zaraze zdravstvenih djelatnika, no kasnije su iskustva iz centara diljem svijeta pokazala da rizik od zaraze nije značajno veći u odnosu na konvencionalnu terapiju kisikom ako se koristi zaštitna oprema[16], a manji je nego kod endotrahealne intubacije[17].

Stoga se u ovih bolesnika inicijalno preporuča periodično (svakih 6 do 12 h) potrbušno okretanje i korištenje HFNO (uz protoke >30 l/min) uz ciljanu perifernu saturaciju > 90%. Ako se uz korištenje navedenih mjera potpore ne uspije osigurati zadovoljavajuća oksigenacija ili ako je u bolesnika prisutna klinička slika respiracijskog distresa (dispneja, tahipneja, vidljivo korištenje pomoćne respiratorne muskulature) potrebno je razmisliti o intubaciji i započinjanju mehaničke ventilacije, jer predugo odgađanje invazivne respiratorne potpore dovodi do samoinducirane ozljede pluća uslijed velikih promjena transpulmonalnog tlaka[18].

Mehanička ventilacija bolesnika oboljelih od COVID-19 pneumonije s ARDS-om

U bolesnika kod kojih se razvio ARDS u klasičnom smislu korištenje manje invazivnih metoda respiratorne potpore ne dovodi do zadovoljavajućeg poboljšanja oksigenacije. U podlozi se nalazi difuzna upala alveola i kapilara koja u konačnici rezultira edemom i fibrozom pluća te smanjenjem plućne popustljivosti, bez značajnoga gubitka otpora dišnih puteva. Stoga se principi mehaničke ventilacije ovih bolesnika ne razlikuju od mehaničke ventilacije bolesnika oboljelih od drugih virusnih pneumonija, kao npr. influence. Preporučuje se pulmoprotektivna ventilacija uz korištenje manjih inspiracijskih volumena (4–6 ml/kg idealne

Tablica 1. NIH ARDSNet PEEP / FIO_2 tablica
Table 1. NIH ARDSNet PEEP/FIO_2 table

Niži/lower PEEP / viši/higher FIO₂	Namijenjeno bolesnicima s blagim ARDS-om (paO_2/FiO_2 > 200 mmHg) / Intended for patients with mild ARDS													
FIO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP (mbar)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	15	14	16	18	18–21
Viši/higher PEEP / niži/lower FIO₂	Namijenjeno bolesnicima s umjerenim i teškim ARDS-om (paO_2/FiO_2 < 200 mmHg) / Intended for patients with moderate to severe ARDS													
FIO_2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5–0.8		0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP (mbar)	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20		22	22	22	24

tjelesne težine)[12], korištenje viših razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (engl. *positive end expiratory pressure* – PEEP) [19,20] te titriranje udjela kisika u inspiratornoj smjesi s ciljem postizanja spO_2 88–92%[20]. Više je načina određivanja optimalne razine PEEP u ovih bolesnika: izračun pomoću tlačno volumnih krivulja[21], ultrazvuk pluća[19,22], ezofagealna manometrija[23] i električna impedancijska tomografija[24]. Međutim, u kliničkoj praksi često se koriste NIH ARDSNet PEEP/FIO_2 tablice koje su pokazale zadovoljavajuću učinkovitost uz značajno manje radno opterećenje i ekspoziciju zdravstvenih djelatnika, a koriste se dvije gradacije, ovisno o težini kliničke slike (Tablica 1)[25].

Ovim bolesnicima nužno je tijekom mehaničke ventilacije osigurati i primjerenu sedaciju i neuromišićnu relaksaciju, kako bi se izbjegla disinkronija bolesnika i respiratora i nastanak samoinducirane ozljede pluća[18]. Lijekovi izbora za sedaciju su midazolam i deksmedetomidin, a rokuronij je miorelaksans izbora.

Ukoliko mehanička ventilacija ne rezultira odgovarajućim poboljšanjem kliničke slike, metode kao što su izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) i odstranjivanje ugljičnog dioksida (engl. *extracorporeal carbon dioxide removal* – ECCOr) moguća su alternativa, no upitne učinkovitosti u smislu konačnog kliničkog ishoda[26,27].

Zaključak

Odabir respiratorne potpore u bolesnika oboljelih od COVID-19 prvenstveno ovisi o fenotipu virusne pneumonije. U bolesnika kod kojih nije došlo do značajnijeg pada popustljivosti manje invazivna potpora kao npr. HFNO osigurat će adekvatnu oksigenaciju bez mogućih komplikacija mehaničke ventilacije. Ako je nastupio ARDS, rano započinjanje mehaničke ventilacije i pravilan odabir parametara smanjit će rizik od nastanka samoinducirane i ventilatorom uzrokovane ozljede pluća. Potrebne su veće multicentrične studije koje će dokazati postoji li povezanost odabira respiratorne potpore s trajanjem mehaničke ventilacije, boravkom u jedinici intnzivne medicine i stopom smrtnosti.

LITERATURA

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Pristupljeno 19. travnja 2020.
2. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu [Internet]. koronavirus.hr. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/. Pristupljeno 19. travnja 2020.
3. *Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E i sur.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020;101623.
4. *Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA.* Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA [Internet]. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996. Pristupljeno 20. ožujka 2020.
5. *Kalil AC, Thomas PG.* Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. Crit Care 2019;23:258.
6. *ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD i sur.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307:2526–33.
7. *Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S.* COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care 2020;24:154.
8. *Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, Donati KDG, Franceschi F.* Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pnemoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24:2776–80.
9. *Meier T, Luepschen H, Karsten J i sur.* Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. Intensive Care Med 2008;34:543–50.
10. *Blankman P, Hasan D, Erik G, Gommers D.* Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial. Crit Care 2014;18:R95.
11. *Zhao Z, Pulletz S, Frerichs I, Müller-Lisse U, Möller K.* The EIT-based global inhomogeneity index is highly correlated with regional lung opening in patients with acute respiratory distress syndrome. BMC Res Notes 2014;7:82.
12. *Howell MD, Davis AM.* Management of ARDS in Adults. JAMA 2018 20;319:711–2.

13. *Nishimura M.* High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. Resp Care 2016;61:529–41.
14. *Beng Leong L, Wei Ming N, Wei Feng L.* High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. Eur J Emerg Med 2019;26:9–18.
15. *Brewster DJ, Chrimes NC, Do TB, et al.* Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. Medical J Austral 2020;212:1.
16. *Lyons C, Callaghan M.* The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. Anaesthesia [Internet]. Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15073. Pristupljeno 20. travnja 2020.
17. *Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS ONE 2012;7:e35797.
18. *Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M.* Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. Minerva Anestesiol 2019 Sep;85:1014–23.
19. *Algieri I, Mongodi S, Chiumello D i sur.* CT scan and ultrasound comparative assessment of PEEP-induced lung aeration changes in ARDS. Crit Care 2014;18Suppl 1:P285.
20. *Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al.* Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Resp Res 2019;6:e000420.
21. *Lu Q, Rouby J-J.* Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. Crit Care 2000;4:91–100.
22. *Bello G, Blanco P.* Lung Ultrasonography for Assessing Lung Aeration in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Narrative Review. J Ultrasound Med 2019;38:27–37.
23. *Soroksky A, Esquinas A.* Goal-Directed Mechanical Ventilation: Are We Aiming at the Right Goals? A Proposal for an Alternative Approach Aiming at Optimal Lung Compliance, Guided by Esophageal Pressure in Acute Respiratory Failure. Crit Care Res Pract 2012;2012:1–9.
24. *Prina E, Costa ELV, Ranzani OT, et al.* PEEP titration with lung ultrasound and electrical impedance tomography in an ARDS animal model. Eur Resp J 2014;44Suppl 58:P4892.
25. *Kallet RH, Branson RD.* Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO2 Tables Provide the Best Evidence-Based Guide to Balancing PEEP and FIO2 Settings in Adults? Resp Care 2007;52:461–77.
26. *Henry BM.* COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. Dostupno na: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30119-3/abstract. Pristupljeno 20. ožujka 2020.
27. *Henry BM, Lippi G.* Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. J Crit Care [Internet]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118619/. Pristupljeno 21. travnja 2020.

Vijest | News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ

za dodjelu znanstvenih nagrada

Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Kandidate mogu predlagati: 1. Kolegiji AMZH; 2. Glavni odbor AMZH; 3. Znanstveno-nastavna vijeća medicinskih fakulteta; 4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva; 5. Podružnice AMZH

Prijedlozi trebaju sadržavati: životopis kandidata; publikaciju koja se predlaže za nagradu tiskanu u znanstvenim časopisima; detaljno obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom molimo poslati *(u tri primjerka i u elektronskom obliku snimljenom na CD-u ili USB stiku)* na adresu:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10 000 Zagreb

Natječajni rok traje od 27. travnja do 31. srpnja 2020.

Sve obavijesti su dostupne u tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586, e-mail: amzh@zg.t-com.hr, www.amzh.hr

Liječ Vjesn 2020;142:93–96
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-16

Pregled | Review

Kompjutorizirana tomografija plućnih komplikacija izvanbolničke pneumonije

Computed tomography of pulmonary complications of community-acquired pneumonia

Neva Coce[1]✉, Silvana Giljanović Jacmenović[1], Luka Filipović-Grčić[1], Ivana Kuhtić[1]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Deskriptori
PNEUMONIJA – komplikacije;
IZVANBOLNIČKE INFEKCIJE – komplikacije;
PNEUMOTORAKS – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija; CISTE – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija; PLUĆNI APSCES – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija; PLEURALNI IZLJEV – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija;
EMPIJEM – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija;
KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA

SAŽETAK. Izvanbolnička pneumonija (IBP) jest pneumonija stečena u svakodnevnom životu. Uzročnici su bakterije ili virusi, a najčešće se liječi empirijski, budući da se uzročnik pozitivno identificira u samo 5% slučajeva. Njezin klinički tijek može varirati od blage do teške upale, čak i životno ugrožavajuće. Danas se IBP rutinski dijagnosticira klasičnim rendgenogramom srca i pluća. Kompjutorizirana tomografija (CT) koristi se kao jedna od slikovnih metoda, uz ultrazvuk toraksa, da se utvrde plućne komplikacije IBP poput pleuralnog izljeva, empijema, pneumotoraksa, pneumatokele i plućnog apscesa. Empijem i izljev se slikovno prezentiraju kao kolekcija tekućeg sadržaja u pleuralnom prostoru, a ako se kolekcija nalazi u plućnom parenhimu omeđena debelom stijenkom, radi se o apscesu. Cistična lezija plućnog parenhima ispunjena zrakom zove se pneumatokela čijom rupturom može nastati pneumotoraks, odnosno patološko nakupljanje zraka u pleuralnom prostoru. U ovom pregledom članku predstavit ćemo slikovni prikaz CT nalaza plućnih komplikacija IBP kod bolesnika s plućnim apscesom, empijemom, pneumotoraksom i pneumatokelom s bronhogenom fistulom.

Descriptors
PNEUMONIA – complications;
COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS – complications;
PNEUMOTHORAX – diagnostic imaging, etiology;
CYSTS – diagnostic imaging, etiology;
LUNG ABSCESS – diagnostic imaging, etiology;
PLEURAL EFFUSION – diagnostic imaging, etiology;
EMPYEMA – diagnostic imaging, etiology;
TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

SUMMARY. Community-acquired pneumonia (CAP) is a pneumonia acquired in normal, daily life. The causes of CAP are bacteria and viruses, and the treatment is usually empiric since the pathogen is positively identified in only 5% of the cases. Its course can vary from mild to severe and even life-threatening. Today CAP is readily diagnosed by chest radiogram. Computed tomography (CT) and transthoracic ultrasound are used as imaging methods to diagnose pulmonary complications of CAP like pleural effusion, empyema, pneumothorax, pneumatocele and lung abscess. The empyema and effusion are presented as a collection of fluid in the pleural space, and if the collection is located in the pulmonary parenchyma bounded by a thick wall, it is called an abscess. An air-filled cystic lesion of the pulmonary parenchyma is called pneumocele, which can rupture to cause pneumothorax - pathological presence of air in the pleural space. In this review article we present an image series of CT findings of pulmonary complications of CAP in patients with lung abscess, empyema, pneumothorax, and pneumatocele with bronchogenic fistula.

Pneumonija se definira kao infekcija donjih dišnih putova koja zahvaća plućni parenhim. Danas je klasificiramo kao izvanbolničku pneumoniju, pneumoniju stečenu u bolničkim uvjetima ili nozokomijalnu pneumoniju i oportunističku pneumoniju kod imunokompromitiranih pacijenata.[1] Uzročnici izvanbolničke pneumonije (IBP) mogu biti bakterije poput *Pneumococca, Klebsielle, Legionelle, Mycoplasme, Haemophilus influence* ili virusni poput *adenovirusa* ili *respiratornog sincicijskog virusa*. Protozoe i gljive gotovo nikad ne uzrokuju IBP.[2] Liječi se empirijski antibioticima jer se uzročnik pozitivno identificira u svega 5% slučajeva.[3] Njezin tijek varira od blagog do teškog, ponekad čak i sa smrtnim ishodom, a od plućnih komplikacija IBP-a izdvajaju se plućni apsces, pleuralni izljev, empijem, apscedirajuća pneumonija, pneumotoraks, pneumatokela te bronhogena fistula.[4] Danas je metoda izbora za dijagnozu i praćenje tijeka pneumonije klasični rendgenogram srca i pluća (RTG), dok se kompjutorizirana tomografija (CT) kao i ultrazvuk (UZV) toraksa koriste u slučajevima gdje se pneumonija nije mogla sigurno vizualizirati rendgenom ili za praćenje njezinih komplikacija.[1]

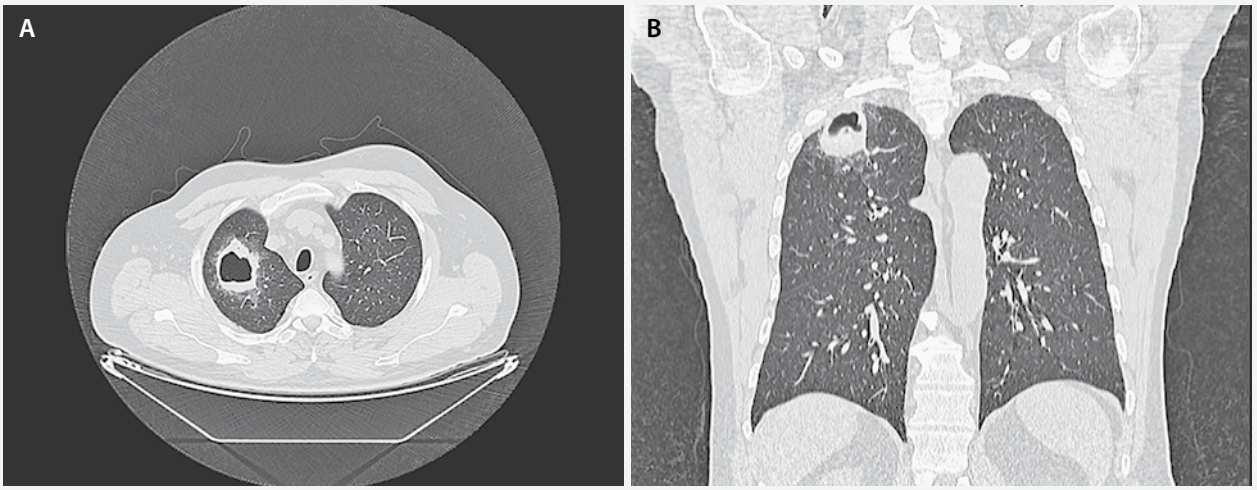
U sljedećim redcima prezentirat će se CT snimke komplikacija IBP-a poput apscesa, empijema, pneumotoraksa i pneumatokele s bronhogenom fistulom.

Plućni apsces

Plućni apsces (slika 1.) definira se kao oštro ograničena zona nekroze plućnog parenhima ispunjena

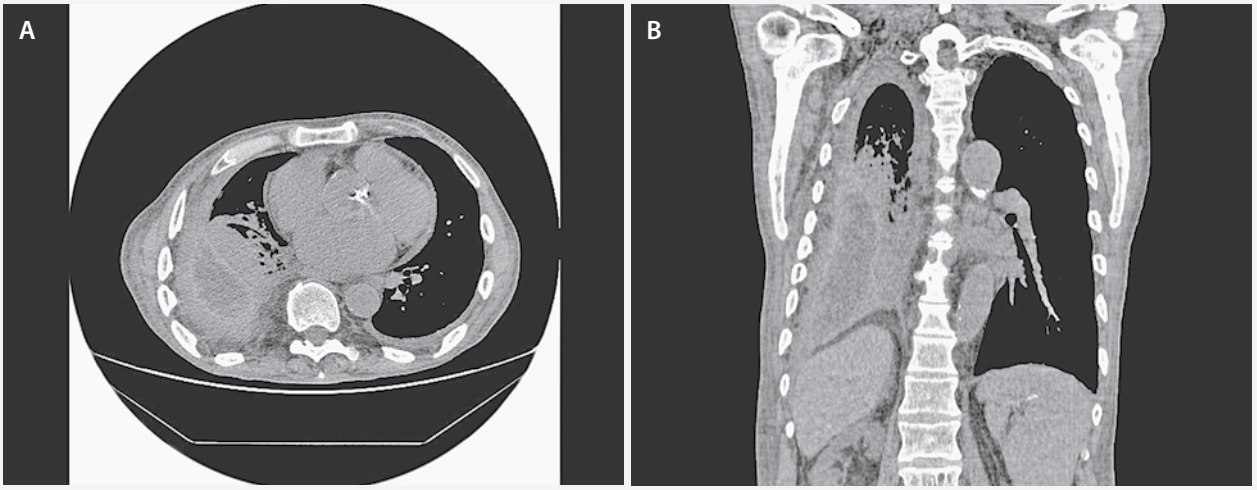
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Neva Coce, https://orcid.org/0000-0001-5856-400X
Dr. A. Šercera 84, 10000 Zagreb; e-pošta: neva001@gmail.com

Primljeno 10. prosinca 2019., prihvaćeno 30. travnja 2020.



