

# CRP i prokalcitonin, upalni parametri kod Covid-19 oboljelih pacijenata

---

**Drlječan, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:372218>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



Sveučilište Jurja Dobrile u Puli  
Medicinski fakultet u Puli  
Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**IVANA DRLJEPAN**

**CRP I PROKALCITONIN, UPALNI PARAMETRI KOD COVID-19 OBOLJELIH  
PACIJENATA**

Završni rad

Pula, rujan, 2021. godine

Sveučilište Jurja Dobrile u Puli  
Medicinski fakultet u Puli  
Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**IVANA DRLJEPAN**

**CRP I PROKALCITONIN, UPALNI PARAMETRI KOD COVID-19 OBOLJELIH  
PACIJENATA**

Završni rad

**JMBAG:** 0303084617, izvanredni student

**Studijski smjer:** Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**Predmet:** Osnove medicinske kemije i biokemije

**Znanstveno područje:** Biomedicina i zdravstvo

**Znanstveno polje:** Kliničke medicinske znanosti

**Znanstvena grana:**

**Mentor:** doc.dr.sc. Lorena Honović

Pula, rujan, 2021.godine



## IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisana Ivana Drljepan, kandidat za prvostupnika Sestrinstva, ovim izjavljujem da je ovaj Završni rad rezultat isključivo mogega vlastitoga rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Završnog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugo visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

U Puli, 20.09.2021.godine.

Student

---



## IZJAVA

### o korištenju autorskog djela

Ja, Ivana Drljepan dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj završni rad pod nazivom „CRP i prokalcitonin, upalni parametri kod COVID-19 oboljelih pacijenata“ koristi tako da se gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljanje na raspolaganje javnosti), sve u skladu sa Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, 20.09.2021. godine

Potpis

---

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Loreni Honović na velikoj pomoći, suradnji i na znanju koje mi je pruženo tijekom izrade završnog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi pružali podršku i oslonac tijekom cijelog studiranja.

Hvala i mojim kolegama, s odjela OHBP-a, koji su nesebično pomagali u usklađivanju poslovnih i studijskih obaveza.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBRADA TEME</b> .....	<b>3</b>
2.1.	COVID-19- EPIDEMIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	3
2.2.	DIJAGNOSTIKA COVID-19 .....	8
2.3.	PREVENCIJA I LIJEČENJE.....	11
2.4.	C-REAKTIVNI PROTEIN .....	12
2.4.1.	Funkcija i struktura CRP-a .....	12
2.4.2.	Klinička primjena CRP-a.....	13
2.4.3.	Metode određivanja koncentracije CRP-a.....	13
2.4.4.	CRP i COVID-19.....	14
2.5.	PROKALCITONIN.....	15
2.5.1.	Funkcija i struktura PCT-a.....	17
2.5.2.	Klinička primjena PCT-a.....	18
2.5.3.	PCT i COVID 19.....	18
2.6.	USPOREDBA CRP-a i PCT-a.....	17
2.7.	SESTRINSKA SKRB u ARDS-u COVID-19 BOLESNIKA .....	19
2.7.1.	Sestrinski problemi i intervencije medicinske sestre.....	22
2.8.	CILJ RADA.....	22
2.9.	MATERIJALI I METODE.....	22
2.9.1.	Ispitanici.....	24
2.9.2.	Metode.....	24
2.9.3.	Statistička obrada rezultata.....	25
2.10.	REZULTATI .....	26
2.11.	RASPRAVA .....	29
<b>3.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>30</b>
<b>4.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>31</b>
<b>5.</b>	<b>POPIS SLIKA</b> .....	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>POPIS TABLICA</b> .....	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>38</b>
	<b>POPIS KRATICA</b> .....	<b>39</b>

## 1. UVOD

Pandemija korona virusne bolesti (COVID-19) dovela je do osobitog utjecaja na zdravstvene sustave širom svijeta pri čemu su mobilizirani financijski i ljudski resursi. Početkom prosinca 2019 godine u gradu Wuhanu u Kini pojavili su se slučajevi bolesti COVID -19 s do tada nepoznatim uzročnikom. S obzirom na širenje bolesti, u siječnju 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je epidemiju, a dva mjeseca kasnije i pandemiju bolesti COVID-19. Prvi dokazani slučajevi u Hrvatskoj povezani su bili s početkom epidemije u Italiji (HZZJZ, 2020).

Vrlo brzo učinjena je genomska sekvenca uzročnika pri čemu je ustanovljeno da je uzročnik virus iz porodice Coronaviridae, rod Betacoronavirus, naknadno nazvana „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Hu B, 2021). Sam genom virusa sastoji se od jednolančane RNA molekule i jedan je od najvećih virusa čiji se genom sastoji od RNA a glavni rezervoar su mu šišmiši.

Zbog samog načina umnažanja virusnog genoma, s pomoću virusne RNA replikaze, koje se događa u kratkim replikacijskim ciklusima, te zbog velikog broja infektivnih čestica kao i načina širenja u novog domaćina- čovjeka, novi virus je sklon brojnim mutacijama (Finkeiy, 2021).

Iako se tijekom ove bolesti ne razumije u potpunosti, smatra se da virus uzrokuje infekciju dišnih puteva tako da ulazi u respiratorne epitelne stanice putem receptora za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) u plućima, što rezultira različitim kliničkim simptomima. Osim pluća ACE2 receptor izražen je u stanicama srca, bubrega, tankog crijeva i kolangiocita u jetri. Vezanjem virusa na receptor dolazi do izravnog razaranja organa ali i narušavanja koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava što u konačnici rezultira nastankom tromboza krvnih žila i zatajenja organa. Klinički simptomi variraju od klinički asimptomatskih do teških infekcija s netipičnom upalom pluća, povišenom temperaturom, suhim kašljem, gubitkom mirisa (anosmija) i okusa (ageuzija) (WHO, 2020. i Guan, 2020.). Kako su simptomi bolesti nespecifični, ne mogu se koristiti za točnu dijagnozu bolesti, a liječenje ostaje potpuno (Thirumalaisamy i Meyer, 2020).



Ono što je najvažnije, zaustavljanje je prijenosa bolesti i prekid lanca zaraze pridržavanjem općih, preporučenih javnozdravstvenih mjera (fizička udaljenost, izbjegavanje okupljanja, ograničavanje putovanja, higijena ruku) (Kobayashi i sur.,2020).

Uloga laboratorijske dijagnostike je ključna u suzbijanju bolesti COVID-19 i to prije svega u otkrivanju zaraženih osoba, koje mogu biti asimptomatske i simptomatske, To je glavni razlog ubrzanog razvoja laboratorijski testova i prepoznavanje postojećih parametara kao vrlo važnih u praćenju liječenja pacijenata, osobito za rano prepoznavanje komplikacija bolesti COVID-19 (WHO, 2020).

Tu je potrebno posebno navesti upalne parametre koji su ključni u praćenju razvoja bolesti poput C reaktivnog proteina (CRP), feritina i prokalcitonina (PCT) (Stegeman i sur. 2020). CRP je osjetljiv sistemski pokazatelj akutne upale, infekcije i oštećenja tkiva. Serumska koncentracija proporcionalna je jačini upalnog odgovora, pa praćenje porasta tijekom razvoja bolesti predstavlja značajan pokazatelj težine bolesti i razvoja komplikacija.