Slika 1. Aksijalni prikaz plućnog apscesa gornjega desnog režnja promjera 6,5 cm (a) i njegova koronarna rekonstrukcija (b). Apsces se prezentira kao oštro razgraničena lezija sa zadebljanom stijenkom, ispunjenom aerolikvidnom razinom.

Figure 1. Axial view of the pulmonary abscess of the upper right lobe, measuring 6.5 cm in diameter a) and its coronal reconstruction b). The abscess is presented as a sharply demarcated lesion with thickened wall, filled with an air-fluid level.

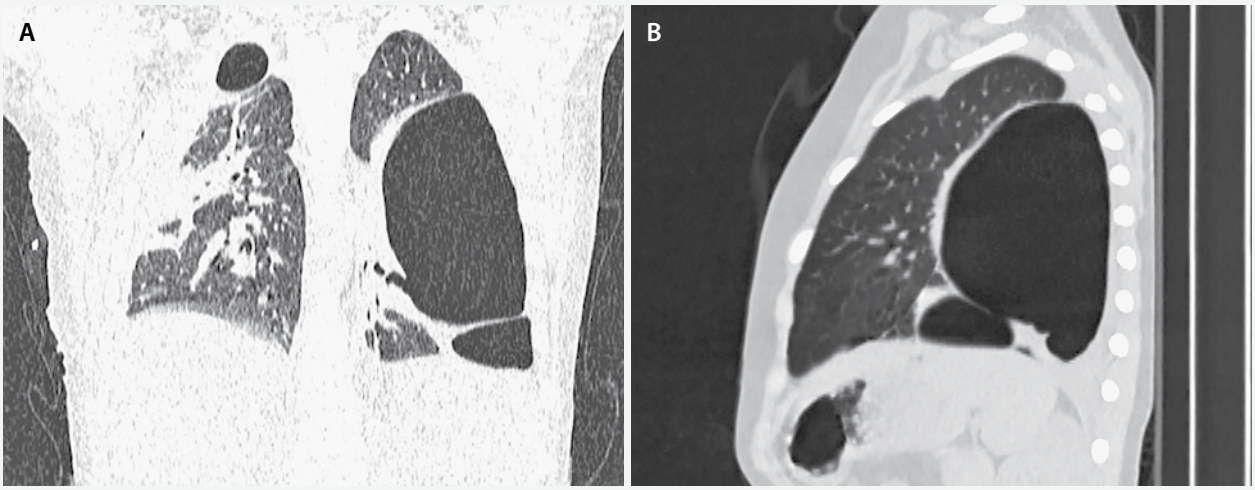


Slika 2. Aksijalni (a) i koronarni (b) prikaz pleuralnog izljeva gušćega tekućeg sadržaja desnoga plućnog krila, izgleda empijema s karakterističnim znakom razdvojene pleure – „split pleura sign". Uz empijem se također vidi priležeći upalni infiltrat parenhima.

Figure 2. Axial a) and coronal b) images of pleural effusion of denser fluid content of the right lung, corresponding to empyema with characteristic split pleura sign. In addition to empyema, an inflammatory infiltrate of the parenchyma is also seen.

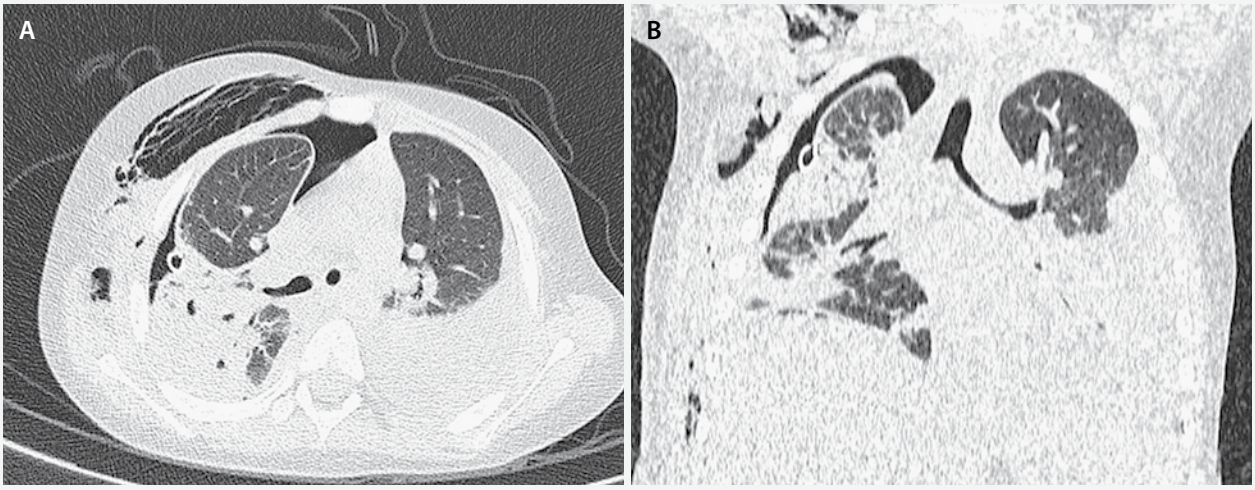
gnojnim sadržajem.[5,6] Najčešće je uzrokovan polimikrobnom infekcijom anaerobima ili fakultativnim anaerobima, a s obzirom na dužinu trajanja simptoma dijelimo ga na akutni i kronični. Prezentira se indolentnim simptomima koji progrediraju protokom vremena i najčešće uključuju povišenu temperaturu, produktivni kašalj, noćno znojenje, gubitak na težini i anemiju.[5]

Iako se može dijagnosticirati klasičnim rendgenom kao oštro ograničena i kavitirajuća lezija plućnog parenhima, za postavljanje točne dijagnoze i precizne lokalizacije najčešće koristimo CT. Kompjutorizirana tomografija pogotovo nam je značajna u diferencijalnoj dijagnozi, gdje će se na CT-u apsces tipčno prezentirati kao ovalna tvorba debele stijenke koja može sadržavati samo tekućinu ili aerolikvidnu razinu, za razliku od empijema s aerolikvidnom razinom koji nema debelu stijenku i drugih neinfektivnih stanja koja se morfološki slično prezentiraju poput granuloma kod vaskulitisa, kavitirajućih malignoma ili aspiracije stranog tijela, ali pokazuju dodatne CT karakteristike.[7,8,9]



Slika 3. Velika pneumatokela s bronhogenom fistulom lijevog prsišta nastala nakon rezolucije apscedirajuće pneumonije. Također je vidljiva manja pneumatokela u desnom apeksu – koronarni prikaz (a) i njezina sagitalna rekonstrukcija (b).

Figure 3. Large pneumatocele with bronchogenic fistula of the left lung formed after resolution of abscessed pneumonia. The smaller pneumatocele of the right apex is also visible in coronal view a) and sagittal reconstruction b).



Slika 4. Pneumotoraks desnog prsišta s uvedenim perkutanim torakalnim drenom i vidljivim priležećim upalnim infiltratom parenhima.
Aksijalni prikaz (a) i koronarni prikaz (b).

Figure 4. Pneumothorax of the right thorax with visible percutaneous thoracic drainage and adjacent inflammatory parenchyma infiltration.
Axial view a) and coronal view b).

Plućni apsces liječi se posturalnom drenažom i antibioticima, dok se apsces promjera većeg od 4 cm otežano liječi medikamentno i ima veći mortalitet neovisno o liječenju.[9]

Pleuralni izljev i empijem

Pleuralni izljev je nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru. Pleuralni izljev se može nakupljati u bolesnika s pneumonijom kao rezultat pojačane permeabilnosti uslijed same upale te se u tom slučaju najčešće radi o eksudatu. Kada izljev sadrži infektivne organizme i upalne stanice kažemo da se radi o empijemu (slika 2.) ili – kako se još naziva – piotoraksu.[10,11]

Empijem je potencijalno životno ugrožavajuće stanje i zahtijeva brzu dijagnozu i terapiju.

Prisutnost inokuliranog plina u kolekciji gustog sadržaja unutar pleuralnog prostora sa zadebljanom i razdvojenom visceralnom i parijetalnom pleurom (engl. *split pleura sign*) upućuje na empijem, što se može vidjeti na CT-u.[7]

Zbrinjavanje empijema uključuje perkutanu drenažu toraksa i intravensko davanje antibiotika.[8]

Pneumatokela i pneumotoraks

Pneumatokela (slika 3.) je cistična lezija plućnog parenhima ispunjena zrakom koja nastaje mehanizmom nepovratne valvule kada, uslijed ozljede ili nekroze plućnog parenhima, zrak uđe u intersticijski prostor pluća.[12]

Osim kao komplikacija pneumonije, pneumatokela može nastati i kao komplikacija kronične opstrukivne bolesti pluća, traume prsnog koša i kod aspiracije hidroklorida.[13]

Većina pneumatokela ipak ne uzrokuje ozbiljne simptome te se povuku kad se izliječi osnovni proces koji je uzrokovao njihov nastanak.[14]

Međutim, ruptura pneumokele može dovesti do pneumotoraksa (slika 4.), odnosno patološkog nakupljanja zraka u pleuralnom prostoru i posljedičnog respiratornog distresa koji, ako se ne liječi, potencijalno završava smrću.[12]

U tom slučaju terapija je žurna perkutana drenaža prsišta uvođenjem torakalnog drena.

Rasprava

Izvanbolnička pneumonija je među najčešćim uzrocima morbiditeta i mortaliteta kod odraslih i djece, kako u zemljama trećeg svijeta, tako sve više i u razvijenim zemljama.

Kompjutorizirana tomografija često je potrebna u slučajevima kada se pneumonija nije mogla sigurno dokazati klasičnim rendgenom, odnosno za praćenje njezinih komplikacija.

Od plućnih komplikacija IBP-a (kako navode Cilloniz i sur.) najčešći je pleuralni izljev (52%), zatim empijem (18%), dok 20% bolesnika ima više od jedne plućne komplikacije.[15]

Poznavajući činjenicu da se pneumonija ipak najčešće dijagnosticira klasičnim rendgenom koji se ponovno učini 4–6 tjedana po završetku terapije u smislu kontrole te da kontrolni rendgen nerijetko izostaje ako je odgovor na terapiju bio povoljan, postavlja se pitanje: promaknu li nam ipak neke od komplikacija?

Plućne komplikacije IBP-a mogu biti ozbiljne i potencijalno životno ugrožavajuće te pridonose visokoj stopi hospitalizacije bolesnika, pogotovo onih starije dobi. Također pridonose ukupnom mortalitetu; danas je smrtnost od IBP-a među prvih pet globalnih uzroka smrtnosti.[16]

Zahvala

Autori žele zahvaliti Ani Coce, dipl. ing. arh., na intelektualnoj i tehničkoj podršci.

LITERATURA

1. *Garg M, Prabhakar N, Gulati A, Agarwal R, Dhooria S.* Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 1: Bacterial and viral. Pol J Radiol 2019;84:205–213.
2. *Metlay JP, Waterer GW, Long AC i sur.* Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2019 Oct 1;200(7):45–67.
3. *Galanski M.* Community-Acquired Pneumonia. U: Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI., ur. Direct Diagnosis in Radiology: Thoracic Imaging. Stuttgart, New York: Thieme; 2010, str. 64–6.
4. *Amorim PG, Morcillo AM, Tresoldi AT, Fraga AMA, Pereira RM, Baracat ECE.* Factors associated with complications of community-acquired pneumonia in preschool children. J Bras Pneumol 2012;38(5):614–621.
5. *Bartlett JG.* Lung abscess. Calderwood SB, ur. Up to Date [Internet]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/lung-abscess. Pristupljeno 18. studenoga 2019.
6. *Foissac M, Bergon L, Vidal J, Cauquil P, Mainar A, Mourguet M.* Pneumonia and pulmonary abscess due to Legionella micdadei in an immunocompromised patient. Germs 2019; 9(2):89–94.
7. *Stark DD, Federal MP, Goodman PC, Podrasky AE, Webb WR.* Differentiating Lung Abscess and Empyema: Radiography and Computed Tomography. AJR 1983;141:163–167.
8. *Hassan M, Asciak R, Rizk R, Shaarawy H, Gleeson FV, Rahman NM.* Lung abscess or empyema? Taking a closer look. Thorax 2018;73:887–889.
9. *Hauimi A, Bronson R i sur.* Lung Abscess. Radiopaedia [Internet]. Dostupno na https://radiopaedia.org/articles/lung-abscess?lang=us. Pristupljeno 18. studenoga 2019.
10. *Web WR.* Pleura, Chest Wall and Diafragm. U: Web WR, Brant WE, Major NM, ur. Fundamentals of body CT. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015, str. 131–47.
11. *Parbery R, Balfour-Lynn IM.* Complicated pneumonia in children. Breath 2013;9:210–22.
12. *DiBardino DJ, Espada R, Seu P, Goss A.* Menagement of complicated pneumatocele. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126: 859–61.
13. *Mathew RP, Nainesh TK, Basti RS, Suresh HB.* Pulmonary pneumatocele: its significance, aetiology, imaging features and follow-up. Eurorad doi:10.1594/EURORAD/CASE.13016
14. *Guyton RM.* Staphylococcal pneumonia. U: Hasleton PS, ur. Spencer's pathology of the lung. New York: McGraw-Hill; 1996, str. 190–96.
15. *Cilloniz C, Ewing S, Polverino E i sur.* Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. Clin Microbiol Infect 2012 Nov;18(11):1134–42.
16. *Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Alfaz P i sur.* Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMOS-RISK project). BMC Infect Dis 2016 Nov 7;16(1):645.

Liječ Vjesn 2020;142:97–103
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-17

Pretisak | Reprint

CC BY NC ND

LIJEČNIČKI VIJESNIK

GOD. 41. U ZAGREBU, 15. VELJAČE 1919. BROJ 2.

K evropskoj epidemiji 1918.

Saopćuje dr. Mavro Gross, suplirajući asistenat u Wienu.

Rijetko se u medicini o jednoj temi toliko pisalo, a tako malo pozitivnoga javilo, kao sada o takozvanoj španjolskoj bolesti. Nema gotovo učenjaka, koji se nije ili za jedno ili za drugo stanovište izjavio, no vrlo ih je malo, koji su svoje stanovište i obrazložili. Dugo bi morao nabrajati, kad bi htio da spomenem sve autore, koji su o istoj stvari pisali, no ja ne kanim da pišem historijsku raspravu, već hoću samo u kratko da prikažem, što sam vidio, što mislim i zašto tako mislim.

Materijal, što sam ga na raspolaganje imao, nije jedinstven, već je izabran iz raznih odjela raznih wienskih bolnica. Kad je epidemija buknula, bio sam zaposlen kao liječnik na zaraznom odjelu primarija Dionyza Pospischila, gdje sam imao prilike, da vidim čitave paviljone napunjene tom bolesti. Doskora suplirao sam kao adjunkt u prosekturi profesora Landsteinera, te sam imao prilike, da sam svoje bolesnike obduciram. Ovdje sam se ali upoznao i sa bolesnicima drugih odjela iz raznih bolnica, te sam odsele, raspolagajući sa velikim materijalom, mogao da spojim klinički rad sa radom u prosekturi. Pri tom sam osobitu pažnju svratio na bolesnike, koji su radi drugih bolesti u bolnici ležali, pa su onda od novih bolesnika obolili, jer sam pri tom točno mogao da pratim razvoj bolesti od početka pa sve do smrti odnosno do oporavka. U ostalom je medjusobni upliv dviju bolesti i sam po sebi vrlo zanimljiv.