Prokalcitonin ima ulogu u razlikovanju bakterijskih od virusnih uzročnika infekcije jer je u virusnim infekcijama suprimirano otpuštanje prokalcitonina i vrijednosti su mu ispod graničnih. U teškom obliku bolesti COVID-19, zbog lošeg općeg stanja, vrijednosti su mu povišene i koristi se prvenstveno za isključivanje bakterijske koinfekcije (Huang i sur. 2020).

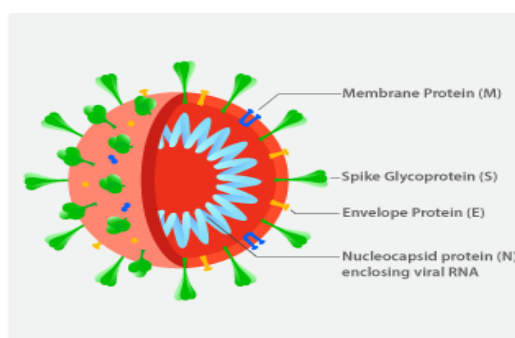
Kao i u ostalim zahtjevima zdravstvene skrbi, medicinske sestre, osobito visokoobrazovane prvostupnice sestrinstva, postale su neizostavni dio zdravstvenog tima koji su brinuli o COVID-19 oboljelima. Uz liječnike, sudjelovale su u pružanju što kvalitetnije zdravstvene skrbi. Uz kliničku sliku, medicinska sestra treba poznavati i ostale parametre koji dokazuju novonastalo stanje pacijenta. Stoga je uz zdravstvenu njegu u kojoj ponajprije dominira rad medicinske sestre, važno prepoznavanje alarmantnih laboratorijskih, radiološki i ostalih parametara koji ukazuju na loše zdravstveno stanje pacijenta.

## 2. OBRADA TEME

### 2.1. COVID-19- EPIDEMIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

U prosincu 2019., grad Wuhan u Kini, postao je epicentar neobjašnjivih slučajeva upale pluća (Weston, 2020). Kineski su znanstvenici u siječnju 2020. identificirali slučajeve kao novi koronavirus, privremeno označen kao teški akutni respiratorni sindrom koronavirus (Abuelgasim i sur, 2020). Dok se bolest nezaustavljivo širila svijetom (Casella i sur, 2020). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) provela je u veljači 2020. godine, preimenovanje bolesti u koronavirusnu bolest 2019. (COVID-19). Do lipnja 2021.godine, ova zarazna bolest proširila se gotovo na više od 200 zemalja zarazivši više od 175 milijuna osoba s gotovo 4 milijuna slučajeva širom svijeta i stopom smrtnosti od 2,16%. U Hrvatskoj je do srpnja 2021. godine zaraženo 360.680 osoba, od čega je 8.226 osoba preminulo (Vlada Republike Hrvatske, 2021).

Bolest COVID-19 uzrokuje virus iz skupine Koronavirusa koji su jednolančani RNA virusi (oko 30 000 nukleotidnih sekvenci) s proteinskim omotačem. Relativno su veliki, promjera 60–140 nm, i na površini imaju šiljaste izbojke koji mikroskopskim pregledom izgledaju kao kruna (*lat. coronam*) što im je i osnova za naziv (Sharma i sur.,2020)(slika 1.). Podvrste koronavirusa označenih grčkim alfabetom i do sada su poznate 4 podvrste. SARS-CoV-2 pripada B liniji beta-koronavirusa i usko je povezan s virusom SARS-CoV.



Slika 1. Shematski prikaz strukture SARS-CoV-2.

(preuzeto: <https://www.abmgood.com/Coronavirus-SARS-CoV-2-Basics>)

Pretpostavlja se da izbijanje epidemije ima zoonotsko podrijetlo, ali poput ostalih respiratornih patogena, najvažniji put širenja osiguran je prijenosom s čovjeka na čovjeka kašljanjem i kihanjem, bilo simptomatskih ili asimptomatskih (Cascella i sur, 2020). Jedan od načina prijenosa je i putem oralno-fekalnog puta a postojanje virusa potvrđeno je u ispljuvku, brisevima ždrijela i fekalijama. Osim navedenih moguć je i prijenos SARS-CoV-2 s majke na dijete tijekom trudnoće ili poroda. No, glavno mjesto ulaska virusa SARS-CoV-2 je gornji dišni sustav, odnosno epitelne stanice bronha i nosa te pneumociti (Wiersinga i sur.,2020).

Smatra se da razdoblje inkubacije iznosi najčešće 4-5 dana i to 14 dana nakon izlaganja čovjeka uzročniku. Međutim zabilježeni su slučajevi s duljim inkubacijskim periodom do čak 27 dana (Worldometer, 2021).

Infekcija izaziva virusni upalni odgovor koji aktivira oba sustava imunološkog odgovora (urođeni i stečeni).

Virus prvo napada cilijarne stanice respiratornog epitela, uzrokujući upalu sluznice respiratornog epitela. Površinski protein S (*engl. spike*) ključan je za infekciju ljudskih stanica. Sastoji se od S1 podjedinice koja se veže na receptor na ljudskim stanicama i S2 podjedinice koja omogućuje sjedinjavanje sa staničnom membranom i ulazak virusa u stanicu. To omogućuje receptor, angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) koji se nalazi u brojnim drugim stanicama različitih organa.

Slijedi lokalno umnažanje virusa koji se tada može već otkriti pomoću metode polimerazne lančane reakcije u realnom vremenu (RT-PCR) u nazofarinksu, a čovjek postaje zarazan već u ovoj fazi. U sljedećoj fazi virus se spušta u donje dijelove dišnog sustava, nastaje intenzivniji imunološki odgovor, a bolest se iskazuje klinički. U 80% inficiranih bolest se zaustavlja u ovoj fazi, dok u preostalim 20% zaraženih dolazi do razvoja plućnih infiltrata. Virus zahvaća pluća i to pretežno alveolarne stanice tipa II, najčešće u subpleuralnim i perifernim dijelovima (Vince, 2020).

Klinička slika oboljelih pokazuje različiti oblike i razvoje bolesti: od asimptomatskih oblika do teških pneumonija, akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i septičkog šoka. Prema težini bolesti i prisutnosti rizika za razvoj teškog oblika bolesti

COVID-19, bolesnici se mogu razvrstati u 4 kategorije uzimajući u obzir MEWS bodovnu skalu (*engl. Modified Early Warning Score*) (Vince, 2020):

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).

U prvu skupinu spadaju asimptomatski bolesnici (bez simptoma) ili s umjerenim simptomima kao što su vrućica, kašalj, bol, letargija, ali bez poteškoća s disanjem u mirovanju. Pacijent nema simptome ili ima blagu manifestaciju infekcije gornjih dišnih puteva (Nicastri i sur., 2020)

Prema nekim podacima čak i pacijenti s asimptomatskom infekcijom mogu imati kliničke abnormalnosti. U jednoj je studiji, s 24 pacijenta s asimptomatskom infekcijom, kojima su učinili CT prsnog koša, 50% pacijenata imalo mrljaste sjene ili opacitete „ground glass“, dok je 20% imalo atipične abnormalnosti (NZJZ dr. Andrija Štampar, 2020).

Srednje teška stabilna bolest uključuje simptome kao što su kratki dah i povećani puls koji ukazuju na upalu pluća. Pacijent je umoran, iscrpljen, visoko febrilan (>38°C), ima kašalj i radiološki dokazanu upalu pluća (Nicastri i sur., 2020). Kod pacijenata bez pneumonije javljaju se simptomi virusne infekcije gornjeg dišnog sustava, dok se kod blage upale pluća javlja kratkoća daha i tahipneja (NZJZ dr. Andrija Štampar, 2020).