Epidemija, koja je sredinom godine 1918. po čitavoj Evropi počela da hara, buknula je najpije u Španjolskoj, pa je narod zato zove španjolskom bolesti. Time ali nije rečeno, da te bolesti prije nijesmo poznavali. Već su Schittenhelm i Schlecht godine 1917. opisali neku vrst influence na fronti, kod koje bakteriološki nijesu mogli Pfeifferovog bacila da nadju, a kliničke slike, što ih navedeni autori opisuju, odgovaraju prilično slikama, što ih danas kod t. zv. španjolske bolesti vidimo. Nema sumnje, da i neke druge ratne bolesti kao na pr. febris wolhynica Buchbinder manje više u tu grupu spadaju. Svakako je i španjolska epidemija nastala uslijed ratnih prilika (zanemarenje higijenskih propisa i glad), pa naziv španjolska bolest nije sasvim opravdan, već bi bolje bilo, da govorimo o kakovoj ratnoj bolesti.[1] U Njemačkoj mnogo govore i o pseudoinfluenci. O čemu se pri tom zapravo radi, o tome se mnijenja, odnosno tvrdnje razilaze u glavnom u dva smjera. Jedni, a na čelu Strümpel, tvrde, da se radi o običnoj influenci, kod koje se Pfeifferov bacil ne da uvijek da ustanovi. Drugi to poriču, tvrdeći, da

[1] Da naslov »španjolska« influenca nije zgodan, dokazuje nam historija luesa, koji su u razno doba kao original raznih naroda opisivali, (talijanska bolest, francuska bolest i t. d.) nazivi, koji se nikako nijesu mogli da održe.

se kod prave influence uvijek Pfeifferov bacil mora naći, a njihova mnijenja razilaze se na sve strane. Uzrok, zašto se ta mnijenja razilaze u glavnom je taj, da se bolest ne da točno da definira. Kod zaraznih bolesti to u opće nije lako. Jürgens na pr. prikazuje, kako kod trbušne pošaline, gdje je uzročnik dobro poznat, nije tako jednostavno reći, da netko na tifusu boluje ili ne, jer nazočnost Gaffky-Eberthovog bacila u ljudskom tijelu još ne znači, da stanoviti čovjek boluje na tifusu. On može da je kao rekonvalescent nosioc bacila, a može da u opće nije tifusa nikada ni imao, nego slučajno da se sa Gaffky-Eberthovim bacilom inficirao, ali da trbušne pošaline nije dobio. Naprotiv imade ljudi, koji sigurno na trbušnoj pošalini boluju, a nikako kod njih bacila više ne možemo da nadjemo. Pojam bolesti trbušne pošaline po Jürgensu vrlo je dakle kompliciran i ne da se uvijek točno da ograniči. Pa kad je to tako teško kod trbušne pošaline, gdje uzročnika dobro poznamo, jasno je, da se pojam bolesti još manje ograničiti dade kod onih bolesti, kod kojih nikakvog uzročnika ne poznamo. Prema tome, ubrajali su liječnici koješta u grupu španjolske bolesti. Značajna je izjava dra. Branda: »Was mir in der Epidemiezeit nicht ganz klar ist, kommt mir halt spanisch[2] vor«.

Bolest našu smještaju ovi autori u grupu influence, pa se samo o tom prepiru, da li je prava influenca ili samo jedna njoj slična bolest. Nema sumnje, da naša bolest klinički u koječem podsjeća na epidemiju godine 1889.–90., no da se od nje u koječem znatno razlikuje, naročito anatomski, ne da se poricati. Pa ako i veliki kliničari kao Strümpel i Ortner apodiktično tvrde, da sadašnja epidemija nije drugo nego nastavak one epidemije od 1889.–90., ne mogu, premda navedene autore vrlo štujem, da im se slijepo priključim, jer imadem razloga, da drugačije mislim. U Landsteinerovoj prosekturi mnogo smo etiologiju bolesti proučavali. Dr. Edelmann kod svake je lješine kultivirao žuč, slezenu, pluća i krv. Kod te prilike hoću da naglasim, da je žuč u ogromnoj većini slučajeva bila sterilna. U početku našao je Edelmann u nekim slučajevima bacillus paratyphi B i to ne samo u žuči i u plućima, nego i u krvi, a zanimljivo je, da smo ga klinički i u pljuvački našli, a u jednom slučaju ustanovio sam ga u gnoju potkožnog apscesa. No to je bilo samo nekoliko slučajeva, u kojima se valjda radilo o kombiniranoj infekciji. Kasnije sam se badava trudio, da dobijem isti nalaz, te sam svoje prijašnje mnijenje, da se radi o nekoj modifikaciji paratifne infekcije, morao sasvim da napustim tim više, što sam saznao, da je na odjelu docenta Foltaneka faktično vladala čista paratifna epidemija.

Saopćenje Edelmanna, da je kod bolesnika u ustima vidio slične pjege, kao što su Koplikove pjege kod dobraca, pa je mislio, da se radi o tipičnom nalazu za španjolsku bolest, oborio je Pospischil, jer je dokazao, da te pjege odgovaraju ušću Stenonijevog pljuvaćovoda, koji je uslijed maceracije parotidnog sekreta bio bjelkaste boje. Misleći radi toga, da je parotidni sekret vrlo virulentan, stao sam da kod lješina odmah iza smrti sterilno ekstirpiranu parotidnu i submaksilarnu žlijezdu, kultiviram, no nijesam našao nikakovih bakterija. Sekret navedenih žlijezda bio je uvijek sterilan, dok sam ga u nutrini žlijezda istraživao. U plućima našao sam gotovo uvijek strepto- i diplokoka, kojima ali nikada nijesam osobite važnosti pripisivao. Oberndorfer je u ostalom već u to doba javio, da ih on smatra sekundarnom infekcijom, koja je nastala na temelju hemoraške infekcije pluća. U nekim slučajevima našao sam i Pfeifferov bacillus influenzae, no uvjeren sam, da nije imao drugoga znamenovanja, nego bacillus paratyphi B u početku epidemije. Bakteriološki dakle mogu reći, u većini slučajeva nije se dalo ništa vrijednoga naći. Nalaze nekih autora sa visokim postocima Pfeifferovog bacila ne mogu nikako da potvrdim, premda sam se zdravo trsio.

---

[2] Spanisch u njemačkom imade isto značenje, kao kod nas izraz »tursko selo« ili »terra incognita«.

Anatomska slika bila je u većini slučajeva sasvim tipična. Od tačno promatranih 123 sekcija kod inače zdravih ljudi bilo je:

Kompaktna pneumonija hemoraškog karaktera u 112 slučajeva.

Fibrinozna pleuritida u 105 slučaja.

Gnojna bronhitida u 58 slučaja.

Plućni edem u 98 slučaja.

Plućni apscesi u 18 slučaja.

Gnojna upala pleure u 5 slučaja.

Plućna gangrena u 2 slučaja.

Akutna upala larinksa u 37 slučaja.

Akutna upala traheje u 59 slučaja.

Hipertrofija srca u 103 slučaja.

Perikarditide sam nijesam vidio, no izvješćuju iz Tirolske, da su je tamo vrlo mnogo vidjeli.

Gnojna miokarditida u 1 slučaju.

Degeneracija parenhimskih organa u 120 slučaja.

Veliki akutni tumor slezene u 89 slučaja.

Napadno veliki bubrezi (valjda uslijed parenhimske degeneracije i deskvamacije epitela), nalaz, koji, koliko je meni poznato, još nigdje nije publiciran, u 113 slučaja.

Hiperemija mozga u 84 slučaja.

Moždjani edem u 19 slučaja.

Tonsillitis purulenta u 31 slučaj.

Intramuskularne hemoragije u trbušnom mišičju u 7 slučaja.

Intramuskularne hemoragije u prsnom mišičju u 2 slučaja.

Intramuskularne hemoragije u diafragmi u 1 slučaju.

Hemoragija u paravesikalnom tkivu u 1 slučaju.

Status thymicolymphaticus u 2 slučaja.

Htio bih još da spomenem, da su homokrine žlijezde pokazivale normalni nalaz. Anatomska slika bila je dakle sasvim tipična. Promjene na plućima, na porebrici, larinksu i traheji, akutni tumor slezene i napadno povećani bubrezi. Napadne bile su uvijek hemoragije i hemoraški tip plućnih promjena.

Pa kad već uzročnik nije poznat, dobro je barem, da je anatomska slika donekle značajna, jer barem anatomski možemo da diagnozu sa priličnom sigurnošću stavimo, te na taj način dobivamo kriterij za ograničenje i definiciju bolesti. Sad su počeli pokusi sa životinjama. Landsteiner je prvi injicirao defibriniranu krv akutno oboljelih pacijenata u trbušnu šupljinu zamorčeta i kunića i to krv jednog te istog pacijenta jednom kuniću i jednom zamorčetu, a krv drugog pacijenta opet jednom kuniću i jednom zamorčetu. Pri tom se ispostavilo, da je 1 sat nakon injekcije temperatura životinja za 1.5–2° C strmo pala, te se tek nakon 2 sata lagano do normalne topline digla, a pad temperature bio je uvijek kod dviju raznih životinja, koje su istu krv dobile, jednak, dok kod životinja, koje su raznu krv dobile, premda su životinje istovrsne bile (kunići ili zamorčeta) bila je diferencija temperature razna. (Razlika od 0.5° C.) Landsteiner nije životinje dalje klinički motrio, već je samo čekao, dok su poginule. Kunići su nakon tri dana poginuli, a da se nikake anatomske promjene našle nijesu, dok su zamorčeta ostala zdrava. Landsteiner nije dalje rad nastavio; Edelmann pokušao je još sa majmunima. Njegovi rezultati mi nijesu poznati, a ja sa majmunima nijesam pokusa pravio, jer ih nijesam imao.

Budući da je krv jednog te istog pacijenta kod raznih životinja prouzročila isti pad temperature, a krv drugog pacijenta kod drugih raznih životinja opet isti, no od prvoga različit pad, budući nadalje da su kunići poginuli, dok su zamorčeta ostala zdrava, zaključujem, premda mi nije poznato, zašto je temperatura

pala, mjesto da se digla, da je uzročnik bolesti kod obih pacijenata infekcijozan, razno virulentan, ali istovrstan, a razne životinje protiv njega da imadu razni imunitet. Čovjek disponira najjače da oboli, kunići manje, a zamorčeta jos manje.

Proizlazeći od opažanja, da se kod čovjeka bolest najčešće manifestira kao plućna bolest, i to vrlo slično plućnoj kugi (pestis pulmonalis), a plućna kuga osobito se dobro razvija kod parcova; pokušao sam ja da eksperimentiram sa bijelim parcovima. Dvima parcovima injicirao sam krv, a dvima dijelove sterilno ekstirpirane parotide umrlih bolesnika, oboje u dorzalnu limfnu šupljinu. Od svake grupe poginula je jedna životinja, dok je druga ostala zdrava. Temperatura kod tih životinja nije niti pala, niti se digla. Životinje bile su sasvim mirne. Srce bilo je iza injekcije nešto brže, ali se doskora umirilo. Kod sekcije nije se u jednom slučaju ništa napadnog vidjelo, dok je kod drugog parcova bila hemoragija u diafragmi. Pluća bila su netaknuta.

Polaziv sa stanovišta, da ljudska infekcija ne dolazi kroz krv, nego valjda direktno kroz pluća, metnuo sam u kavez razrezana pluća netom preminulog bolesnika i od pet parcova, koji su se u kavezu nalazili, poginuše nakon 24 sata dvojica, a nakon novih 24 sata još jedan, dok su dva ostala zdrava. Kod poginulih životinja našao sam u dva slučaja infiltraciju pluća, a u trećem samo povećane limfne žlijezde. U jednom od pneumonijskih slučaja bile su potkožne hemoragije oko prsnoga koša. Bakterija u plućima parcova nijesam mogao naći, a injekcija plućnih dijelova poginulih parcova ostala je kod novih parceva bezuspješna. Infekcija dakle, koja se raznih životinja raznom snagom prihvaća, prihvaća se jedne te iste životinje razno prema tome, kojim putem u organizam dolazi. Najsnažnija je infekcija kroz respiraciju, slabija je kroz krv ili kroz ostale dijelove tijela.

U to se pročulo, da su francuski autori opisali kao uzročnika virus, koji prolazi kroz Berkefeldfilter, dakle sitan i nevidljiv virus, slično kao kod variole. Kako su ti nepoznati francuski učenjaci do te izjave došli, nije mi poznato, no vrlo je vjerojaino, da imadu pravo. Pokusi, što sam ih potaknut tom idejom sam izveo, ostali su bez pozitivnog rezultata. Ja sam naime zamotao svježa ljudska pluća u razrezanom stanju u Berkefeldfilter, te sam ih ovako stavio u kavez. Životinje ostale su netaknute. Uza sve to ipak mislim, da je mnijenje tih nepoznatih Francuza vrlo vjerojatno. Njihove pokuse saznat ćemo još sigurno u skoro vrijeme. Ja prema tome stojim na stanovištu, da sadašnja epidemija sa epidemijom od 1889.—90. nije identična i da s njom ni u kakvom savezu ne stoji. Svi bakteriološki nalazi, koji su do sada publicirani, nijesu drugo nego nuzinfekcije. Dok je za ovu epidemiju karakteristična hemoraško-edematozna pneumonija sa hemoraškom diatezom u ostalom tijelu, značajna je za influencu više gnojna pneumonija sa gnojnom diatezom u ostalom tijelu. Karakteristično je, da sam u većini onih slučajeva, gdje sam kod sekcije našao plućne apscese ili gnojni empijem pleure, bakteriološki našao Pfeifferov štapić i da je većina tih bolesnika bila iz jedne te iste bolnice (Kronprinzessin Stephaniespital), dakle infekcijozna primjesa a ne samostalna bolest.

Toliko o anatomskim nalazima, a sada prelazim na kliniku. Kod te zgode htio bih spomenuti, da je epidemija u početku bila vrlo laka, a tek u jeseni da je postala tako ozbiljna i da je prognoza kod epidemije uvijek ovisna o stanju barometra.

Pitanje inkubacije mislim da je sasvim neriješeno. Neki autori tvrde, da inkubacija iznaša 3 dana, neki produljuju do 9 dana. Kojim pravom to tvrde, ne znam, no držim da je nemoguće kod čovjeka tačno inkubaciju odrediti. Meni su poznati slučajevi, gdje su liječnici isti dan, kad su na paviljon došli, obolili, no ja nikako ne ću da tvrdim, da su se ondje zarazili, jer su imali i prije u čitavom

gradu prilike da se zaraze. Navedeni brojevi za inkubaciju prilično su dakle labavi.

Početak bolesti vrlo je različit. Neki bolesnici, koji su s afebrilnim bolestima u bolnici ležali, pokazuju prije, nego im se temperatura digne, neku vrst prodroma kao tromost, glavobolju (naročito oko šije), stezanje oko prstiju, trganje u koljenima; kod žena dismenoroične boli, boli u kostima, neobično čuvstvo u prsima itd. Vrlo često nastupaju prodromi u isto vrijeme sa menstruacijom (nepovoljno za prognozu!). Kod drugih opet iznenada se temperatura digne na 39–40° C, te ljudi bez ikakih prodroma pokazuju vrlo teško stanje.

Bolest sama po sebi može da se manifestira na razne načine, te su je razni autori podijelili u typus respiratorius, intestinalis, cerebrospinalis, rheumaticus itd. Najobičniji je tip plućni i to u obliku bronhijalnog katara, ka kojemu se onda upala pluća pridružuje, no nikako ne u svim slučajevima. Neki bolesnici imadu uz to nosni katar i vratobolju. Vrlo skoro razvije se upala porebrice, koja uvijek imade značaj fibrinozne pleuritide. Slika potpuno razvijene upale pluća pravi vrlo turoban utisak. Bolesnici su cianotični kao kod kuge i dispnoični. Mase, što ih kašljem izbacuju, katkada su krvave, no gotovo uvijek smedje su boje i viskozne konzistencije. Bolesnici leže apatično, a radi probadanja uslijed pleuritide vrlo mirno. Duh nije bistar, bolesnici jecaju i govore o koječem. Katkada bacaju uz intenzivni kašalj čistu krv. Često se opažaju simptomi meningizma uslijed jakog toksiciteta infekcije. U ostalom vidio sam i dva slučaja gnojne meningitide, koje su potpuno ozdravile. Refleksi su u većini slučajeva jako oslabljeni, često fale sasvim. Bilo je većinom ubrzano, vrlo često je nepravilno, jer je srce uvijek hipertrofično. Upale perikarda nijesam imao prilike da vidim, premda su je neki autori opisali. Sa strane endokarda nijesam osobitih pojava vidio, dok sam bio svjedokom vrlo drastične gnojne upale miokarda kraj općenite sepse s apscesima u svim mogućim organima. Od nepravilnosti bila vrlo su česte ekstrasistole, no i potpunu blokadu srca sam u agoniji češće vidio. Aritmije srca katkada se iza digitalisa poboljšavaju, no više puta se znadu i pogoršati, te se njihov jedinstveni tip ne da opisati. Dikrotiju takodjer sam mogao tuj i tamo da ustanovim, a sniženje krvnoga pritiska spada gotovo medju redovite nalaze. Sve se te nepravilnosti bila dadu lako razumjeti, kad pomislimo, koliki posao imade srce da obavi kraj takove infiltracije pluća i kraj tolike temperature. Od cerebralnih bolesti vidio sam jednom encefalitidu (i kod sekcije!), a jedan slučaj bio je vrlo zanimljiv, gdje je djevojka, koja je u djetinjstvu imala epidemičnu meningitidu kraj upale pluća obolila na grčevima Jacksonovog tipa i sa simptomima moždjanog tumora, a kod sekcije vidilo se, da su moždjane opne bile do 4 milimetra debele i tvrde (uslijed fibrinozne organizacije iza meningitide u djetinjstvu), dok je mozak bio uslijed sadašnje infekcije edematozan. Djevojka dobila je dakle, moždjani edem, dok je mozak bio zatvoren u krutoj kori organiziranih moždjanskih opna, te je na taj način intrakranielni pritisak akutno narasao i tako su nastali Jacksonovi grčevi i simptomi povećanog intrakranielnog pritiska. Medju vrlo rijetke pojave spada empijem Hyghmorove šupljine i trigeminova neuralgija (obratno kod influence).

Akutno povećanje jetara uslijed stagnacije krvi prilično je često, dok je žutica rijetka i za prognozu vrlo nepovoljna.

Povećanje bubrega, koje se anatomski gotovo uvijek vidi, ne da se klinički da ustanovi, dok se slezena gotovo uvijek kao mekani tumor opipati dade. U mokraći vrlo se često nalazi bjelančevina, katkada i cilindara, a iza palpacije znade se i hematurija da javi. Nefritide nijesam vidio, dok su bolesnici, koji su od prije na nefritidi bolovali, vrlo slabo otporni bili, naročito nefritičari sa većom hipertrofijom srca. I srcobolni ljudi slabo su renitentni.