Teška nestabilna, ali nekritična bolest zahtijeva respiratornu potporu. Za razliku od nje, u teškoj kritičnoj bolesti susrećemo se s potpunom nadomjesnom respiracijom zbog teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS) ili ARDS. Osobe s upalom pluća bolesti COVID-19 (teška ili kritična bolest) zahtijevaju posebnu skrb, te je važno u što kraćem roku prepoznati pogoršanje stanja pacijenata (Stegeman i sur., 2020). Što ranije prepoznavanje pacijenata kojima prijeti ozbiljna bolest ili smrt važno je u donošenju odluka kako bi se utvrdilo je li potrebna hospitalizacija pacijenta i smještanje u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) (Wynants i sur., 2020). U takvih pacijenata, klinički i/ili laboratorijski dokazi o pogoršanju izmjene plinova (ABS, niska periferna saturacija (SpO<sub>2</sub>), blago-umjerena dispneja), bez

respiratornog distresa, poremećaja svijesti ili šoka (Nicastri i sur., 2020). Vitalni parametri kod teškog oblika bolesti jesu: tahipneja  $>30/\text{min}$ ,  $\text{SpO}_2 <93\%$ ,  $\text{paO}_2$  (parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi)/ $\text{FiO}_2$  (inspiracijska frakcija kisika)  $<300$  i/ili plućni infiltrati  $>50\%$  unutar 24-48 sati (NZZJZ dr. Andrija Štampar, 2020).

Kritično oboljeli imaju kliničku sliku ARDS-a, respiratorne insuficijencije, sepse, hipotenzivnog šoka, multiorganskog zatajenja ili poremećaj svijesti (Nicastri i sur., 2020). ARDS se razlikuje prema kliničkim i ventilatornim kriterijima. Različiti oblici se razlikuju prema stupnju hipoksije. Referentni parametar za ARDS je  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ . ARDS dijelimo na 3 faze: blagi ARDS ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ ), umjereni ARDS ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{ mmHg}$ ) i teški ARDS ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ ). U dijagnostici i praćenju kritično oboljelih značajnu ulogu ima slikovna dijagnostika koja uključuje RTG srca i pluća, CT ili UZV pluća s prikazom obostranih infiltrata. Iako ponekad klinička slika oboljelih ukazuje na plućni edem, primarno respiratorno podrijetlo edema može se dokazati isključenjem srčanog zatajenja. Nastankom sepse, klinička slika je obilježena respiratornom insuficijencijom (teška dispneja i hipoksemija), renalnim oštećenjem, tahikardijom, promijenjenim stanjem svijesti, hiperbilirubinemijom, acidozom, visokim laktatima, koagulopatijom i trombocitopenijom. Za evaluaciju multiorganskog oštećenja i predikciju mortaliteta koristi se SOFA skor (*engl. Sequential organ failure assessment*) (NZZJZ dr. Andrija Štampar, 2020).

Od ostalih simptoma, kod oboljelih najčešće je izražena povišena temperatura (90%), slabost i umor (70%), suhi kašalj (60%), gastrointestinalne smetnje (5%). Tijekom bolničkog liječenja najčešća dijagnoza kod COVID-19 oboljelih je pneumonija (90%). ARDS potvrđen je kod 3,4% oboljelih, dok je sepsa potvrđena kod 1% oboljelih. Bolesnici s težim oblikom bolesti najčešće imaju pridružene i druge komorbiditete. Najčešće pridružene komorbiditetne bolesti su: dijabetes, kardiovaskularne bolesti, kronične plućne bolesti, zloćudne bolesti, te povišeni krvni tlak (Zhou i sur., 2020). Većina oboljelih ima i umjereni oblik bolesti (81%), dok pojedini oboljeli razvijaju teži oblik bolesti (14%). Prema dostupnim podacima u jedinicama za intenzivno liječenje liječeno je 5% oboljelih (potrebna mehanička ventilacija) (Skitarelić i sur., 2020).

U nastanku i razvoju bolesti veliki značaj imaju rizični čimbenici. Oni smanjuju osjetljivost domaćina na SARS-CoV-2 kao i utječu na klinički tijek bolesti COVID-19. Od svih poznatih faktora rizika, jedan od najznačajnijih faktora je starija životna dob. U mlađih ljudi, infekcija virusom SARS-CoV-2 je rjeđa i često asimptomatska. Starija životna dob doprinosi smanjenju funkcije pluća i odgađa aktiviranje stečenog imunološkog sustava što doprinosi bržoj i povećanoj replikaciji virusa. Treba spomenuti i tezu da su infekciji SARS-CoV-2 podložniji muškarci. Naime, u žena, visoka koncentracija estradiola djeluje na proteine u plućima, čime se povećava udio topljivog ACE2 koji blokira ulaz SARS-CoV-2 u stanice (Rashedi i sur.,2020).

Tijekom bolesti COVID-19 mogu nastati brojne komplikacije bolesti. Dijelimo ih na akutne i na tzv. post COVID sindrom komplikacije. Među akutne komplikacije bolesti COVID-19 spadaju bolesti pluća, srca, mozga, jetre, bubrega i sustava zgrušavanja. Može se razviti sekundarna infekcija i razvoja septičkog šoka. Zabilježen je i nastanak akutnih cerebrovaskularnih bolesti te encefalitisa i poremećaj perifernog živčanog sustava. Međutim, najčešća komplikacija je respiratorna insuficijencija. Osobitu pažnju treba posvetiti povećanom riziku za nastanak arterijske i venske tromboze, cerebrovaskularnih incidenata i infarkta miokarda u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID- a sve zbog upalne aktivacije koagulacijskog sustava, hipoksije i imobilizacije (Wiersinga, 2020).

Tijekom dosadašnjeg trajanja pandemije, 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 a iznosila je 2,5%, a među ženama 1,7%, a značajno je ovisna o različitim prisutnim komorbiditetima. (Skitarelić i sur., 2020).

## 2.2. DIJAGNOSTIKA COVID-19

Jedan od najznačajnijih načina dijagnostike bolesti COVID-19 predstavlja detekcija ribonukleinske kiseline (RNK) SARS-CoV-2 virusa upotrebom RT-PCR testa iz uzoraka gornjih respiratornih organa. Obično je bris nazofarinksa ili orofarinksa, odnosno uzorak sputuma (Wiersinga, 2020). U nedostatku i nemogućnosti korištenja molekularnih metoda za detekciju može se i koristiti brzi antigen test (*engl. rapid antigen test*).

Standardni način potvrde bolesti COVID-19 su molekularni testovi kao što je RT PCR ili sekvencioniranje a rezultati se mogu dobiti unutar nekoliko sati. Alternativni način je upotreba antigenskog testa koji otkriva prisutnost nukleokapsidnog antigena virusa SARS-CoV-2 u brisu nazofarinksa i omogućuje bržu i pristupačniju dijagnostiku (Pavliša i sur.,2020). PCR je vrsta enzimskog testa kojim se provodi umnožavanje specifičnih sekvenci pomoću početnica (*engl.primera*). Pri dijagnosticiranju SARS-CoV-2 virusa, dio virusne RNK se prepisuje u DNK te se stoga reakcija naziva „*engl. Reverse transcription real time PCR*“. Iako svaki, uobičajeni PCR test zahtijeva prisutnost DNK, nukleotida i DNK polimeraze, u slučaju RT-PCR testa u reakcijskoj mješavini imamo dodatno i RNK polimerazu. DNK polimeraza je ključni enzim koji povezuje pojedinačne nukleotide u reakcijama umnažanja PCR-a. Nukleotidi uključuju 4 DNK baze – adenin, timin, citozin i gvanin. Nakon umnažanja slijedi vizualizacija. Postoje dvije glavne metode vizualizacije PCR-a: bojanje amplificiranog DNK proizvodima kemijskom bojom ili označavanje nukleotida fluorescentnom bojom prije PCR umnažanja (Garibyan, 2013.). Test za otkrivanje SARS-CoV-2 temeljen na RT-PCR prvi puta je uspostavljen u Institutu za virologiju Charite u Njemačkoj, a WHO uvela ga je 13. siječnja 2020. kao metodu dokazivanja SARS-CoV-2 kod čovjeka (Chung i sur.,2021).