Sliku krvi našao sam raznom prema tome, kakova je ostala klinička slika bila. Leukopenija je prilično rijetka (Jagić tvrdi, da je redovito vidi), dok u

slučajevima mješovite infekcije, naročito kod bolesnika s plućnim apscesima, našao sam umnoženje bijelih krvnih tjelešaca do 20.000 u mm^3.

Reumatoidne pojave slične su kao i kod drugih zaraznih bolesti, a i intestinalni simptomi ne pokazuju ništa napadnoga. U mnogim je slučajevima ileocekalna okolina vrlo osjetljiva. U većini slučajeva prevlada dakle plućni oblik, koji je i od sviju drugih najopasniji. Vrlo deleterno djeluje infekcija na plućnu tuberkulozu, kod koje vrlo često dolazi do akutne miliarne tuberkuloze. No i ljudi s lupusom lične kože vrlo često dobe sveopću miliarnu tuberkulozu. Zanimljiv je jedan slučaj, u kojem je 20-godišnja djevojka u bolnici ležala sa supfebrilnom temperaturom, a svi su ostali simptomi govorili za tuberkulozu desnih pluća. Kad je ta djevojka smjesta obolila sa simptomima pleuritide i pneumonije, temperatura se sasvim neznatno digla. Slučaj ubrajao sam medju laglje, no kad najednom djevojka umre, a kod sekcije bila je razgranjena limfogranulomatoza čitavog desnog srednjeg plućnog krila, proizišla od bronhijalnih žlijezda, a uz to pneumonija obih donjih krila.

Zanimljiv je nadalje slučaj, gdje je žena od 32 godine 3 dana iza kolecistektomije obolila na pneumoniji, pa je ligatura cističkog žučovoda uslijed visoke temperature i infekcije otpustila. Uslijed toga razlijevala se žuč po trbušnoj šupljini i bolesnica je umrla isti dan sa simptomima, koje sam ja svojedobno za biloragiju opisao (dr. Mavro Gross: Ascites bilosus u »Liječničkom Vijesniku« 1918. br. 11.). Primarius Rosanes stavio je diagnozu žučne peritonitide, dok je sekcija pokazala, da su svi nazori, koje sam glede toga pitanja svojedobno opisao, istiniti. Upalnih simptoma nije bilo nikakih, a na peritoneju vidjelo se mnogo zelenih pjega od rezorpcije žući. Suprarenalne žlijezde bile su vanredno velike i hiperemične, u kratko slika, koju sam u svojim pokusima sa životinjama redovito vidio. Otpust ligature kod kirurških pacijenata iza operacije vidio sam nekoliko puta, pa ni gnojnih hematoma nije manjkalo. Sve to kraj tako razvijene hemoraške diateze nije ništa osobito.

Interferencija epidemijske infekcije sa škrletom, dobracem i difterijom vrlo je štetna. Šta se trudnoće tiče, mogao sam ustanoviti, da su žene iza petog mjeseca vrlo često abortirale, dok su žene ispod pet mjeseci redovito ostale gravidne, a obe grupe vrlo su često smrti podlegle. Redovito smrtonosna bila je i infekcija žena iza poroda. (Sličan izvještaj objelodanio je i Wagner u Pragu.)

Glede prognoze ne da se ništa sigurnog reći. Obično su oni slučajevi, koji do smrti vode, već u početku vrlo teški. No opazio sam, da su oni bolesnici, koji kraj teških plućnih simptoma i visoke temperature imadu bistar senzorij, obično bolest dobro podnijeli, dok su somnolentni bolesnici obično ostali žrtvama infekcije. Sigurno je, da su mješovite infekcije vrlo štetne, no Edelmann je opazio, da je nuzinfekcija sa Pfeifferovim bacilom za prognozu povoljna. Tvrdnju nekih autora, da bolest najjače hara medju ljudima, koji su do tada bili sasvim čili i zdravi, ne mogu da potvrdim. Ja naprotiv na temelju opažanja na mom ogromnom i raznolikom materijalu ustanovljujem, da su ljudi čvrste konstitucije bolest vrlo dobro podnijeli, a žrtvama da su pali ljudi slabe konstitucije, slaboga zdravlja, alkoholičari, žene za vrijeme menstruacije, trudnoće i poroda, ljudi bolesna srca i bolesnih bubrega, rekonvalescenti iza operacija, izmučeno radništvo, izmučeni liječnici i činovnici. Glede terapije ne ću da se upuštam, jer mislim da je sasvim nemoćna, tek hoću da spomenem, da sam polaziv od činjenice, da je zamorčad protiv infekcije prilično imuna, pokušao defibriniranu krv zamorčeta, da injiciram u vene bolesnika. Ne mislim da sam uspjeha vidio. A onda još nešto: Pitanje, što treba liječnik da prepisuje, kad ga zdvojni pacijenti pitaju za savjet, vrlo je aktuelno i mislim, da se principijelno imade na slijedeći način da riješi: Liječnik imade da se bori protiv uzročnika smrti. Da su raznoliki lijekovi pri tom sasvim nemoćni, o tom ne ću da više govorim. Specifične

terapije nema. Terapija treba prema tome da bude simptomatska. Uzrok smrti leži u ispadu funkcije srca i pluća. Srce podupiremo kardijačkim lijekovima, pluća pak oblozima i salicilatima. No oblozi vrlo su štetni srcu. Iskustvo pokazuje, da kardijački lijekovi vrlo često ne koriste ništa. Sasvim je i shvatljivo, jer srce zapravo nije bolesno. Srce radi, koliko može, no nemoguće ne može da uradi, pa jačali ga mi bilo kakim lijekovima. U nekim slučajevima dakle nastupa smrt uslijed iznemoglosti srca. No ja mislim, da su to rjedji slučajevi. Ako promatramo anatomsku sliku pneumonijskih pluća, koja su vrlo često od dna pa sve do vrška kompaktno infiltrirani, njihove alveole sasvim napunjene serohemoraškom tekućinom, ne ćemo se čuditi, da tu nikaki, pa bio još kako potencirani rad srca, ne može da aspiraciju uzdržava, jer ta su pluća naprosto zrakoprazna. Čovjek taj nije umro u prvom redu zato, jer mu je srce klonulo, već je u prvom redu umro zato, jer nije imao u plućima zraka da diše. Pokušajmo ovakova pluća kod sekcije da istiskamo, pa ćemo vidjeti, da u njima nema gotovo ništa zraka. Taj se čovjek naprosto ugušio, pa nas zato hemoraški karakter pneumonije ni malo ne čudi, jer hemoragije kod smrti uslijed ugušenja nijesu ništa neobična. Uzročnikom smrti dakle u prvom je redu infiltracija i ugušenje, a u drugom tek iznemoglost srca. Liječnik treba dakle principijelno da se bori protiv infiltracije, a u toj borbi jedino su mu sredstvo – oblozi. Premda dakle oblozi srcu škode, treba da se u prvom redu oblozi prepisuju. Toliko, koliko oblozi srcu škode, toliko će sigurno digitalis srcu da pomogne, dok štetu uslijed kompaktne infiltracije pluća nikaki digitalis ne će da odstrani. Cardiaca dakle treba da se bolesnicima dadu, da im srce što više ojača, no u prvom redu dolaze resorbentia, a to su salicilati i oblozi, a uz to udisavanje kisika. Da i ta terapija vrlo često ne koristi, to ne ću da niječem, no da jedina ta terapija u principu imade pravo, o tom za mene nema sumnje, jer ako infiltraciju ne možemo da odstranimo, ne će nam nikaki cardiacum pomoći. Uskratimo li pacijentima obloge, jer im hoćemo srce da štedimo, onda smo im čuvali srce, ali im nijesmo čuvali život.

A sada da u kratko ponovim:

Sadašnja epidemija zarazna je bolest, koja je prouzrokovana još pobliže nepoznatim sitnim uzročnicima, koji valjda prolaze kroz Berkefeldfilter. Razne životinje razno k bolesti disponiraju, a i virulencija uzročnika vrlo je razna. Modus infekcije ide kroz trakt respiracije; na drugi način teže je bolest inplantirati. Najčešće i najteže obole pluća, pa je narodni naziv plućna kuga sasvim shvatljiv. Bolest imade sasvim tipičan anatomski nalaz, dok je klinička slika epidemiji od g. 1889.–90. vrlo slična; no dok influenca imade značaj gnojne bolesti, karakter je naše bolesti hemoragičan. Osim pluća mogu da obole i drugi organi. Bolest se često kombinira s drugim infekcijama, katkada i sa Pfeifferovim bacilom. Prognoza bolesti, kao kod svake epidemije, u razno je doba epidemije razna. Za prognozu mjerodavan je sensorij bolesnika. Terapija nemoćna je i simptomatična, te nastoji da postigne rezorpciju infiltrata, a uz to jača srce.

Liječ Vjesn 2020;142:104–106
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-18

Pretisak | Reprint

Liječ Vjesn 1991;113:444–6.

Iz naše medicinske prošlosti
From our medical history

ŠPANJOLSKA GRIPA KAO UZROK SMRTI U GRADU ZAGREBU 1918. GODINE

SPANISH INFLUENZA AS THE CAUSE OF DEATH IN THE CITY OF ZAGREB IN 1918

STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ,[1] SNJEŽANA ŠAIN[2]

Pregledni članak

Deskriptori: Gripa; Uzrok smrti; Epidemija

Sažetak. S obzirom na to da dosada nije bilo sustavnih istraživanja o pojavi epidemije španjolske gripe na području grada Zagreba, u ovom je radu, na temelju arhivske građe i dokumentacije te Izvještaja gradskog poglavarstva o sveopćoj upravi slobodnog i kraljevskog glavnog grada Zagreba, izvršena retrospektivna analiza kretanja epidemijske španjolske gripe u Zagrebu. Budući da službeni izvještaji o prijavljivanju zaraznih bolesti nisu pružali točan uvid u epidemiološka zbivanja 1918. godine, izvršena je i temeljita analiza knjiga obdukcijskih protokola Prosekture javnih zdravstvenih zavoda s ciljem utvrđivanja samog početka španjolske gripe u gradu Zagrebu. Ustanovljeno je da se prvi slučajevi oboljelih od gripe javljaju u srpnju 1918. godine. Od 1. rujna pa do konca 1918. godine od španjolske gripe i komplikacija upale pluća umrla je ukupno 861 osoba. Analizirani obdukcijski protokoli zagrebačke prosekture pokazuju da je gotovo redovita komplikacija influence bila pneumonija hemoragičkog karaktera. Poznavajući periodicitet u kronologiji javljanja epidemija influence mogao bi se očekivati sve skoriji nastup pandemijskog soja koji bi antigeno bio sličan onom iz 1918. godine.

Review

Descriptors: Influenza; Cause of death; Disease outbreaks

Summary. With reference to the fact that so far there have been no comprehensive investigations of the occurrence of outbreak of Spanish influenza in the area of the city of Zagreb, in this study, on the basis of the public records and documents as well as the report given by the Municipal Authorities of the General Administration of the free and royal capital Zagreb, a retrospective analysis of the outbreak of Spanish influenza in Zagreb is given. Since the official reports of the evidence of infectious diseases did not give exact insight in the epidemiological events in 1918, a detailed analysis of the books of autopsy records of the Public health institutions has been done. The aim was to determine the very beginning of Spanish influenza in the city of Zagreb in 1918. It has been found that the first patients suffering from Spanish influenza appeared in July 1918. In the period from 1 September to the end of 1918, a total of 861 persons died because of Spanish influenza and complications caused by pneumonia. The analyzed autopsy records have demonstrated that the usual complication following influenza was pneumonia characterized by hemorrhagic edema. Knowing the tendency of influenza outbreak to recur at regular intervals more iminent onset of the pandemic type similar to that of 1918 my be expected.

Španjolska gripa koja se pojavila kao pandemija 1918. godine, mogla bi se opet pojaviti u novom razornom valu. Upravo zbog toga analiza pojave španjolske gripe na području grada Zagreba pridonosi boljem poznavanju nozološke stvarnosti sagledavanjem ove i danas opasne bolesti u perspektivi. Unatoč navedenom u nas se o španjolskoj gripi na području grada Zagreba malo pisalo, no promjenljivost i nepredvidivost virusa sve više nameće potrebu za temeljitim i sustavnim istraživanjima kronologije i epidemiologije ove bolesti. Ovaj rad predstavlja uvodni segment sustavnih povijesno-epidemioloških istraživanja, u kojima će statistička i komparativna razmatranja o virološkim, patološkim i epidemiološkim karakteristikama virusa biti tek naznačena. Uglavnom će ovaj rad imati svrhu da na temelju arhivske građe i dokumentacije te Izvještaja gradskog poglavarstva o sveopćoj upravi, slobodnog i kraljevskog glavnog grada Zagreba pruži uvodni segment saznanja o kretanju španjolske gripe 1918. i 1919, s osobitim osvrtom na podatke o broju oboljelih i umrlih te neka legislativno-normativna nastojanja za njezino suzbijanje. Okosnicu rada u najvećem dijelu činili su obdukcijski protokoli za razdoblje od 30. rujna 1916. do 16. listopada 1918, kao izvorna građa. Ovi obdukcijski protokoli materijali su Prosekture javnih zdravstvenih zavoda grada Zagreba, koja je bila smještena u mrtvačnici Bolnice milosrdnih sestara (danas Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« u Vinogradskoj ulici u Zagrebu).* Knjige obdukcijskih protokola isprva su bile vođene vrlo detaljno prema tadašnjim propozicijama pisanja, da bi kasnije često bile manjkave u podacima. Zapisnici su uglavnom sadržavali: broj obdukcije, ime i prezime, dob, zanimanje, naziv uputne ustanove, datum sekcije, kliničku dijagnozu te patološkoanatomsku dijagnozu. Dan smrti bio je samo ponegdje naveden. Opisi mikroskopskih nalaza nisu bilježeni, podaci o makroskopskom pregledu bilježeni su samo za razdoblje od 30. 9. 1916. do 23. 4. 1917, a ponegdje i u kasnijem periodu do 16. listopada 1918. godine. Katkad bi patoanatomska dijagnoza bila dopunjena bakteriološkim nalazom.

[1] Stella Fatović-Ferenčić, doktor sveukupne medicine, magistar medicinskih znanosti, znanstveni asistent Odsjeka za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest prirodnih, matematičkih i medicinskih znanosti HAZU, Zagreb, Demetrova 18

[2] Snježana Šain, doktor sveukupne medicine, asistent – postdiplomant Odsjeka za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest prirodnih, matematičkih i medicinskih znanosti HAZU, Zagreb, Demetrova 18

Primljeno 13. prosinca 1990, prihvaćeno 13. lipnja 1991.

Unatoč pravilu pisanja dijagnoza na latinskom jeziku, često su kliničke dijagnoze i patoanatomske dijagnoze bile bilježene na njemačkom jeziku. Svi postojeći opisi makroskopskih nalaza te opći podaci također su pisani njemačkim jezikom.

U pisanju dijagnoza često su se upotrebljavale kratice, a glavna bolest i uzrok smrti nisu bili posebno označeni, kako to zahtijevaju suvremena pravila o pisanju obdukcijskih zapisnika. Obducent i zapisničar na kraju nisu potpisivali zapisnik.

Analiza obdukcijskih podataka[2] također pokazuje da se u razdoblju od 30. rujna 1916. do 16. listopada 1918. influenca počinje javljati kao jedan od vodećih uzroka smrti obduciranih u Prosekturi javnih zdravstvenih zavoda grada Zagreba (tablica 1).

Tablica 1. *Utvrđene zarazne bolesti kod obduciranih u Prosekturi javnih zdravstvenih zavoda grada Zagreba u razdoblju od 30. rujna 1916. do 16. listopada 1918.*

Table 1. *Infectious diseases established in subject autopsied at the public health institutions of the city of Zagreb from 30 September 1916 to 16 October 1918.*

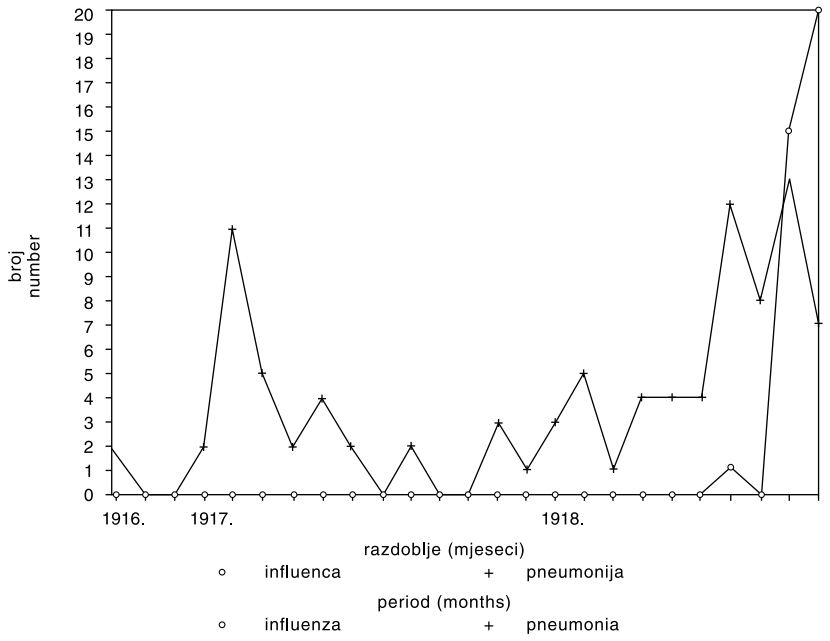
Zarazne bolesti Infectious diseases	Obducirani – Autopsied cases 30. 9. 1916 – 16. 10. 1918. Broj Number	 %
Typhus abdominalis	14	2,1
Paratyphus A i B	8	1,2
Toxoinfectio alimentaria	7	1,0
Dysenteria bacillaris	111	16,4
Enterocolitis	15	2,2
Diphtheria	2	0,3
Malaria	24	3,6
Influenza	36	5,3
Syphilis	24	3,6
Tuberculosis	427	63,2
Variola vera	1	0,1
Erysipelas	5	0,7
Typhus exanthematicus	1	0,1
Scarlatina	1	0,1
Ukupno – Total	676	100,0

Izvještaji gradskog poglavarstva koji su prezentirali pokazatelje o pojavi epidemija na području grada Zagreba objavljuju da su se prvi slučajevi oboljelih od španjolske gripe pojavili u rujnu 1918. g.[1] Temeljita analiza podataka o obduciranim osobama u Prosekturi[2] pokazuje, međutim, da se prvi slučajevi ove bolesti javljaju već u srpnju 1918. godine kao što prikazuje slika 1.

Prema ovim podacima vidi se da broj oboljelih od influence naglo raste u jesenjim mjesecima (rujan i listopad) što se može povezati s počecima pojave prvog epidemijskog vala španjolske gripe na području Evrope.[3]

Zagrebačko poglavarstvo obaviješteno je u lipnju 1918. godine da je u Španjolskoj u mnogim mjestima zavladala epidemija influence ili tzv. španjolska bolest, a u samom Zagrebu prvi su se slučajevi počeli javljati koncem kolovoza, odnosno početkom rujna. Kako se bolest naglo širila i poprimala pošasni karakter, izdala je zdravstvena oblast za područno pučanstvo posebni oglas pod brojem 47.412–VIII–1918. u kojem se pučanstvo upućuje o mjerama opreza. Isto tako odredila se obustava obuke svih područnih pučkih i srednjih sveučilišta u trajanju od 14 dana. Također su gradski počasni liječnici morali ordinirati od 3 do 5 sati popodne u gradskom dječjem ambulatoriju Ilica br. 29 za oboljele. »Pošto su područni liječnici, kojih je broj ratom smanjen, obnemogli, jer uslijed pomanjkanja prijevoza moraju svoje liječničke dužnosti obavljati većim dijelom pješke i jer se ustručavaju fijakeristi voziti liječnike ne samo po cjeniku, već i uz obećanje većeg honorara, to se je gradska zdravstvena oblast obratila molbom na kr. redar. povjereništvo dopisom br. 49.382 VIII–1918., da nalože gradskim fijakerima, da imaju bezuvjetno, ako su na stajalištu, na svaki zahtjev liječnika se odazvati. Isto tako određen je stalni broj fijakera (5–6) koji su prevozili liječnike u kućne posjete. Točan podatak o broju oboljelih od ove bolesti u to vrijeme nije bilo moguće egzaktno iskazati, pošto prijavljivanje po liječnicima nije bilo obavezno, a vjerojatno ni prijavljivanje ne bi bilo uspješno, jer većina oboljelih nije pozivala liječnika i jer liječnici nisu mogli udovoljavati svim pozivima.«[4]

U godini 1918. influenca je nesumnjivo dominirala kao nova i prijeteća bolest, međutim, usporedno s porastom broja oboljelih od influence zabilježen je i porast broja



Slika 1. *Kretanje pneumonije i influence po mjesecima kod obduciranih u Prosekturi javnih zdravstvenih zavoda grada Zagreba za razdoblje od 1. listopada 1916. do 16. listopada 1918. godine*

Figure 1. *Dynmics of pneumonia and influenza according to months in subjects autopsied at the public health institutions of the city of Zagreb over the period from 1 October 1916 zo 16 October 1918*

oboljelih od pneumonije (slika 1). Uspoređujući kretanje influence i pneumonije po mjesecima uočva se porast broja oboljelih od obiju bolesti u mjesecu rujnu, dok u listopadu broj oboljelih od influence raste, a od pneumonije pada.

Budući da u obdukcijskih protokolima zagrebačke Prosekture[2] često kao uzrok smrti nalazimo kliničku dijagnozu »pneumonija«, a patoanatomski »influenca«, moglo bi se zaključiti da influenca u svojoj ranoj fazi klinički odmah nije bila prepoznata, nego je vođena pod nazivom pneumonije.

Patoanatomski izvještaji o umrlima od influence, objavljeni u Liječničkom vjesniku u 1918. godini, pokazuju također da je jedna od najčešćih komplikacija ove epidemije bila pneumonija hemoragičkog karaktera. U literaturi se isto tako spominju i neke druge komplikacije ove bolesti kao što su fibrozni pleuritis, gnojni bronhitis, plućni edem, plućni apsces, hipertrofija srca, akutna upala larinka i traheje te gnojne upale pleure i plućne gangrene.[5]

Razina tadašnjeg znanja o ovoj bolesti dosezala je spoznaju da se radi o zaraznoj bolesti koja je prouzrokovana »još do sada nepoznatim sitnim uzročnicima različite virulencije, te da modus infekcije ide kroz trakt respiracije«.[5]

Godinama se Pfeifferov bacil smatrao uzročnikom ove bolesti.[7] Terapija je uglavnom bila simptomatska, a osim toplih čajeva, mirovanja sugeriraju se i različita sredstva kao što je primjerice bijeli luk i katran.[8]

Prema Izvještajima gradskog poglavarstva o sveopćoj upravi slobodnog i kraljevskog glavnog grada Zagreba izneseni su podaci o pomoru od ove bolesti koji su od 1. rujna pa do konca godine konstatirali da je na gradskom području od influence umrlo 536 osoba.[1]

Od početka pojavljivanja gripe 1918. godine pa sve do njezina ponovnog javljanja u kasnijim periodima, u naredbama zakonskih propisa, kao i u izvještajima gradskog poglavarstva, nalaze se upute područnom pučanstvu o očuvanju od te bolesti. U godini 1918. Kr. hrv. slav. dalm. zemaljska vlada, tj. njezin odjel za unutarnje poslove izdao je pod brojem 63.881 obavijest:[9]

Influenca kao pošasna bolest.

Svim gradskim i općinskim poglavarstvima.

Povodom tim, što se je influenca (španjolska bolest) pošasnim značajem diljem cijele zemlje pojavila, poziva se naslov, da u smislu čl. 20. i 21. provedbene naredbe od 6. siječnja 1908. uputi svoje područno pučanstvo o pošasnoj naravi ove bolesti, tj. da se zrakom širi (mijazmatična) i da tom širenju veoma pogoduje sticanje ljudi, te da ga pozove, da u slučaju oboljenja ne postupa svojim životom lakoumno, da smjesta legne u krevet, po mogućnosti da se pozove liječnik i da se strogo drži njegovih odredaba, nakon prestanka vrućine da sveudilj ne ustaje i ne izlazi iz kuće niti da ne radi do posvemašnjeg ozdravljenja, jer će time najlaglje doskočiti moći raznim nemilim i vrlo teškim posljedicama (komplikacijama) ove bolesti, kao što je upala pluća i drugih ustroja tijela. Osim toga je uputno u početku bolesti, ako prizvani liječnik ino ne odredi, crijeva pročistiti i dobro se proznojiti lipovim čajem uz dodatak 1/3 vina, a više puta na dan ispirati usta (svjetlocrvenom rastopinom hipermangana), za vrijeme vrućice valja uživati samo tekuću hranu.

Osobito se ističe da su djeca, starci, te slabo hranjeni ljudi ponajpače izvrgnuti opasnosti koja od te zloćudne bolesti prijeti.

Obzirom na školsku obuku u mjestima, gdje se influenca pošasnim značajem pojavila, poziva se naslov na obdržavanje naredbe kr. zemaljske vlade, odjela unutarnjeg od 7. ožujka 1889. br. 40.563/1888. (Sbirka str. 431)

U Zagrebu, dne 5. listopada 1918.

Za bana, kr. zemaljski vrhovni liječnik:
dr. Katičić vr.

Epidemije influence poznate su još iz davnih vremena,[10,11] a iskustvo je tisućljećima upućivalo na činjenicu da u njihovoj pojavnosti postoje određene zakonitosti.

Otkrićem etiologije bolesti čovjek počinje nazirati svu složenost patocenotičnih odrednica epidemiološke situacije na određenom području, samim time što je virus influence poznat po svojoj promjenjivosti antigene strukture.

Metode serološke arheologije koje se spominju u literaturi[3] nisu bile primijenjene u ovom radu, jer se na temelju objavljenih istraživanja raznih autora može zaključiti da se kao uzročnik pandemije španjolske gripe javio tip A virusa influence.[7,12]

Mnogi radovi koji prikazuju rezultate istraživanja vezane uz promjenjivost virusa influence, govore u prilog cikličkoj hipotezi kronološke pojave epidemije influence. Analogija da se azijski soj iz 1957. već jednom pojavio u epidemiji 1889/90. godine, a hongkonški soj iz 1968/69. već je jednom izazvao pandemiju u 1899/1900. godine, mogla bi dovesti do zaključka da, s obzirom na to da je nakon 1900. godine uslijedila pandemija »španjolice« iz 1918, iz godine u godinu možemo očekivati sve skoriji nastup pandemijskog soja koji bi antigeno bio sličan onom iz 1918.[13]

Unatoč činjenici da su posljednjih stotinjak godina zarazne bolesti, primjenom specifične terapije i profilakse kontrolirane i uglavnom suzbite, ipak su mnogi problemi vezani uz pojavu ovih bolesti još ostali neriješeni ili dosegli razinu različitih hipoteza. Povijest je, doduše, potvrdila da gripa nije bezazlena bolest, a sadašnjost i budućnost zasad samo pokušavaju prodrijeti u mogućnosti njezina suzbijanja i kontrole.

LITERATURA

1. Izvještaj gradskog poglavarstva o sveopćoj upravi slobodnog i kraljevskog glavnog grada Zagreba za 1919. godinu. Zagreb: Tiskara C. Albrechta, 1919:133–5.
2. Fond: Sektionsprotokoll, 30. rujan 1916.–16. listopad 1918. Pohranjeno u Zavodu za patologiju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu.
3. *Beveridge WIB.* Influenza. New York, 1978:42.
4. HAGZ, fond: Gradsko poglavarstvo Zagreb (GPZ), Zdravstveni odjel – Izvještaj gradskog poglavarstva o sveopćoj upravi slobodnog i kraljevskog glavnog grada Zagreba za 1918. godinu.
5. *Gross M.* K evropskoj epidemiji 1918. Liječ Vjesn 1919;41:35.
6. *Robida I.* Živčne in duševne bolezni po influenci. Liječ Vjesn 1919;41:540.
7. *Shope R E.* Swine influenza. U: Rivers TM, Stanley WM, Kunkel LO i sur. Virus Diseases. New York: Cornell University press, 1943:86–109.
8. *Dragić M.* Zdravstvene prilike u Beogradu za vreme okupacije u Prvom svetskom ratu i španski grip 1918. godine. Srp Arh Celok Lek 1980;108:969–74.
9. *Anonimno.* Influenca kao pošasna bolest. Liječ Vjesn 1918;40:329.
10. *McNeill WH.* Plagues and peoples. New York: Anchor press/Duobleday, 1976:255.
11. *Winslow CEA.* The conquest of epidemic disease. New York, London: Hafner publishing company, 1967:233.
12. *Fališevac J.* Gripa (influenca) i srodne bolesti (»viroze«), Zagreb: JUMENA, 1987:25.
13. *Pasini N.* Problem neprestanog mijenjanja virusa influence. Liječ Vjesn 1976;98:263.

Liječ Vjesn 2020;142:107–113
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-19

Pobjede i porazi: borbe s pandemijama virusnih bolesti tijekom posljednjih stotinu godina

Victories and defeats: battles with pandemics caused by viruses during the last one hundred years

Martin Kuhar[1]✉, Stella Fatović-Ferenčić[1]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
ŠPANJOLSKA GRIPA – epidemiologija, povijest; VIRUS GRIPE TIP A; GRIPA – epidemiologija, povijest; PANDEMIJA – povijest; SARS VIRUS; TEŠKI AKUTNI RESPIRACIJSKI SINDROM – epidemiologija, povijest; KONTROLA ZARAZNIH BOLESTI – povijest, trend; KARANTENA – povijest; ZOONOZE – prijenos; GLOBALNO ZDRAVLJE; SVJETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA; POVIJEST 20. STOLJEĆA; POVIJEST 21. STOLJEĆA

SAŽETAK. U radu se donosi pregled pandemija virusnih bolesti tijekom 20. i 21. stoljeća te se opisuju njihove specifičnosti. Opisani su pojedini modeli zdravstvene zaštite te su istaknute kulturološke, političko-ekonomske i zdravstvene reakcije na njihovu pojavu. Naglašeno je naslijeđe preventivne zaštite zdravlja stanovnika na našim prostorima i njegova uloga u reakcijama i modelima zaštite stanovništva u vrijeme pandemije izazvane koronavirusom.

Descriptors
INFLUENZA PANDEMIC, 1918–1919 – epidemiology, history; INFLUENZA A VIRUS; INFLUENZA, HUMAN – epidemiology, history; PANDEMICS – history; SARS VIRUS; SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME – epidemiology, history; COMMUNICABLE DISEASE CONTROL – history, trends; QUARANTINE – hystory; ZOONOSES – transmission; GLOBAL HEALTH; WORLD HEALTH ORGANIYATION; HISTORY, 20TH CENTURY; HISTORY, 21TH CENTURY

SUMMARY. The paper presents an overview of virus pandemics throughout the 20th and the 21st century and their main characteristics. Selected examples of applied health protection measures are described, as well as cultural, political, economic, and public health responses to pandemics. A rich heritage of preventive health protection specific for our territory, and its role in selecting protective health models during the coronavirus pandemic is emphasized.

U posljednjih stotinjak godina u nekoliko je navrata najavljena pobjeda nad zaraznim bolestima. Početak 20. stoljeća osigurao je, primjerice, spoznaju o većini uzročnika dominantnih zaraza, počela se sustavno provoditi vakcinacija i pronalaziti specifična terapija. Eradikacija velikih boginja, suzbijanje i uspostava kontrole nad mnogim zaraznim bolestima, osobito u razvijenim zemljama Zapada, revitalizirali su 1970-ih godina vjeru o konačnom uspjehu medicine na tom području, no ponovno ne zadugo. Pokazalo se, naime, da bitka sa zaraznim bolestima nije dobivena te da su ove bolesti kontinuirana prijetnja globalnome zdravlju, propitujući pritom naše znanje te postojeće metode njihove kontrole i suzbijanja.

U ovome radu iznijet ćemo pregled pandemija virusnih bolesti tijekom 20. i 21. stoljeća, opisati njihove specifičnosti u širenju i patogenosti, prezentirati modele zdravstvene zaštite u njihovoj prevenciji i suzbijanju te istaknuti kulturološke, političko-ekonomske i zdravstvene reakcije na njihovu pojavu. Naglasit ćemo naslijeđe preventivne zaštite zdravlja stanovnika na našim prostorima i njegovu ulogu u reakcijama i modelima zaštite stanovništva u vrijeme pandemije izazvane koronavirusom.

Španjolska gripa: prva virusna pandemija 20. stoljeća

U posljednjih stotinjak godina čovječanstvo se susrelo s više virusnih pandemija koje su iznenadile svojom žestinom i pogubnošću, suočavajući nas s brojnim nepoznanicama. Među tim virusnim infekcijama čak četiri su bile pandemije influence tipa A. Na samom kraju Prvoga svjetskog rata, na ratom opustošeno, pothranjeno i iscrpljeno stanovništvo obrušila se tzv. *španjolska gripa*, bolest koja je pokazala sve simptome do tada neviđeno virulentnog tipa gripe i koja se često komplicirala bakterijskim pneumonijama.[1] Bolest nije

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Martin Kuhar, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3917-8143
Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Gundulićeva 24, 10000 Zagreb,
e-pošta: mkuhar@hazu.hr

Primljeno 6. svibnja 2020., prihvaćeno 11. svibnja 2020.

nastala u Španjolskoj, ali je po njoj dobila ime zbog toga što su odande dolazila necenzurirana izvješća o razmjerima bolesti koja druge zemlje zbog demoralizirajućeg učinka, kao i želje da neprijatelji ne saznaju gubitke u ljudstvu, nisu željele objavljivati. Godine 2005. identificiran je konačno virus ove bolesti i pokazalo se da je on zajednički predak čovječjih i svinjskih H1N1 influenca virusa te da je sadržavao gene sojeva ptičje gripe.[2]

Prema procjenama, od španjolske je gripe umrlo između 20 i 100 milijuna ljudi, od čega najviše u Africi i Aziji. Na nju su osobito bili osjetljivi mladi odrasli ljudi koji su razvijali teške upale pluća i umirali od respiratornog zatajenja.[3] Nije posve jasno zašto su baš oni bili tako podložni bolesti. Jedna je hipoteza da su ljudi rođeni prije 1889. godine – kada se posljednji put pojavila pandemija gripe – posjedovali parcijalnu imunost, dok su mladi, koji su dodatno bili iscrpljeni ratom i u bliskom kontaktu jedni s drugima, bili neimunizirani i zbog toga izloženi tzv. citokinskoj oluji.[3] Konsenzusa o izvoru same pandemije nema, no prvi slučajevi zabilježeni su u Kansasu u Sjedinjenim Američkim Državama, odakle su se proširili gotovo po cijelome svijetu u tri vala. Liječnici su se s pandemijom pokušavali boriti koristeći antiseptike, detoksikaciju, cijepljenje, upravo otkriven antisifilitični lijek *Salvarsan*, inhalacije s eukaliptusom ili kamforom, a preporučivalo se i konzumiranje alkohola[4]. Uzimajući u obzir nedostatak lijeka i cjepiva, vlasti su se morale osloniti na javnozdravstvene intervencije poput zatvaranja škola, crkava i kazališta te zabrane javnih okupljanja i pogreba.