Od nespecifičnih metoda, pomoć pri dijagnozi mogu pružiti slikovne metode. To su najčešće rentgen prsnog koša koji je koristan kao radiološki pregled prve linije, za praćenje i brzu procjenu određenih plućnih/torakalnih hitnih slučajeva. Brz je, i jednostavan za izvođenje jer se u slučaju potrebe može izvesti pomoću prijenosnih uređaja. Može se učiniti i CT prsnog koša, bez kontrasta koji ima veliku osjetljivost u identificiranju i kvantificiranju zahvaćenosti parenhima pluća (Nicastri i sur., 2020).

CT prsnog koša kod COVID-19 oboljelih pacijenata u većini slučajeva pokazuje „*ground glass*“ infiltraciju ili konsolidacijske abnormalnosti. Nalazi CT-a najčešće sadrže potvrdu obostrane upale pluća na nalazu. U početnom stadiju bolesti pojavljuju se male mrljaste sjene i intersticijske promjene. Te promjene razvijaju se u multiple sjene zrnatog stakla i sjene infiltrata (NZZJZ dr. Andrija Štampar, 2020).

Rutinski laboratorijski testovi koji se koriste u bolesti COVID-19 su krvni testovi kojima se prvenstveno procjenjuje zdravstveno stanje pacijenta. Testovi uključuju broj različitih vrsta bijelih krvnih stanica (pomažu tijelu u borbi protiv infekcije) i otkrivanje biljega (proteina) koji ukazuju na oštećenje organa i opću upalu (Stegeman i sur., 2020). Najčešće pretrage koje se nalaze u protokolu za otkrivanje i praćenje bolesti COVID-19 jesu kompletna krvna slika s diferencijalnom razdiobom stanica bijelog reda (KKS, DKS), transaminaze, upalni parametri, D-dimeri, protrombinsko vrijeme, troponin, parametri bubrežne funkcije te status plinova u krvi (ABS) (NZZJZ dr. Andrija Štampar, 2020). U vrijednostima parametara krvne slike, limfocitopenija je prisutna kod 83,2%, trombocitopenija kod 36,2% i leukopenija kod 33,7% oboljelih. Većina pacijenata ima povišene vrijednosti CRP-a, te alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Promijenjene su vrijednosti kreatinin kinaze (CK) i D-dimera. Kod teških oblika najčešće se javljaju limfopenija i leukopenija, dok kod pacijenata s rizikom od smrtnog ishoda se javlja limfopenija s visokim vrijednostima D-dimera (Skitarelić i sur., 2020).



Tablica 1. Preporučeni laboratorijski testovi prema IFCC-u

(engl. *International federation of clinical chemistry*) (prilagođeno i preuzeto:<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1414/html>)

Parametar	Odstupanja kod odraslih pacijenata s nepovoljnim ishodom COVID-19	Potencijalni klinički značaj
KKS	povišene vrijednosti L povišene vrijednosti neutrofila snižene vrijednosti limfocita snižene vrijednosti trombocita	bakterijska (super)infekcija bakterijska (super)infekcija smanjen imunološki odgovor potrošna koagulopatija
albumin	snižene vrijednosti	poremećaj funkcije jetre
ALT AST	povišene vrijednosti	oštećenje jetre i/ili drugih organa
ukupni bilirubin	povišene vrijednosti	oštećenje jetre
kreatinin	povišene vrijednosti	oštećenje bubrega
troponin	povišene vrijednosti	oštećenje srca
D-dimeri PV	povišene vrijednosti	aktivacija koagulacije i/ ili potrošna koagulopatija
PCT	povišene vrijednosti	bakterijska (super)infekcija
CRP	povišene vrijednosti	teška virusna infekcija/sepsa
ferritin	povišene vrijednosti	visok stupanj upale
IL-6	povišene vrijednosti	sindrom citokinske oluje

### 2.3. PREVENCIJA I LIJEČENJE

Prevenција bolesti COVID-19 temelji se na općim mjerama i cijepljenju. Opće mjere uključuju primjenu u cjelokupnom stanovništvu a to su: ranu identifikacija i izolacija slučajeva, praćenje potencijalnih kontakata zaraženih, fizička distanca, primjena mjera samoizolacije, poboljšana higijena i redovito pranje ruku. Opće mjere uključuju i zatvaranje velikih prostora, usluga koje se provode u njima i objekata. Također, mjere uključuju primjenu digitalnog rada od kuće gdje god je to moguće.

Cijepljenje predstavlja najefikasniji način prevencije pandemije bolesti COVID-19. Iako postoje različite vrste cjepiva cilj im je isti, a to je pružanje zaštite protiv bolesti COVID-19. Zaštitu pružaju nastali memorijski T-limfociti kao i B-limfociti koji nastaju nakon nekoliko tjedana od infekcije ili cijepljenja.

Trenutno prevladavaju dvije glavne vrste COVID-19 cjepiva: mRNK i vektorska cjepiva. Prva sadrže uputu za produkciju virusnog proteina u obliku mRNK. Ulaskom u stanice mRNK potiče produkciju ciljnog proteina koji se zatim izražava na površini stanica gdje ga prepoznaju stanice imunskog sustava što potiče njihovu aktivaciju. Vektorska cjepiva sadrže modificirani virus (vektor) koji je različit od ciljanog virusa ali sadrži dio genetskog materijala ciljanog virusa koji će ulaskom u stanice omogućiti proizvodnju virusnog proteina koji predstavlja ciljani antigen. Puna djelotvornost i doziranje ovisi o pojedinom cjepivu (CDC, Atlanta 2021).

Liječenje bolesti COVID-19 je u osnovi suportivno i simptomatsko. Uobičajeno se primjenjuju principi održavanja hidratacije i prehrane te suzbijanje vrućice i kašlja. U hipoksičnih bolesnika se primjenjuje opskrba kisikom putem maske ili nosne kanile, dok u težim slučajevima, mehanička ventilacija, pa čak i ekstrakorporalna membranska ventilacija. Antibiotici i antifungici su potrebni ako se sumnja ili dokaže postojanje koinfekcije. (Dragičević, 2021).