Za Hrvatsku su brojčani podaci vezani uz španjolsku gripu poprilično oskudni. Jedan od razloga jest taj da gripa u to vrijeme još uvijek nije bila na popisu bolesti čija se pojava morala obvezno prijavljivati.[5,6] Istraživanje koje je provedeno za grad Zagreb pokazuje da su se prvi slučajevi pojavili koncem kolovoza, odnosno početkom rujna. Kako se bolest naglo širila, zdravstvena oblast je izdala posebni oglas za područno pučanstvo kojim je odredila obustavu nastave svih područnih pučkih i srednjih sveučilišta u trajanju od 14 dana.[7] Budući da su područni liječnici svoje liječničke dužnosti obavljali pješice jer su fijakeristi odbijali voziti liječnike i uz obećanje većeg honorara, naloženo je gradskim fijakeristima da se moraju odazvati na svaki zahtjev liječnika, a određen je i stalni broj fijakera koji su prevozili liječnike u kućne posjete.[6,8]

Golema smrtnost od španjolske gripe koja je nadmašila i ratna zbivanja stimulirala je u međuratnom dobu snažnu izgradnju javnozdravstvenog sustava u mnogim zemljama svijeta. Na međunarodnom planu osnovana je Liga naroda, svojevrsni prethodnik Svjetske zdravstvene organizacije, koja je predstavljala prekretnicu za praćenje globalne patologije. Andrija Štampar, koji je već stekao iskustvo uspostave i izgradnje nacionalnoga javnog zdravstva te socijalne i preventivne medicine, ujedno je bio jedan od vodećih eksperata Lige naroda na njenim projektima, od kojih se najviše ističe utemeljenje javnozdravstvenih institucija u Čang-Kai-Šekovoj Kini.[9,10]

Osim utjecaja na institucionalni razvoj, pandemija je pokrenula i temeljne znanosti u potrazi za rješenjem budućih prijetnji takvoga tipa. Virus influence prvi put je iz svinje izolirao Richard Shope 1931. godine, a dvije godine kasnije kod čovjeka su ga dokazali Sir Patrick Laidlaw, Sir Christopher Andrewes i Wilson Smith.[11] Rana cjepiva protiv influence koristila su žive atenuirane sojeve, a prvo moderno cjepivo protiv gripe proizveli su 1938. godine Thomas Francis i Jonas Salk, koji je to iskustvo kasnije koristio pri otkriću cjepiva protiv poliomijelitisa.[12] Smrtnost od sezonske gripe smanjivao je i penicilin, koji se – usprkos činjenici da ga je Alexandar Fleming otkrio još 1928. godine – počeo masovno proizvoditi tek za vrijeme Drugoga svjetskog rata.[13] Penicilin nije djelovao na samog uzročnika gripe, ali je djelovao na sekundarne bakterijske pneumonije koje su bile najčešća komplikacija težih slučajeva gripe. Kako su teške pneumonije bile često praćene respiratornim zatajenjem, velik pomak na tom polju donijelo je i korištenje mehaničke ventilacije s pozitivnim tlakom koje se počelo češće upotrebljavati nakon epidemije poliomijelitisa 1952. u Kopenhagenu, kada je anesteziolog Bjorn Ibsen utemeljio odjele za intenzivno liječenje.[14]

Nakon Drugoga svjetskog rata u Europi postupno počinje provedba i utemeljenje osnovnih načela socijalne države *(Welfare State)*, koja ima za cilj s jedne strane obuhvatiti što veći dio stanovništva, a s druge povećati obujam socijalnih prava.[15] Usporedno s ovim trendovima razvija se i moderni sustav obrazovanja i masovnog prosvjećivanja te se intenzivno provode reforme na razini zdravstvenog sustava. U skladu s navedenim trendovima 7. travnja 1948. donesen je i Ustav Svjetske zdravstvene organizacije. Time je započelo važno i dinamično razdoblje međunarodnih aktivnosti zaštite zdravlja na globalnom planu, u sklopu kojega je značajnu ulogu odigrao i Andrija Štampar.[16–18] Stvaranje globalnih mehanizama nadzora bolesti vidljivo je i kroz tzv. *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) koji je 1952. pokrenula Svjetska zdravstvena organizacija s ciljem stvaranja globalnih mehanizama nadzora, pripremljenosti i odgovora na sezonske, pandemijske i zoonotske gripe.[19]

Azijska gripa iz 1957. i hongkonška gripa iz 1968. godine

Sve nabrojene pomake u zdravstvenom sustavu testirala je 1957. godine nova pandemija influence, tzv. *azijska gripa* koju je uzrokovao soj H2N2 i koja se iz

provincije Yunnan u Kini proširila na gotovo cijeli svijet. Procjenjuje se da je ona usmrtila od jednog do dva milijuna ljudi, a smrtnost je bila najveća kod vrlo mladih i starijih, dok su najosjetljivije bile trudnice u trećem trimestru. Cjepiva su se proizvodila i distribuirala relativno sporo pa su minimalno utjecala na tijek pandemije, koju se nastojalo ograničiti reorganizacijom zdravstvene službe i stimuliranjem pacijenata s blažom kliničkom slikom da se liječe kod kuće. Zbog velikog broja oboljelih i većinom blagog tijeka bolesti, nisu se u značajnijoj mjeri koristile nefarmaceutske intervencije poput karantena koje su se upotrebljavale u pandemiji španjolske gripe. U pandemiji je zabilježen i kratkotrajan, ali ne pretjerano značajan pad ekonomske aktivnosti.[20]

Tijekom 1968. godine pojavila se još jedna pandemija gripe u jugoistočnoj Aziji, koju je ovaj put uzrokovao soj H3N2. Prva izvješća o bolesti stigla su iz Hong Konga, zbog čega je bolest i dobila naziv *hongkonška gripa*. Bolest se brzo širila po Aziji, a u Sjedinjene Američke Države stigla je preko vojnika koji su se vraćali kući iz Vijetnamskog rata. Bolest je odnijela do dva milijuna života, a u njenom je širenju po prvi put veliku ulogu imao avionski prijevoz koji je upravo u to vrijeme doživljavao uzlet. Bolest je bila relativno blaga pa je i njezin utjecaj na društvo i ekonomiju bio zanemariv. U borbi protiv hongkonške gripe korišteno je cjepivo koje je, međutim, postalo dostupno tek nakon vrhunca pandemije. Teži bolesnici bili su hospitalizirani, a sekundarne pneumonije rješavale su se antibioticima. Ovaj soj pokazao je afinitet za mlađe dobne skupine, no osobito je poguban bio za stariju populaciju.[21]

Premda su se u samo desetak godina dogodile dvije pandemije influence, tijekom 1970-ih godina vjera da su infektivne bolesti pobijeđene nikada nije bila veća. Ta je dekada optimizma okrunjena posljednjim prirodnim slučajem velikih boginja u Somaliji 1977. i proglašenjem njihove eradikacije 1980. godine. Ubrzo se, međutim, i taj uzlet optimizma pokazao pretjeranim jer je čovječanstvo bilo zahvaćeno novom pandemijom. Riječ je, dakako, o AIDS-u koji je čovječanstvo suočio ne samo s novim i nepoznatim virusom, već i s njegovim afinitetom prema specifičnim ranjivim skupinama, propitavši ponovno društvene norme i obrasce stigmatizacije. Stigmatizirani su dobili objedinjujući naziv "4H": homoseksualci, heroinski ovisnici, hemofiličari i Haićani, no ubrzo se pokazalo da se bolest prenosi i među heteroseksualcima, kao i između majke i djeteta. Svjetska zdravstvena organizacija pokrenula je 1986. godine program za suzbijanje ove bolesti na globalnoj razini, inzistirajući na globalnom javnom prosvjećivanju. Bez obzira na učinkovitost terapije protiv HIV-a, njegovo iskorjenjivanje komplicira visoka stopa mutacije koja je čak i veća nego kod virusa gripe, što otežava ili onemogućava proizvodnju učinkovitog cjepiva.[22]

SARS 2002./2003.: prvi susret s opasnim koronavirusom

Na samom početku novoga tisućljeća pojavila se još jedna virusna bolest – SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Izbila je u provinciji Gunagdong u Kini, a očitovala se teškom atipičnom pneumonijom. Među prvim slučajevima bio je kuhar iz jednog restorana u Shenzhenu koji je imao kontakte s divljim životinjama namijenjenima za prehranu. Sredinom veljače 2003., doktor Liu Jianlun, profesor nefrologije koji je u gradu Gunagzhou liječio pacijente od atipične pneumonije, otputovao je u Hong Kong i ondje u samo jednom noćenju prenio bolest na još 16 gostiju hotela u kojem je odsjeo, uključujući stanovnike Hong Konga, SAD-a, Vijetnama, Singapura i Kanade. Liječnik Carlo Urbani, koji je radio za ured Svjetske zdravstvene organizacije u Vijetnamu, prvi je obavijestio tu organizaciju o slučajevima izvan Guangdonga. Kasnije je opisao bolest i od nje na kraju i sam preminuo.[23] Tijekom epidemije SARS-a bilo je ukupno 8.096 slučajeva i 774 smrti u više od 30 zemalja na pet kontinenata.

Tipična klinička slika SARS-a uključivala je virusnu pneumoniju s brzom progresijom respiratornog zatajenja. Glavni simptomi i znakovi bili su temperatura, bol u mišićima, umor i neproduktivni kašalj, a pogoršanje bi se obično vidjelo jedan tjedan od nastupa bolesti. Između 20 i 30% pacijenata imali su respiratorno zatajenje koje je zahtijevalo mehaničku ventilaciju, a ukupni mortalitet bio je oko 15%, s afinitetom prema starijim dobnim skupinama. Gotovo polovica slučajeva SARS-a bile su nozokomijalne infekcije. Za razliku od virusa gripe, u kojoj su pacijenti najinfektivniji u prva dva dana bolesti, prijenos se kod SARS-a događao većinom od petog dana bolesti, kada je bila i veća koncentracija virusa u nazofaringealnom sekretu.[24]

SARS je bio prva pandemija 21. stoljeća, ali u borbi protiv njega najkorisnijima su se pokazale klasične metode poput karantena, identifikacije bolesnih i njihovih kontakata, izolacije, mjerenja temperature na granicama, socijalne distance kroz zatvaranje škola i obrta, zaštite zdravstvenih djelatnika i higijene. Nošenje maski u javnosti nakon iskustva sa SARS-om postalo je uobičajenom navikom mnogih naroda Azije. Ipak, treba naglasiti da su se ove mjere kod SARS-a pokazale uspješnima ponajprije stoga što se bolest nije prenosila u asimptomatskoj fazi. Neki su autori zbog tih činjenica naglašavali da je sa SARS-om čovječanstvo zapravo imalo puno sreće.[25] SARS je zaustavljen u samo nekoliko mjeseci od njegove pojave, a najveće zasluge za to ima Svjetska zdravstvena organizacija koja je uz nesuradljivost Kine ipak uspjela koordinirati međunarodne napore da se bolest iskorijeni i bez dostupnih antiviralnih lijekova i cjepiva.

Širenje SARS-a stavilo je u fokus dva problema koji su prepoznati kao trajna prijetnja globalnom zdravlju. Prvi se očituje u tome da se stari sustav međunarodne suradnje pri pojavi zaraznih bolesti utjelovljen u tzv. međunarodnoj zdravstvenoj regulativi (*International Health Regulations*) pokazao potpuno neprikladnim. Naime, prema tim međunarodnim obvezama koje su prvenstveno ustanovljene kako bi se zaštitila trgovina, Kina nije morala prijaviti pojavu nove bolesti na svom teritoriju. Ipak, u doba globalizacije i informatizacije u kojemu je neminovno došlo do curenja epidemioloških podataka iz Kine, ta je zemlja zbog tajnovitosti i netransparentnosti doživjela velike kritike. SARS je tako pokazao da postoji objektivna potreba za uspostavljanjem globalnog upravljanja zdravstvom u kojemu će svoje mjesto imati i nevladine udruge i multinacionalne kompanije te da niti jedna zemlja više neće moći tretirati izbijanja novih bolesti kao vlastite unutarnje probleme.[23]

Drugi problem koji je isplivao na površinu ticao se okolišnih pitanja, odnosno krize bioraznolikosti pri kojoj dolazi do masivnog gubitka vrsta zbog eksploatacije populacija divljih životinja i destrukcije njihovih prirodnih nastambi.[26] Povezano s tim je i držanje velikog broja primjeraka različitih životinjskih vrsta u bliskom kontaktu jednih s drugima i s ljudima, što je pogodovalo umnožavanju i prijenosu virusa sa životinja na ljude. U slučaju SARS-a radilo se o dubokim i naglim demografskim i društveno-ekonomskim promjenama u južnoj Kini koji su doveli do povećane potražnje za životinjskim proteinima, uključujući egzotičnu divljač poput cibetki. Upravo su ove životinje na životinjskim tržnicama u gradu Guangzhou imale seroprevalenciju od čak 80%.[24] Tu ne treba zanemariti niti tradicionalnu kinesku medicinu koja preporučuje konzumaciju mesa i upotrebu dijelova različitih životinja u medicinske svrhe. Virusi slični SARS-CoV kasnije su izolirani i u populaciji potkovnjaka, zbog čega su neki autori upozoravali da ta činjenica, zajedno s kulturom konzumiranja egzotičnih sisavaca u južnoj Kini, predstavlja pravu "tempiranu bombu".[24]

Pandemija svinjske gripe 2009. godine

U travnju 2009. novi soj H1N1 virusa počeo se širiti Meksikom i Sjedinjenim Američkim Državama, a već u lipnju Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju influence. U Europi je od proljetnog snažniji bio jesenski val, a pandemija koja je odnijela između 151.700 i 575.400 života završila je u kolovozu iduće godine. Prosjek godina laboratorijski potvrđenih smrti u Sjedinjenim Američkim Državama iznosio je tek 37 godina, uslijed čega je statistika izgubljenih godina života bez obzira na relativno malen broj mrtvih bila dosta nepovoljna. Stariji od 65 godina života rijetko su obolijevali, vjerojatno zbog parcijalne imunosti stečene prethodnim infekcijama.[4]

Svinjska gripa bila je svojevrsno iznenađenje za medicinske krugove i podsjetila je svijet na opasnost od pandemija. Cjepivo se kao i prije pojavilo kasno u pandemiji pa je vakcinacija tek u manjem opsegu provedena u SAD-u i Europi, uz izuzetak Norveške i Švedske, gdje je bilo dosta kritika oko primjene cjepiva koje je izazvalo više od 200 slučajeva narkolepsije kod djece i mladih.[27] Osim cjepiva korišteni su i antivirusni lijekovi te nefarmaceutske intervencije poput preporuka o pranju ruku, dobrovoljnoj izolaciji simptomatskih slučajeva te zatvaranju škola.

Diskusija

Poznavanje povijesnog konteksta bolesti nadahnulo je povjesničare znanosti u sagledavanju pojavnosti bolesti u kontinuitetu, pri čemu se osobito ističe koncept patocenoze koji je osmislio i promovirao povjesničar medicine Mirko Dražen Grmek. Prema njemu je patocenoza skup patoloških stanja koja postoje u danom trenutku u određenoj populaciji, čineći sustav s posebnim značajkama koji treba proučavati istodobnim određivanjem njegovih kvalitativnih i kvantitativnih nozoloških parametara. Prema Grmeku, učestalost i rasprostranjenost svake bolesti zavisi kako od raznih endogenih i ekoloških čimbenika tako i od učestalosti i rasprostranjenosti svih ostalih bolesti. Patocenoza teži prema stanju ravnoteže koje je napose izraženo kada nema većih promjena u ekološkoj situaciji.[28] Da bolest nije svedena na uzročnika i domaćina te da njezino kretanje ovisi o nizu čimbenika okoline i kulturoloških svojstava određene populacije bjelodano je i u slučaju bolesti COVID-19 koja je pandemijski obilježila naše vrijeme.

Dvadeseto stoljeće obilježile su nagle demografske, političke i ekonomske promjene, kao i porast trgovinske razmjene. Prije svega, tu je brzi porast stanovništva: godine 1927. na svijetu su živjele dvije milijarde ljudi, a danas više od sedam milijardi, što je znatno utjecalo na promjenu ekologije i života ljudi. Više od 80% povećanja populacije dogodilo se u manje razvijenim dijelovima svijeta i to najčešće u velikim urbanim središtima, što je dovelo do javnozdravstvenih izazova poput opadanja kvalitete zraka, higijene i prehrane.[19] Već se sada tako nazire da siromašniji dijelovi pučanstva velikih urbanih cjelina poput New Yorka, Stockholma ili Londona bilježe veću incidenciju i smrtnost od bolesti COVID-19. Drugo, snažan gospodarski rast u određenim je dijelovima svijeta, poput južne Kine, doveo do većih potreba za proteinima i stoga veće blizine (divljih) životinja i ljudi. Taj se pak mehanizam pokazao ključnim u nastanku epidemije SARS-a 2002. i 2003. godine, a dovodi se u vezu i s pojavom pandemije novoga koronavirusa. Zoonotske

pandemije često nastaju upravo takvim ljudskim intervencijama u životinjski rezervoar virusa, a SARS i COVID-19 nisu jedini primjeri takve vrste. Gripa ima svoje rezervoare također u životinjskim populacijama, osobito divljih ptica i svinja, ebola u divljim životinjama kišnih šuma, a i HIV je nastao prijelazom sličnog virusa s majmuna na ljude još u prvoj polovini dvadesetog stoljeća u Zairu (današnja Demokratska Republika Kongo).[29] Brzom širenju zaraznih bolesti doprinosi i sve veća mobilnost stanovništva, osobito avionskim prijevozom. Samo od 1950. do 2011. godine broj turističkih dolazaka porastao je čak 37 puta[19], uz konstantan rast globalne trgovine[30]. U pandemiji koronavirusa čovječanstvo se nažalost moralo suočiti s ovom činjenicom, koju je možda ponajbolje sažeo guverner države New York Andrew Cuomo kada je izjavio: "An outbreak anywhere is an outbreak everywhere".[31]

Brza i učinkovita komunikacija koja i inače obilježava suvremenost omogućila je promptno širenje informacija o kretanju uzročnika te praćenje učinkovitosti različitih modela i pristupa u suzbijanju bolesti koju uzrokuje. Pritom su veoma brzo izašli na vidjelo i kulturološki obrasci ponašanja pojedinih naroda koji su pandemiji odredili smjer i ritam širenja. Pojava i brzina širenja epidemije u provinciji Wuhan neke je zemlje, uključujući i Hrvatsku, potaknula na rano promišljanje strategija za njezino sprječavanje i širenje. U Hrvatskoj je tako odlučnu ulogu odigralo otkrivanje prvih slučajeva unošenja virusa u našu državu i istovremeno uvođenje mjera izolacije i samoizolacije. Potom je uslijedilo uvođenje širih karantenskih mjera, poput zabrane kretanja, okupljanja i rada trgovina. Slične mjere uvedene su gotovo u cijeloj Europi, kao i u Sjedinjenim Američkim Državama, Rusiji, Iranu, Indiji, Australiji, Novom Zelandu i mnogim drugim zemljama.

U javnosti su karantenske mjere kao svojevrstan povijesni relikt isprva djelovale uznemirujuće na javnost. Je li moguće da je to jedino oružje protiv ove pandemije? Dio populacije je ipak bio upoznat s činjenicom da je karantena kao postupak kojim se radi zaštite od širenja zaraznih bolesti odvajaju osobe, životinje i predmeti za koje se sumnja da su zaraženi zapravo izum starih Dubrovčana. Bilo je to u vrijeme kada je u kolektivnu memoriju ljudi snažno upisana pandemija *Crne smrti*, tj. kuge koja je harala Europom krajem 14. stoljeća i usmrtila milijune ljudi. Dubrovačka se karantena sastojala od zabrane stupanja na dubrovačko tlo svih onih koji su zbog trgovine ili nekih drugih razloga dolazili u Dubrovnik, a predstavljala je svojevrstan kompromis i ravnotežu između održavanja trgovine s jedne strane i sprječavanja unosa bolesti u grad s druge.[32] Isprva trideset (*trentina*), a potom četrdeset (od *quaranta* – karantena) dana morali su na obližnjim otočićima Mrkanu i Bobari biti izolirani svi oni koji su dolazili iz zaraženih krajeva. Kršenje karantene kažnjavalo se u Dubrovniku visokom novčanom kaznom od stotinu dukata, koja se mogla pretvoriti u tamnicu ili tešku tjelesnu kaznu.[33] Za razliku od Dubrovnika, neki su talijanski gradovi poput Milana posve zatvorili svoje granice zabranivši trgovinu te su rabili drakonske mjere poput zazidavanja oboljelih.[34] Slično je u naše vrijeme poduzela Kina koja je potpuno odsjekla Wuhan i pokrajinu Hubei od ostatka Kine, a zatim primjenjivala šokantne i drastične mjere u cilju suzbijanja bolesti, poput zatvaranja izlaza iz stambenih zgrada i prisilnog odvođenja bolesnika sa simptomima bolesti COVID-19 iz kućanstava.

Povijesni pogled omogućuje nam i procjenu učinkovitosti karantenskih mjera. Nedvojbeno je da u kontekstu žestoke pandemije kuge provođenje karantene nije moglo suzbiti ovu bolest jer se kuga, kao i druge kasnije epidemije koje podliježu karantenskim mjerama, širila i dalje. Jasno je također da karantena sama po sebi nije mjera kojom se suzbija neka bolest, već se njome može bolest donekle usporiti ili kontrolirati, što ipak može biti vrlo važno. Neke novije analize učinkovitosti preventivnih (nefarmaceutskih) mjera u Sjedinjenim Američkim Državama u vrijeme španjolske gripe pokazuju da su one dovele do statistički značajnog smanjenja smrtnosti i odgode pojave vrhunca bolesti, a najučinkovitijima su se pokazale višestruke metode uvedene istovremeno. Također se pokazalo da takve mjere, ako se uvedu ranije, imaju veći utjecaj na smanjenje smrtnosti i pritiska na zdravstveni sustav.[4,35] Ipak, karantenske mjere značajnije su smanjivale vršne stope umiranja negoli kumulativnu smrtnost, što se djelomično objašnjava činjenicom da su bile na snazi najviše šest tjedana.[36] Tijekom pandemije koronavirusa neki su znanstvenici, poput Johana Gieseckea, bivšega državnog epidemiologa Švedske, ukazivali na nedostatak pravih povijesnih dokaza o uspješnosti karantenskih mjera[37], dok su drugi, poput Gieseckeovog nasljednika Andersa Tegnella, upozoravali na dugoročnu neodrživost strogih mjera ne samo iz ekonomskih, nego i bihevioralnih razloga.[38] Tome u prilog govore kontinuirana kršenja karantenskih mjera i njihovo sankcioniranje kako u prošlosti tako i danas. Otpori su zabilježeni i u slučajevima nošenja zaštite pa su se tako za vrijeme španjolske gripe u San Franciscu stotine građana i liječnika organizirali u tzv. Ligu protiv maski San Francisca (*Anti-Mask League of San Francisco*).[39]

Prateći razvoj situacije u Wuhanu, Hrvatska je svoje mjere zaštite stanovništva počela promišljati na vrijeme. Gotovo kao da se slijedilo Štamparovo načelo da u zdravstvenoj organizaciji "liječnik treba tražiti bolesnika, a ne obrnuto", odnosno da je "važnije obavještavanje naroda od zakona".[40] Svaka epidemija sa sobom donosi i lepezu modela za njezino sprječavanje, po čemu će svakako ostati zapamćena i pandemija koronavirusa. Hrvatski model preuzeo je na početku takti-

ku izolacije importiranih slučajeva, traženja kontakata i njihove izolacije te zaštitu zdravstvenih sustava i staračkih domova od proboja virusa i sprječavanja da infekcije postanu nozokomijalne kao u Italiji.[41] Pandemija je drugdje iznjedrila vrlo različite modele: u Španjolskoj, Francuskoj i Italiji vrlo stroge mjere karantene, u Južnoj Koreji velik broj testiranja i traženja kontakata, dok je u početnim fazama u Ujedinjenom Kraljevstvu i cijelo vrijeme u Švedskoj prevagnula taktika preporuka o održavanju razmaka i higijeni bez strožih zabrana. Kulturološke specifičnosti i u ovoj pandemiji dolazile su do izražaja, pa je već zarana bilo evidentno da se virus širi brže u mediteranskim zemljama čija je populacija navikla na okupljanje i bliski kontakt te međugeneracijska druženja.[42]

Za razliku od epidemije SARS-a u kojoj je Svjetska zdravstvena organizacija odigrala odlučnu ulogu u sprječavanju širenja bolesti, davala preporuke i koordinirala stručnjake i laboratorije u više zemalja svijeta, u pandemiji koronavirusa nije uspostavljena globalna strategija borbe protiv virusa. Sustav međunarodnih pravila kakav je postojao prije SARS-a, u kojem su zemlje mogle svaka za sebe voditi borbu protiv epidemija, vratio se uslijed nedostatka koordinirane suradnje, ali i zbog toga što je prijetnja koronavirusom percipirana kao znatno veća negoli primjerice pandemija svinjske gripe iz 2009. godine. Uslijed toga, nastao je velik pritisak za pronalaskom pravog modela bolesti te se pojavilo mnoštvo epidemioloških projekcija od kojih su neke, poput studije Neila Fergusona i njegovog tima s Kraljevskog sveučilišta u Londonu *(Imperial College London)*, bile vrlo utjecajne u oblikovanju strategije pojedinih zemalja poput Ujedinjenog Kraljevstva.[43] Možemo pretpostaviti da će usuglašeni postupnici, modeli i strategije biti iznjedreni upravo iz ovih pogrešaka u vrijeme pandemije bolesti COVID-19 i primijenjeni u rješavanju budućih sličnih događaja.

Zaključak

Pratimo li epidemije i pandemije koje su se javljale tijekom 20. i početkom 21. stoljeća, uočit ćemo u njihovoj pojavnosti refleksiju glavnih obilježja globalizma u kojem živimo. Koncept globalnog zdravlja nastao je kao set praksi, organizacija i ideja ranih 1990. kada se svijet suočavao s novom epidemijom AIDS-a koji se rapidno širio. Denga, hemoragična groznica, SARS i smrtonosne forme gripe putovale su transportnim rutama koje su bile rezultat globalizacijske mreže, odnosno pojačanih integracija u jednu globalnu ekonomiju. Nakon terorističkog napada na *World Trade Center* 2001. godine postalo je jasno da se zaraze poput antraksa mogu rabiti kao oružje bioterorizma, pa otad možemo pratiti i veće inzistiranje Sjedinjenih Američkih Država na jačanju globalnoga zdravlja. Prema tome, epidemije nisu više bile ograničene na stanovništvo nerazvijenih zemalja i postalo je posve jasno da ono što ugrožava Aziju i druge daleke zemlje ugrožava i čitav svijet.[44] To se pokazalo osobito uvjerljivim pojavnošću SARS-a i drugih pandemija, što je značajno povećalo investiranje u globalno zdravlje i osvijestilo problematiku zaraza kao nešto što nije pitanje prošlosti, već je itekako ugrožavajući čimbenik zdravlja i nadalje.

Bolesti pamte i vraćaju se. Ljudsko je pamćenje, s druge strane, kratkotrajno pa su stoga povjesničari medicine / znanosti tu da ga čuvaju. Ni oni se, međutim, ne zadržavaju tek na opisima bolesti jer njihova pojavnost moćno otvara prostor za analizu društva.[45] Upravo pritisak epidemija ukazuje na sve ono što se u nekoj zajednici i društvu čini važnim i što se uistinu vrednuje. Hrvatska je nastojala svojim specifičnim modelom sprječavanja pandemije prije svega zaštititi stanovništvo. Dio ovog opredjeljenja zasigurno leži i u činjenici našega naslijeđa preventive, od dubrovačke karantene iz 14. stoljeća do Andrije Štampara i njegove strategije i promišljanja javnoga zdravstva iz prve polovine 20. stoljeća na kojemu su odgajane generacije liječnika s imperativom provođenja socijalno-medicinskih mjera za očuvanje zdravlja svih stanovnika.[46]

LITERATURA

1. *Monto AS, Webster RG.* Influenza pandemics: history and lessons learned. U: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, ur. Textbook of influenza. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013, str. 20–33.
2. *Taubenberger JK.* The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. Proc Am Philos Soc 2006;150(1): 86–112.
3. *Hays JN.* The burdens of disease: epidemics and human response in Western history. New Brunswick: Rutgers University Press; 2009, str. 273–9.
4. *Saunders-Hastings PR, Krewski D.* Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. Pathogens 2016;5:1–19.
5. *Fatović-Ferenčić S.* Epidemiologija najčešćih infektivnih bolesti na području grada Zagreba od 1850. do 1950. Magistarski rad. Zagreb; 1988.
6. *Fatović-Ferenčić S.* Akutne zarazne bolesti na području grada Zagreba u razdoblju 1878. – 1950. U: Padovan I, Belicza B, ur. Rasprave i građa za povijest znanosti, knj. 7. Zagreb: HAZU; 1992, str. 205–54.
7. *Šain S, Fatović-Ferenčić S, Belicza B.* A retrospective analysis of the autopsy reports of the Zagreb pathological department made during the First World War. Acta clin Croat 1991;30: 155–63.
8. *Fatović-Ferenčić S, Šain S.* Španjolska gripa kao uzrok smrti u gradu Zagrebu 1918. godine. Liječ Vjesn 1991;113:444–6.
9. *Dugac Ž.* Public health experiences from Interwar Croatia (Yugoslavia) and making Western medicine in the 1930s China. Acta Med Hist Adriat 2018;16(1):75–106.
10. *Dugac Ž, Pećina M.* Andrija Štampar: Dnevnik s putovanja 1931. – 1938. Zagreb: HAZU, ŠNZ "Andrija Štampar", Srednja Europa; 2008.
11. *Olson LM.* The Spanish flu of 1918. U: Ryan JR, ur. Pandemic influenza: emergency planning and community preparedness. Boca Raton: CRC Press; 2009, str. 35.

12. *Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M.* History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. J Prev Med Hyg 2016;57(3):E115–E120.
13. *Gaynes R.* The discovery of penicillin – new insights after more than 75 years of clinical use. Emerg Infect Dis 2017; 23(5):849–53.
14. *Slutsky AS.* History of mechanical ventilation: from Vesalius to ventilator-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2015;191(10):1106–15.
15. *Puljiz V.* Socijalne reforme Zapada: od milosrđa do socijalne države. Zagreb: Studijski centar socijalnog rada Pravnog fakulteta; 1997.
16. *Štampar A.* Towards one anniversary: international work on advancing health. U: Grmek MD, ur. Selected Papers of Andrija Štampar. Zagreb: ŠNZ "Andrija Štampar"; 1966, str. 215–55.
17. *Štampar A.* The new World Health Organization. Free World 1946;12:11–3.
18. *Dugac Ž, Fatović-Ferenčić S, Kovačić L, Kovačević T.* The care for health cannot be limited to one country or one town only, it must extend to the entire world: the role of Andrija Štampar in the building of the World Health Organization. Croat Med J 2008;49:697–708.
19. *Jernigan DB, Cox NJ.* Human influenza: one health, one world. U: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, ur. Textbook of influenza. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013, str. 3–19.
20. *Potter CW.* A history of influenza. J Appl Microbiol 2001; 91:572–9.
21. *Kilbourne ED.* Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Infect Dis 2006;12(1):9–14.
22. *Cartwright F, Biddiss M.* Bolest i povijest. Zagreb: Ljevak; 2006, str. 249–51.
23. *Fidler DP.* SARS, governance and the globalization of disease. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2004.
24. *Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev 2007;20(4):660–94.
25. *Weiss RA, McLean AR.* What have we learnt from SARS? U: McLean AR, May RM, Pattison J, Weiss RA. SARS: a case study in emerging infections. Oxford: Oxford University Press; 2006, str. 112–6.
26. *Bell DJ, Roberton S, Hunter PR.* Animal origins of SARS Coronavirus: possible links with the international trade in small carnivores. U: McLean AR, May RM, Pattison J, Weiss RA, ur. SARS: a case study in emerging infections. Oxford: Oxford University Press; 2006, str. 51–60.
27. *Lundgren B.* "Rhyme or reason?" Saying no to mass vaccination: subjective re-interpretation in the context of the A(H1N1) influenza pandemic in Sweden 2009–2010. Med Humanit 2015;41(2):107–12.
28. *Grmek MD.* Bolesti u osvit zapadne civilizacije. Zagreb: Globus; 1989, str. 8.
29. *Faria NR, Rambaut A, Suchard MA i sur.* HIV epidemiology: the early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 2014;346(6205):56–61.
30. *McMichael AJ.* Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present, and future. U: McLean AR, May RM, Pattison J, Weiss RA, ur. SARS: a case study in emerging infections. Oxford: Oxford University Press; 2006, str. 4–15.
31. *Hogan B, Musumeci N.* "Bank on it": Cuomo warns another global pandemic will happen. New York Post. Dostupno na: https://nypost.com/2020/04/24/andrew-cuomo-warns-another-global-pandemic-will-happen-again/. Pristupljeno 4. svibnja 2020.
32. *Glesinger L.* Der Ursprung der Pestepidemien und deren Vorbeugung Methoden in alten Dubrovnik. U: Grmek MD, ur. Zbornik radova u povodu šestote obljetnice dubrovačke karantene. Zagreb: JAZU; 1980, str. 93–105.
33. *Fatović-Ferenčić S.* Šestota obljetnica karantenskog lazareta na otoku Mljetu u ozračju odluke Velikog vijeća 1377. godine. U: Bakić J, Dujmović R, ur. Zbornik radova povodom 600. obljetnice karantenskog lazareta Mljet s početkom djelatne uslužnosti dezinfekcije. Dubrovnik: Cian d.o.o. Split, Dezinsekcija d.o.o. Rijeka, Sanitacija d.o.o. Zagreb, Sanitat Dubrovnik d.o.o.; 1997, str. 34–44.
34. *Porter R.* The greatest benefit to mankind. New York, London: WW Norton & Company; 1999, str. 125.
35. *Markel H, Stern AM, Navarro JA, Michalsen JR, Monto AS, DiGiovanni Jr C.* Nonpharmaceutical influenza mitigation strategies, US communities, 1918–1920 pandemic. Emerg Infect Dis 2006:12:1961–4.
36. *Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M.* Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. PNAS 2007;104(18):7582–7.
37. *Stringham EP.* Lockdown-free Sweden had it right, says World Health Organization: interview with prof. Johan Giesecke. American Institute for Economic Research. Dostupno na: https://www.aier.org/article/lockdown-free-sweden-had-it-right-says-world-health-organization-interview-with-prof-johan-giesecke/. Pristupljeno 4. svibnja 2020.
38. *Paterlini M.* "Closing borders is ridiculous": the epidemiologist behind Sweden's controversial coronavirus strategy. Nature. Dostupno na: https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01098-x/d41586-020-01098-x.pdf. Pristupljeno 4. svibnja 2020.
39. *Crosby AW.* America's forgotten pandemic: the influenza of 1918. Cambridge: Cambridge University Press; 2003, str. 112.
40. *Štampar A.* Pet godina socijalno-medicinskog rada u Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca. Zagreb: Institut za socijalnu medicinu; 1926.
41. *Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA.* What other countries can learn from Italy during the COVID-19 pandemic. JAMA Intern Med. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1447. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2764369. Pristupljeno 4. svibnja 2020.
42. *Manacorda M, Moretti E.* Why do most Italian youths live with their parents? Intergenerational transfers and household structure. J Eur Econ Assoc 2006;4(4):800–29.
43. *Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G i sur.* Report 9: impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London. doi: 10.25561/77482. Dostupno na: https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf. Pristupljeno 4. svibnja 2020.
44. *Packard RM.* A history of global health: interventions into the lives of other people. Baltimore: John Hopkins University Press; 2016, str. 273–4.
45. *Jones DS.* History in a crisis – lessons for Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1681–3.
46. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* "Imagine all the people:" Andrija Štampar's ideology in the context of contemporary public health initiatives. Acta Med Hist Adriat 2019;17(2):269–84.