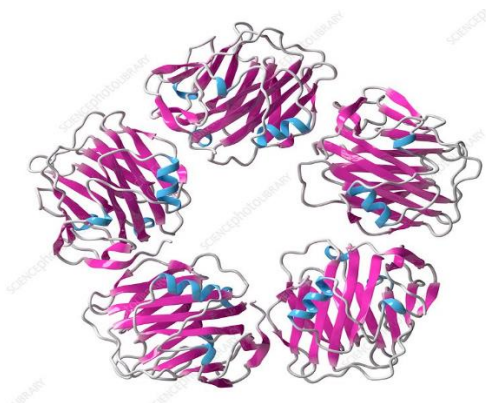
## 2.4. C-REAKTIVNI PROTEIN

C-reaktivni protein (CRP) je protein plazme koji proizvodi jetra i induciran raznim upalnim medijatorima poput interleukina 6 (IL-6). Naziv mu potječe iz otkrića u serumima pacijenata s pneumokoknom infekcijom u kojima reagira i stvara precipitat s pneumokoknim C polisaharidom. Iako je nespecifičan, ovaj protein akutne faze upale klinički se koristi kao biljeg za različita upalna stanja, a porast koncentracije CRP-a osjetljiv je pokazatelj akutne upale, infekcije i oštećenja tkiva. Referentna vrijednost je  $< 5\text{mg/L}$  (Gong i sur.,2020). CRP je jedan od najčešće korištenih biljega u rutinskoj laboratorijskoj praksi na svim razinama zdravstvene zaštite. U slučajevima COVID-19 bolesnika gotovo 100% oboljelih pri postavljanju dijagnoze ima povišenu koncentraciju CRP-a, a praćenje dinamike promjena koncentracija CRP-a koristan je prognostički pokazatelj težine bolesti i razvoja komplikacija.

### 2.4.1. Funkcija i struktura CRP-a

CRP je sastavljen od 5 polipeptidnih jedinica koji pripadaju porodici pentraksina (slika 2). Molekulska masa CRP-a je 15 kDa. CRP ima važnu ulogu u nastanku nespecifične imunosti. Nakon djelovanja štetnog čimbenika na organizam i početka upalnog odgovora, citokini, u prvom redu IL-6, potiču sintezu CRP-a u jetri. CRP zapravo ima ulogu „čistača“ jer na sebe veže fosfolipide koji se nalaze na bakterijama, gljivicama i parazitima. Poluživot CRP-a je 18-20 sati. Kod upalne reakcije unutar 6-12 sati koncentracija CRP-a raste, te doseže svoj maksimum unutar 35-50 sati. Nakon toga pada na vrijednosti unutar referentnog intervala tijekom nekoliko dana. Porast koncentracije CRP-a prati stanja poput infekcije, infarkta miokarda, tumorskog rasta i traume. CRP kao biljeg je osjetljiv ali nije dovoljno specifičan za upalni odgovor. CRP je prisutan u obliku nativnog pentamernog (pCRP) i monomernog (mCRP) izooblika. Najčešće u serumu prevladava pCRP, dok u aterosklerotskim lezijama je prisutan mCRP. Istraživanja

kažu da razgradnjom pCRP-a nastaje mCRP na membranama stanica u apoptozi (smrti stanice) i na trombocitima u aterosklerotskim plakovima (Dukić, 2017).



Slika 2. Pentamerska struktura CRP-a.

(preuzeto:<https://www.sciencephoto.com/media/f0192314/view>)

#### 2.4.2. Klinička primjena CRP-a

U kliničkoj primjeni CRP je koristan i osjetljiv biljeg upalnog procesa prouzročena bakterijama. U kombinaciji s PCT-om pomaže liječnicima u ranoj detekciji teške infekcije. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti CRP se koristi za isključivanje teških bakterijskih infekcija. Ako postoji sumnja na infekciju donjeg dijela respiracijskog sustava, od velike je koristi određivanje CRP-a za daljnju primjenu antibiotičke terapije. Kod oboljelih s koncentracijom CRP-a u serumu do 20 mg/L nije potrebna terapija antibioticima, a kod oboljelih s koncentracijom CRP-a u rasponu od 21-99 mg/L potrebna je detaljna obrada i praćenje stanja. U pacijenata s koncentracijom CRP-a >100 mg/L potrebna je terapija antibioticima (Dukić, 2017).

#### 2.4.3. Metode određivanja koncentracije CRP-a

U laboratoriju za analizu CRP-a koristi se uzorak seruma i plazme. Ako je uzorak pohranjen na 4°C, njegova stabilnost može trajati i do 60 dana. Koncentracija se najčešće određuje na automatskim analizatorima metodom direktne imunoturbidimetrije ili imunonefelometrije. Za preciznost metode zaslužni su afiniteti

antitijela, stupanj zamućenosti uzorka, funkcionalnost analizatora i ostali čimbenici (Dukić, 2017).

#### 2.4.4. CRP i COVID-19

Povišene vrijednosti CRP-a izolirano ili u kombinaciji s drugim parametrima mogu otkriti prvenstveno bakterijske, ali i virusne infekcije. Razine CRP-a mogu aktivirati komplement i pojačati fagocitozu, čime se uklanjaju patogeni mikroorganizmi koji napadaju tijelo. Vrijednosti CRP-a mogu se koristiti za ranu dijagnozu upale pluća, a pacijenti s teškom upalom pluća imali su visoke vrijednosti CRP-a. Važan je parametar za dijagnozu i procjenu teških plućnih zaraznih bolesti. Wangova je studija pokazala da su se razine CRP-a i veličina plućne lezije povećavali kako je bolest napredovala i time je potvrdio pozitivnu korelaciju CRP-a s lezijama pluća i težinom bolesti što CRP-u osigurava značaj u praćenju rane faze COVID-19 bolesti (Wang, 2020).

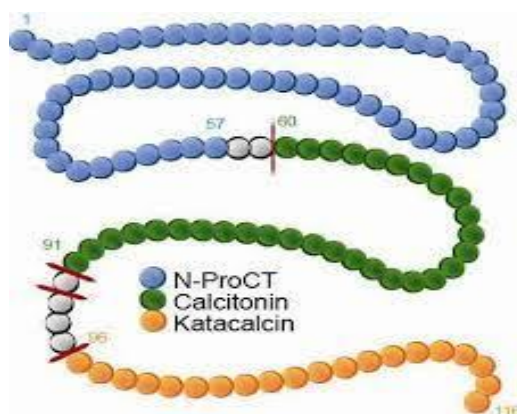
Primjena CRP-a u bolesti COVID-19 istaknuta je brojnim retrospektivnim studijama od koji se izdvaja iz Wuhana u Kini, gdje je većina bolesnika u grupi teže bolesnih pokazala znatno više razine CRP-a, u usporedbi s grupom bolesnika s blagim simptomima (57,9 mg/L vs 33,2 mg/L,  $p < 0,001$ ) (Qin i sur., 2020). Drugo retrospektivno istraživanje otkrilo je da je vjerojatnost napredovanja do ozbiljne bolesti COVID-19 povećana u bolesnika s razinom CRP-a  $> 41,8$  mg/L (Liu i sur., 2020). Obje studije ukazuju da su razine CRP-a snažni pokazatelji prisutnosti i ozbiljnosti infekcije bolesti COVID-19 (Wang, 2020).

## 2.5. PROKALCITONIN

Prokalcitonin (PCT) je glikoprotein bez hormonalne aktivnosti i preteča je kalcitonina. Razine PCT-a u serumu obično su niske ili se ne mogu detektirati. Razine PCT-a povećane su bakterijskim infekcijama, a relativno niske kod virusnih infekcija, pa se stoga mogu koristiti za razlikovanje bakterijskih i virusnih infekcija slično kao i CRP (Rodriguez i sur., 2018).

### 2.5.1. Funkcija i struktura PCT-a

Nakon njegove specifične razgradnje, u krv se izlučuje uglavnom hormonski aktivan kalcitonin, zbog čega je kod zdravih osoba razina PCT-a niska ili nemjerljiva. Sinteza PCT-a je kompleksna i započinje translacijom 141 aminokiselinskog peptida-preprokalcitonina. Specifičnom unutarstaničnom razgradnjom preprokalcitonina oslobađa se propeptid PCT-a (116 aminokiselina), a potom i hormonski aktivan 32 aminokiselinski peptid kalcitonin i drugi peptidi. Za razliku od kratkog poluživota kalcitonina od 10 minuta, PCT u serumu ima dugačak poluživot, otprilike 24 sata (Mikić, 2003).



Slika 3. Prikaz strukture i razgradnje prokalcitonina.

(preuzeto:<https://www.aacc.org/-/media/Files/Divisions/Pediatric-and-Maternal/>)

### 2.5.2. Klinička primjena PCT-a

Viša razina PCT-a u uzorku krvi ukazuje da ozbiljni bolesnici s COVID-19 mogu imati popratne bakterijske infekcije. U prisutnosti bakterijske infekcije, vrijednosti PCT-a se povećavaju, a stupanj porasta korelira s ozbiljnošću infekcije. Bolesnici s lokaliziranom infekcijom imaju manji porast PCT u usporedbi s onima s općom sepsom, teškom sepsom i septičkim šokom. Pad koncentracije obično odražava ozdravljenje. Referentna vrijednost PCT-a kod odrasle zdrave osobe je  $<0,05 \mu\text{g/L}$  dok je kod ostalih infekcija povišena (Samsudin i Vasikaran, 2017). Čimbenici koji mogu uzrokovati povišene vrijednosti PCT-a, osim bakterijske infekcije, uključuju nedavne velike operacije, teške traume, opekline i produljeni kardiogeni šok. Međutim, u odsutnosti infekcije, svi bi pacijenti trebali imati smanjenu razinu PCT-a (Carsin i sur., 1997).

### 2.5.3. PCT i COVID-19

U trenutnoj pandemiji možda jedan od najvećih rezultata svih istraživanja, je pojašnjavanje uloga PCT-a u predviđanju ozbiljnosti kliničkog stanja pacijenta s bolesti COVID-19. Općenito, normalne vrijednosti PCT-a kod COVID-19 pacijenata vjerojatno su posljedica viših razina interferona oslobođenih kod virusnih bolesti a koji normalno snižavaju vrijednosti PCT-a. S druge strane, porast vrijednosti PCT-a češće se bilježi kao upozorenje za razvoj težeg oblika bolesti. Najčešće je to posljedica bakterijske sekundarne infekcije s povišenim nalazima interleukina koji potiču proizvodnju PCT-a. Analiza Lippija u ožujku 2020. obuhvatila je četiri studije u kojima je pokazala da je povišena vrijednost PCT-a praćena 5 puta većim rizikom od razvoja teške bolesti COVID-19 (Savio, 2021).

## 2.6. USPOREDBA CRP-a i PCT-a

CRP je uobičajeni biljeg infekcije koji se najčešće proučava. To je protein akutne faze koji jetra sintetizira kao odgovor na IL-6. Njegova koncentracija u krvi počinje rasti 4 do 6 sati nakon upalnog podražaja, udvostručujući se svakih 8 sati, a vrhunac doseže u 36 do 50 sati, s poluvijekom života od 19 sati. CRP test je ekonomski povoljan, što njegovu dostupnost čini još većom, osobito u situacijama ograničenih financijskih sredstava. CRP vrijednosti su povišene u bolesnika s upalom pluća i stoga je koristan pri razlikovanju bolesnika s upalom pluća od pogoršanja kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP) i zatajenja srca. Pad vrijednosti CRP-a povezan je s oporavkom i boljom prognozom u bolesnika s ozbiljnom infekcijom. U sustavu primarne zdravstvene zaštite, upotreba ispitivanja CRP-a za usmjeravanje antibiotske terapije smanjuje njihovu stopu propisivanja za infekcije donjih dišnih putova bez ugrožavanja ishoda pacijenta.

Hoće li PCT biti bolji pokazatelj od CRP-a, ovisit će o nekoliko čimbenika. Potencijalne prednosti PCT-a u odnosu na CRP uključuju brži porast i ranije dosizanje vršnih vrijednosti (24 sata nakon infekcije) i brži pad nakon smanjivanja infekcije. Postoje različita tumačenja prednosti PCT-a nad CRP-om. Neke studije pokazuju da je PCT osjetljiviji i specifičniji od CRP-a za dijagnozu ili prognozu sepse, dok druge nisu ukazale na prednost PCT-a u odnosu na CRP. Predloženo je da PCT ima superiorniji značaj u usporedbi s CRP-om u predviđanju bakterijemije u bolesnika s upalom pluća. Slično tome, studija slučaja i kontrole bolesnika s pozitivnom i negativnom bakterijskom kulturom pokazala je da je granična PCT vrijednost korisniji parametar od povišenih vrijednosti CRP za predviđanje bakterijemije. Nasuprot tome, utvrđeno je da je CRP bolji prediktor odgovora na liječenje kod pogoršanja KOPB-a. U opservacijskoj studiji potkrepljenoj snažnom korelacijom, oba parametra neovisno su razlikovali upalu pluća od akutnih pogoršanja astme ili KOPB. Vrijednosti CRP-a > 48 mg/L ukazuju na bolesnike s upalom pluća s osjetljivošću i specifičnošću od 91%, odnosno 93%. Stoga CRP može biti koristan za usmjeravanje antibiotske terapije u hospitaliziranih bolesnika s infekcijama donjih dišnih putova (Samsudin i Vasikaran, 2017).



Kod bolesti COVID-19 utvrđeno je da je CRP, kao biljeg upale, značajno povećan u početnim fazama infekcije za ozbiljne bolesnike s bolesti COVID-19 i to prije naznaka kritičnih nalaza CT-a. Važno je da je CRP povezan s razvojem bolesti i rani je prediktor za kritične bolesnike oboljele od COVID-19 (Tan i sur.,2020).

U slučajevima bolesnika s bolesti COVID-19, teži slučajevi pokazali su izraženiji porast PCT-a u usporedbi s blagim slučajevima. Blagi porast (mnogo manji od 0,5 µg/ml) razine PCT-a važan je pokazatelj za razlikovanje SARS-CoV-2 pozitivnih i SARS-CoV-2 negativnih bolesnika. Povećane vrijednosti PCT-a povezane su s gotovo pet puta većim rizikom od teške infekcije SARS-CoV-2. Vrijednost PCT-a ostaje unutar referentnih raspona u bolesnika s nekompliciranom infekcijom SARS-CoV-2, a svako značajno povećanje odražava bakterijsku infekciju i razvoj teškog oblika bolesti i složeniju kliničku sliku (Lippi i Plebani, 2020).

## 2.7. SESTRINSKA SKRB u ARDS-u COVID-19 BOLESNIKA

Ono što je važno za sve zdravstvene djelatnike, pa tako i medicinske sestre/tehničare je poznavanje lokalnih i nacionalnih smjernica za upravljanje u kriznim situacijama, sprečavanje i kontrolu infekcija i ostalih odgovarajućih smjernica i preporuka. Osobito je važno razumjeti rizike od infekcije novim koronavirusom, vremenu inkubacije, putevima širenja, zaraznosti i težini infekcije, trendovima kretanja infekcije kako kod nas tako i u svijetu.

Prije svega, u novonastaloj situaciji pandemije potrebno je savladati i znati pravilno primijeniti osobnu zaštitnu opremu, standardne operativne postupke i procedure koji su specifični za bolest COVID-19 kako bi se mogla provesti sestrinska skrb u svim kategorijama oboljelih.