Liječ Vjesn 2020;142:114–115
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-20

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Tromboprofilaksa i koagulopatija u COVID-19 – aktualna saznanja

Thromboprophylaxis and coagulopathy in COVID-19 – current knowledge

Dražen Pulanić[1]✉

[1] Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, Zagreb

Poštovani gospodine glavni uredniče,

s obzirom na galopirajuću pandemiju koronavirusne bolesti 2019 (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) i na nova saznanja o tromboprofilaksi i koagulopatiji koja nastane u pojedinih COVID-19 bolesnika, nadam se da će ovaj kratki osvrt s najrecentnijim preporukama biti zanimljiv Vašim čitateljima.

Bolest COVID-19 uzrokovana je novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) koji se pojavio u Wuhanu u Kini krajem 2019. godine i nakon toga izazvao pandemiju COVID-19 koja je zahvatila i našu državu.

Iako većina inficiranih bolesnika ima blaži oblik bolesti najčešće s povišenom temperaturom, kašljem i osjećajem slabosti, u teškim oblicima bolesnici razvijaju akutni respiratorni distres sindrom, septički šok, metaboličku acidozu i koagulopatiju uključujući diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) s multiorganskom disfunkcijom. Razvoj koagulopatije jedan je od najznačajnijih pokazatelja lošeg ishoda u COVID-19. Primjerice, recentno publicirana analiza bolesnika s COVID-19 pneumonijom pokazala je da su abnormalni koagulacijski testovi povezani sa smrtnim ishodom.[1] U toj studiji bolesnici s COVID-19 pneumonijom, koji su kasnije preminuli, kod prijema u bolnicu imali su značajno više D-dimere i fibrinske degradacijske produkte (FDP) te duže protrombinsko vrijeme (PV) negoli preživjeli bolesnici ($p<0,001$) (1). DIK je razvilo čak 71,4% umrlih s COVID-19 pneumonijom (medijan vremena nastanka DIK-a bio je 4 dana od prijema u bolnicu) za razliku od 0,6% u preživjelih.[1]

Također, bolesnici s COVID-19 imaju povišeni rizik nastanka tromboze s obzirom na otežanu pokretnost ili nepokretnost, akutna inflamatorna patofiziološka zbivanja koja dovode do hiperkoagulabilne krvi, a moguće nastaje i oštećenje endotela krvnih žila, čime mogu biti prisutna sva tri elementa Virchowljeva trijasa za nastanak tromboze.

Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) nedavno je objavilo privremene preporuke o tromboprofilaksi i zbrinjavanju koagulopatije u bolesnika s COVID-19, s napomenom da će se navedene preporuke redovito obnavljati ovisno o novim saznanjima.[2] S obzirom na to da do sada prikupljeni podatci pokazuju da su značajno povišeni D-dimeri prediktor mortaliteta, ISTH sugerira da oboljele od COVID-19 sa značajno povišenim D-dimerima (što je arbitrarno određeno kao porast D-dimera za 3-4 puta) treba razmotriti za prijem na bolničko liječenje čak i ako nemaju druge teške simptome. Navedeno svakako može pomoći u procjeni kojeg je bolesnika s COVID-19 potrebno hospitalizirati, budući da se dosadašnji pristup trijaže i procjene rizika temelji na kliničkim karakteristikama težine pneumonije i limfocitopenije.[3] Neki dosadašnji rezultati ukazuju da trombocitopenija također može biti prognostički pokazatelj mortaliteta u COVID-19, no to za sada nije konzistentno potvrđeno.[2]

Temeljem dosadašnjih literaturnih saznanja, ISTH preporučuje određivanje D-dimera, PV-a i trombocita (od najvažnijeg prema manje važnome) u svih bolesnika s COVID-19, što može pomoći u stratifikaciji bolesnika koji trebaju hospitalizaciju i stroži nadzor, te praćenje PV-a, D-dimera, fibrinogena i trombocita u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika; ako nastupi pogoršanje navedenih koagulacijskih pokazatelja, bit će potrebno agresivnije liječenje.[2]

Svi hospitalizirani COVID-19 bolesnici (dakle, ne samo oni u jedinicama intenzivne njege) trebaju primati profilaktičke doze niskomolekularnog heparina,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1177-8921
Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava,
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

osim ako imaju kontraindikacije (aktivno krvarenje ili trombocite manje od 25×10^9/L). Krvarenje je rijetko u COVID-19 infekciji, a ako nastupi potrebno je slijediti uobičajene upute ISTH-a za transfuzijsko liječenje u septičkoj koagulopatiji (4). U COVID-19 bolesnika s aktivnim krvarenjem ISTH preporučuje održavati trombocite > 50×10^9/L, fibrinogen > 1,5 g/L, i omjer PV-a < 1,5.[2]

Istovremeno su vrlo slične preporuke za tromboprofilaksu i pristup koagulopatiji u COVID-19 objavili i britanski autori, koji također navode da će se preporuke redovito obnavljati i dorađivati.[5] Postoje neke manje razlike između tih dviju preporuka. Prva je kod COVID-19 bolesnika s koagulopatijom koji ne krvare, gdje britanska skupina ne preporučuje korekciju koagulacijskih nalaza ako bolesnici ne krvare[5], dok ISTH preporučuje u svih COVID-19 bolesnika održavanje trombocita > 25×10^9/L (čak ako i nemaju krvarenja).[2]

Britanska skupina dodatno ne preporučuje primjenu rekombinantnog FVIIa kao niti koncentrate protrombinskog kompleksa u COVID-19 bolesnika, dok se traneksamična kiselina može primjenjivati u velikom krvarenju ako ne postoji DIK; u DIK-u povezanom s COVID-19 ne primjenjuje se transeksamična kiselina.[5]

Britanska skupina također naglašava da treba razmotriti nastanak plućne embolije u bolesnika s iznenadnim nastupom pogoršanja oksigenacije, respiratornog distresa i hipotenzije. Sugeriraju niskomolekularne heparine prije nego oralne antikoagulanse, a ako bolesnici od ranije uzimaju direktne antikoagulantne lijekove ili antagoniste vitamina K, treba se razmotriti prijelaz na niskomolekularni heparin.[5]

Kako i sami autori ističu, navedene preporuke redovito će se obnavljati i dorađivati ovisno o novim saznanjima o toj novoj bolesti koja je tako neslućeno utjecala na cjelokupni suvremeni život.

LITERATURA

1. *Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr; 18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
2. *Thachil J, Tang N, Gando S i sur.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27.
3. *Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X.* Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med. 2020 Mar;8(3):e11-e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0. Epub 2020 Feb 13.
4. *Wada H, Thachil J, Di Nisio M i sur.* The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost. 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155. [Epub ahead of print]
5. *Hunt B, Retter A, McClintock C.* Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. [serial on the Internet]. Dostupno na: thrombosisuk.org. Pristupljeno 14. travnja 2020.

Ispravak | Erratum

ISPRAVAK IZ BROJA 1-2/2020

U Liječničkom vjesniku 2020;143:29–36 je članak pod nazivom „Kvartarna prevencija. Predijabetes: rizik, bolest ili suvišna dijagnoza?" uvršten u rubriku „Prikaz slučaja" umjesto u rubriku „Zdravstvena zaštita".

Uredički odbor se ispričava na nenamjernoj pogrešci.

Liječ Vjesn 2020;142:116–117
https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-21

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Organizacijski aspekti jedinice intenzivne medicine u Primarnom respiracijsko-intenzivističkom centru Kliničke bolnice Dubrava

Organizational aspects of intensive care medicine unit in Primary respiratory – intensivist center in University hospital Dubrava

Jasminka Peršec[1], Andrej Šribar[1]

[1] Primarni respiratorni centar za liječenje bolesnika oboljelih od COVID-19, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Pandemija bolesti COVID-19 uzrokovane novim tipom koronavirusa (SARS-CoV-2) izazvala je tijekom prvog tromjesečja 2020. godine značajno opterećenje zdravstvenog sustava mnogih država članica EU, uz više od 100.000 umrlih, ponajviše u Italiji, Španjolskoj i Francuskoj.

Jedan od razloga velike stope smrtnosti u navedenim državama jest rana penetracija virusa u zdravstvene ustanove, što je doprinijelo smrtnosti na dva načina – obolijevanjem najranjivije populacije (stariji, imunokompromitirani i bolesnici s različitim komorbiditetima) i zdravstvenih djelatnika (čime je onesposobljen najvrjedniji resurs svakoga zdravstvenog sustava).

Poučeni iskustvom iz tih zemalja, uz pomoć relativno povoljne epidemiološke situacije tijekom prve polovine ožujka koja je omogućila prikladan vremenski prozor, Stožer civilne zaštite i Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donijeli su odluku o formiranju četiriju Primarnih respiracijsko-intenzivističkih centara (PRIC) namijenjenih liječenju COVID-19 bolesnika nakon što se iscrpe kapaciteti specijaliziranih infektoloških klinika.

Bolnice u kojima su formirani PRIC su KB Dubrava u Zagrebu (za područje 9 županija sjeverozapadne Hrvatske), KBC Rijeka (za sjeverni Jadran), KBC Osijek (za istočnu Hrvatsku) i KBC Split, lokalitet Križine (za južni Jadran). Klinička bolnica Dubrava izabrana je za PRIC zbog stručnosti intenzivista, opremljenosti, prometne povezanosti te postojeće odlične komunikacije s kolegama iz Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević". Za potrebe liječenja COVID-19 bolesnika napravljene su potrebne značajne organizacijske i infrastrukturne preinake kojima je cilj omogućiti pružanje vrhunske zdravstvene zaštite uz ograničenje prijenosa ove iznimno zarazne bolesti.

Bolnica se sastoji od objekta C (glavna zgrada), objekta A (Klinika za psihijatriju) i objekta B (jednodnevna kirurgija i ESWL).

Za potrebu formiranja respiracijskog centra (RC) u kojem se liječe bolesnici s blažim oblikom bolesti i respiracijsko-intenzivističkog centra (RIC) u kojem se liječe teški bolesnici koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju, vazoaktivnu potporu i ostale intenzivističke terapijske modalitete prenamijenjeni su objekt A i B, a u podrumu (na -1 etaži) objekta C opremljene su operacijske dvorane u kojima se mogu izvesti najzahtjevniji operacijski postupci i jedinica za hemodijalizu COVID+ bolesnika.

S obzirom na izrazitu kontagioznost virusa SARS-CoV-2 uvedeni su posebni protokoli ulaska i izlaska djelatnika iz prostora s COVID-19 bolesnicima koji su preuzeti od Klinike za infektivne bolesti. Na ulazu se nalazi jednosmjerna komora s negativnim tlakom („tampon zona") s mehanizmom koji onemogućuje istovremeno otvaranje vrata s nekontaminirane i kontaminirane strane. Prije samog ulaska djelatnici prema predefiniranom striktnom protokolu odijevaju zaštitnu opremu koja se sastoji od jednokratnih pamučnih majica, dvostrukih rukavica od nitrila, specijalnih hlača za zaštitu od virusa (engl. *viral barrier*), nazuvaka, kapuljača i zaštitnih ogrtača te maske FFP3, zaštitnih naočala i vizira.

Nakon završetka smjene djelatnik skida vanjske rukavice, izlazi na zrak i dezinficira unutarnje rukavice, nakon čega slijedi desetminutna faza smirivanja (engl. *cooldown*) tijekom koje se čeka da se slegne aerosol. Sljedeći korak je odstranjivanje zaštitnog ogrtača i unutarnjih rukavica tehnikom uvrtanja, čime se minimalizira mogućnost kontaminacije. Jednom kada su ogrtač i unutarnje rukavice odstranjene, navlače se nove nitrilne rukavice koje će se dezinficirati između svih daljnjih koraka. Nakon toga redom se odstranjuju

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Jasminka Peršec, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3777-8153
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: anestezija.predstojnica@kbd.hr



Slika 1. Bolesnička soba u Respiracijsko-intenzivističkom centru (objekt A)
Figure 1. Patient room in respiratory intensive care center in object A



Slika 2. Bolesnička soba u Respiracijsko-intenzivističkom centru (objekt B)
Figure 2. Patient room in object B



Slika 3. Zaposlenici Respiracijsko-intenzivističkog centra pored bolesničkog kreveta mjere vitalne znakove
Figure 3. Employees of respiratory intensive care centre measuring patient's vital signs

nazuvci, zaštitne naočale i maska FFP3, dezinficira se obuća (obično tenisice) te se izlazi iz zone za presvlačenje. Sljedeći je korak odstranjivanje sve odjeće i tuširanje u trajanju od 20 minuta sa sredstvom za pranje koje sadrži octenidin klorid. Korištenje navedenih zaštitnih protokola zasad je polučilo odlične rezultate, bez dokazanih infekcija ili kliconoštva SARS-CoV-2 u zaposlenika RIC-a.

Organizacija posla unutar RIC-a izvedena je tako da boravak zaposlenika ne bude dulji od četiri sata u kontinuitetu unutar kontaminirane zone, čime je očuvana maksimalna učinkovitost maski FFP3 (koje se jednokratno koriste). Unutar RIC-a obično se nalazi jedan do dva liječnika te četiri do šest medicinskih sestara ili tehničara (ovisno o broju bolesnika), uz ostale članove tima dostupne u čistom dijelu bolnice koji mogu odmah ući u RIC ovisno o potrebi.

Rad liječnika, sestara i tehničara organiziran je prema principu dvotjednog rada u smjenama, nakon čega slijedi dvotjedna pauza (izolacija).

S ciljem minimaliziranja vjerojatnosti zaraze djelatnika Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku i Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, a slijedom smjernica u kliničkom radu s COVID-19 bolesnicima, za potrebe RIC-a nabavljeni su sustavi „točka skrbi" (engl. *point of care*) za laboratorijsku dijagnostiku i ultrazvuk, što omogućava provođenje najčešćih pretraga u jedinici intenzivne medicine (plinske analize arterijske i venske krvi, elektroliti u serumu, koagulogram, ultrazvuk srca i pluća) unutar samog RIC-a.

Za slučaj potrebe za provođenjem pretraga koje nisu dostupne unutar RIC-a uspostavljen je protokolizirani zaštićeni prijenos uzoraka u posebno označenim spremnicima prema laboratoriju, a za potrebe radiološke dijagnostike inženjeri medicinske radiologije ulaze i izlaze iz RIC-a poštujući navedene protokole.

Budući da je akutno hipoksemijsko respiracijsko zatajenje najčešći razlog prijema COVID-19 bolesnika u RIC, određen broj ovih bolesnika zahtjeva endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju. S obzirom na činjenicu da su intubacija i bronhoskopija procedure kod kojih dolazi do generiranja aerosola koji sadrži virus, tada se koristi dodatna zaštitna oprema kao što su viziri ili zaštitna maska CroResp s antivirusnim filterom. Tijekom ventilacije koriste se zatvoreni sustavi za sukciju, a u slučaju potrebe za odspajanjem bolesnika od mehaničke ventilacije (npr. za potrebe provođenja dijagnostičkih postupaka izvan RC-a) obvezno se klema tubus kako bi se izbjeglo nepotrebno generiranje aerosola.

Uvođenje i pridržavanje navedenih protokola i organizacijskih principa rezultiralo je održavanjem visoke razine liječenja uz ostvarivanje primjerene zaštite medicinskih djelatnika.

U vrlo ograničenom vremenskom roku (manje od mjesec dana) KB Dubrava je organizacijski, logistički i infrastrukturno u potpunosti prilagođena prijemu mogućega velikog broja COVID-19 bolesnika s kapacitetom od 290 intenzivističkih bolesničkih kreveta. Djelatnici ustanove su tako spremno odgovorili na izazov borbe s pandemijom COVID-19, što je od svih nas zahtijevalo značajnu prilagodbu kliničkog i stručnog rada u vrlo kratkom vremenskom razdoblju.