Posebna pažnja posvećena je teško bolesnim pacijentima sa sindromom akutno respiracijskog distresa (ARDS), stanja, koje je životno opasno. To stanje karakterizirano je slabom oksigenacijom, plućnim infiltratima i naglom egzacerbacijom. Na staničnoj razini, poremećaj je povezan s ozljedom kapilarnog endotela i difuznim oštećenjem alveola. ARDS je definiran kao akutni poremećaj kojeg karakteriziraju bilateralni plućni infiltrati i teška progresivna hipoksemija. Dijagnosticira ga se najčešće ABS-om ( $paO_2$  i  $FiO_2$ ). Simptomi koji prethode ARDS-u su kratak dah, tahipneja, cijanoza kože ili noktiju, tahikardija. Jednom kada pacijent razvije ARDS, mogu oboljeti i od plućne hipertenzije. Također, stanje prati visoka stopa smrtnosti. Dodatni čimbenici rizika mogu biti upale pluća, sepse, traume, utapanje, predoziranje lijekovima, pankreatitis. Kod COVID-19 oboljelih pacijenata upala pluća je glavni uzrok ARDS-a. U čestim slučajevima pacijentima s ARDS-om potrebna je mehanička ventilacija, a dugotrajna imobilizacija dovodi do dekubitusa, duboke venske tromboze, gubitka tjelesne težine, te zatajenja nekih organa. Mnogi bolesnici ostaju hospitalizirani mjesecima, te oni koji prežive suočavaju se s ozbiljnim izazovima zbog gubitka tjelesne mase i kognitivnih promjena koje su nastupile zbog hipoksemije (Diamond i sur., 2021).

### 2.7.1. Sestrinski problemi i intervencije medicinske sestre

Velika većina sestrinskih problema opisana je u kratkom proceduralnom priručniku za osoblje izvan JIL-a koji je napisan je u suradnji Saveza medicinskih sestara intenzivne skrbi Velike Britanije i Britanskog udruženja medicinskih sestara intenzivne skrbi. Priručnik je namijenjen medicinskim sestrama koje ne rade u jedinicama intenzivnog liječenja, a koje su zbog potreba uslijed pandemije koronavirusa i incidencije bolesti COVID 19 raspoređene u jedinice intenzivnog liječenja. Priručnik na jednostavan način olakšava proces prilagodbe i pruža potporu sestrama u bržem savladavanju osnova intenzivne medicine (Friganović, 2020).

Najčešći problemi s kojima se sestra susreće u zbrinjavanju oboljelih od bolesti COVID-19 ležećih pacijenata povezani su uz neučinkovito disanje i neučinkovitu izmjenu plinova, te smanjenu prohodnost dišnih putova. Također valja spomenuti i provođenje SMBS (smanjena mogućnost brige o sebi), eliminaciju, kupanje, hranjenje, odijevanje i dotjerivanje. Kod svih odraslih pacijenata u intenzivnoj skrbi važno je razlikovati dekubitus i oštećenja izazvana vlažnim uvjetima, te prepoznati rizike koji doprinose nastanku. Medicinska sestra mora znati kako uzimati uzorke iz arterijskog i venskog katetera, prepoznati sve alarme uređaja koji se koriste u praćenju stanja pacijenata, uočiti moguće rizike za nastanak nove infekcije. Isto tako, pratiti unos i izlučivanje tekućine, pratiti i davati procjenu sigurnosti sedacije i eventualno pojavljivanje anksioznosti pacijenta.

Intervencije medicinske sestre sastoje se od planiranja pravilne prehrane za pacijenta, poboljšanje oksigenacije pomoću mehaničke ventilacije, održavanje prohodnosti dišnog puta, prevencije komplikacija dugotrajnog ležanja, prevencije anksioznosti i stresa kod pacijenta, praćenje unosa i eliminacije tekućine, praćenje vitalnih parametara i općeg stanja pacijenta, primjena ordinirane antibiotske i ostale terapije, opažanje i prijavljivanje liječniku svih novonastalih promjena (hipotenzija, hipoksija, smanjena eliminacija urina, febrilitet), postavljanje pacijenta u odgovarajući pronacijski položaj (Diamond i sur., 2021).

Medicinska sestra ima važnu ulogu u procjeni pacijenta s upalom pluća kod bolesti COVID-19. Potrebno je promatrati zdravstveno stanje pacijenta i mjeriti vitalne funkcije. Pogoršanje stanja pacijenata se razvija u kratkom periodu, pa je

medicinska sestra ta koja će ga najprije i primijetiti zbog čestog boravka uz pacijenta. Stoga, važno je znati simptome koji upućuju na razvoj ARDS kako bi se smanjilo vremenski interval hipoksemije, te se pacijentu pravovremeno pristupilo s terapijskim i medicinsko-tehničkim postupcima.

## 2.8. CILJ RADA

Cilj ovog završnog rada bio je :

- prikazati značaj određivanja vrijednosti CRP-a i PCT-a u različitim fazama bolesti oboljelih od COVID-19 koje su mjerene pri Odjelu za medicinsko biokemijsku djelatnost Opće bolnice Pula.
- prikazati dinamiku promjena mjerenih vrijednosti CRP-a i PCT-a

## 2.9. MATERIJALI I METODE

Po svom ustroju, ovaj završni rad predstavlja retrospektivno istraživanje. Analizirani su prikupljeni podaci u Odjelu za medicinsko biokemijsku djelatnost Opće bolnice Pula.

### 2.9.1. Ispitanici

U ispitivanju su obrađeni podatci 20 pacijenta, 13 muškaraca i 7 žena oboljelih od bolesti COVID-19 koji su liječeni tijekom pandemije (od travnja 2020. do travnja 2021. godine) pri Odjelu za infektivne bolesti OB Pula, a kojima je tijekom liječenja zahtijevano određivanje CRP-a i PCT-a. Pacijenti su nasumice odabrani prema postojećim anamnestičkim i laboratorijskim podacima.

### 2.9.2. Metode

Koncentracija CRP-a i PCT-a određena je u uzorcima seruma. CRP je određen imunoturbidimetrijskom metodom na analitičkom sustavu CobasPro (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). PCT je određen kemiluminiscentnom metodom na analizatoru Alinity (Abbott, USA). Vrijednosti upalnih parametara

poslužile su s ostalim laboratorijskim i anamnestičkim podacima pri kategorizaciji bolesnika u 4 skupine: blaga ili asimptomatska bolest COVID-19 (grupa 1); srednje teška stabilna bolest COVID-19 (grupa 2), teška nestabilna, ali nekritična bolest COVID-19 (grupa 3) i teška kritična bolest COVID-19 sa smrtnim ishodom (grupa 4). Dinamika vrijednosti CRP-a i PCT-a prikazane su u tri razine : pri prijemu pacijenata u bolnicu (oznaka 1), sredinom bolničkog liječenja (oznaka 2) i na kraju liječenja (oznaka 3).

### 2.9.3. Statistička obrada rezultata

U obradi rezultata korišten je MedCalc R statistički program (MedCalc 9.3.3.0. Frank, Schoonjans, Mariakerke, Belgija) i programska verzija Excel 2016 (Microsoft Office professional Plus 2016). Dobiveni rezultati prikazani su srednjom vrijednosti.

## 2.10. REZULTATI

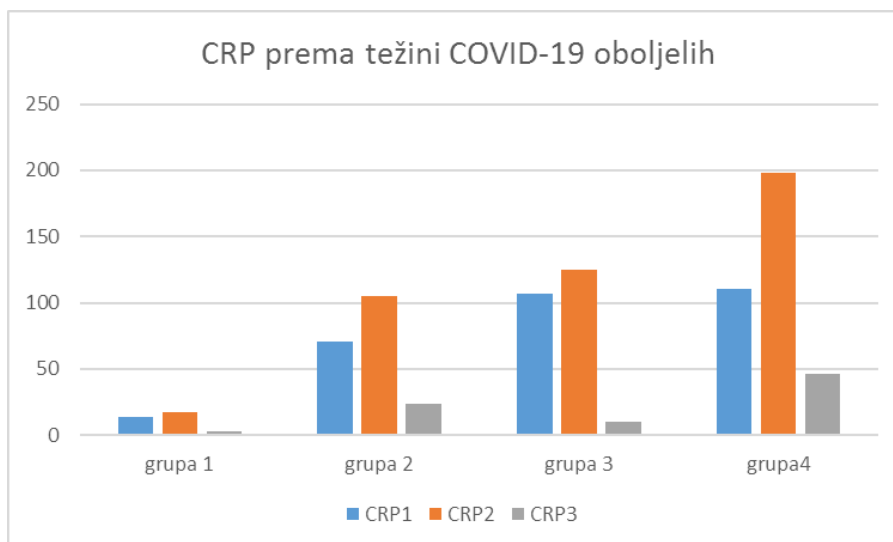
Na Odjelu za medicinsko biokemijsku djelatnost Opće bolnica Pula, a prema zahtjevima JIL-a i COVID odjela, od početka pandemije uzrokovane SARS-CoV 2 virusom, određivani su svi relevantni laboratorijski parametri potrebni za redovno praćenje zdravstvenog stanja oboljelih od bolesti COVID-19. Klasična laboratorijska obrada uključivala je određivanje kompletne krvne slike s diferencijalnom razdiobom, biokemijskih parametara u koje spada određivanje CRP-a i PCT-a, određivanje ABS-a i elektrolita, feritina. Prema dobivenim vrijednostima CRP-a i PCT-a, odabrani su pacijenti koji u potpunosti mogu karakterizirati 4 stadija težine bolesti COVID-19. Među njima je 13 muškaraca (median dobi 71 godina) i 7 žena (median dobi 68.) Brojčana raspodjela prema težini simptoma prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Raspodjela ispitanika po dobi i težini simptoma

Skupina	M (n=13)	Ž (n=7)
blaga ili asimptomatska (grupa 1)	median dobi 62 god (n=3)	median dobi 55 (n=1)
srednje teška (grupa 2)	median dobi 76 god (n=2)	median dobi 65 (n=3)
teška (grupa 3)	median dobi 78 god (n=4)	median dobi 75 god (n=3)
teška/kritična/smrtni ishod (grupa 4)	median dobi 63 god (n=3)	median dobi 77 god (n=2)

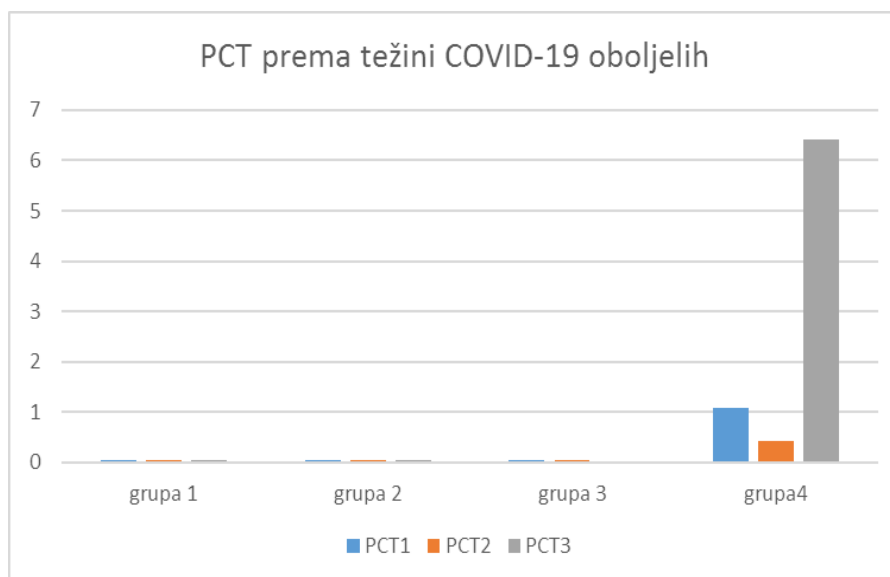
Srednje vrijednosti CRP-a, kao proteina akutne faze čija je sinteza ovisna u lučenju upalnih medijatora, a serumska koncentracija proporcionalna jačini upalnog odgovora prikazane su slikom 4, dok su srednje vrijednosti PCT-a prikazane slikom 5. Referentne vrijednosti za upotrijebljenu metodu određivanja CRP iznosile su 5 mg/L dok su za PCT < 0,07 µg/L. Dinamika kretanja vrijednosti CRP-a tijekom

liječenja prikazana je primjerom jednog od pacijenata iz grupe 2, na slici 6. Vrlo slične vrijednosti porasta i pada vrijednosti CRP-a imala je većina pacijenata iz grupe 2 i grupe 3, koji su liječeni od COVID-19 bolesti.



Slika 4. Srednje vrijednosti CRP-a prema težini oboljelih COVID-19 pacijenata.

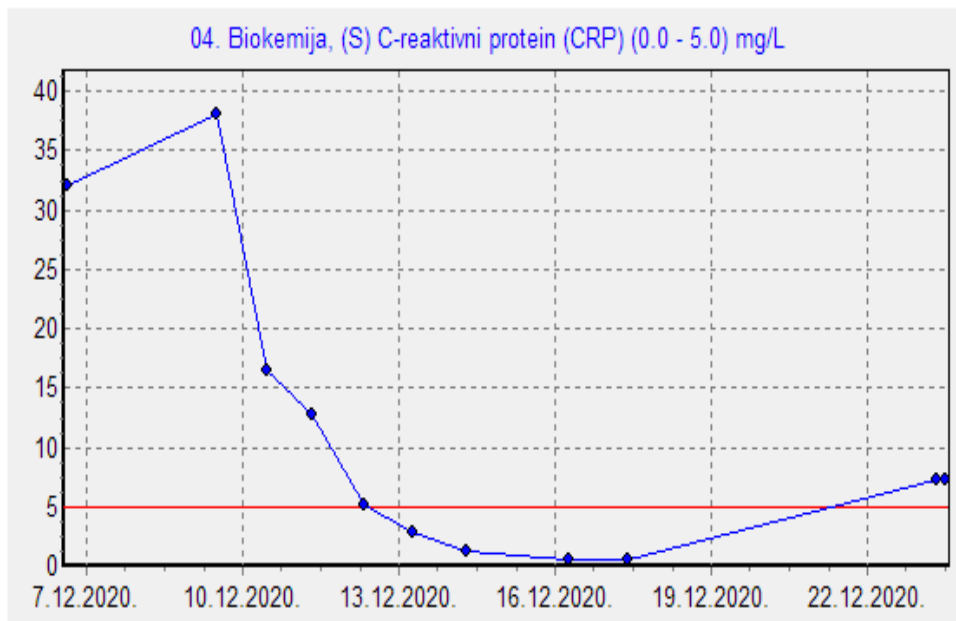
Izvor:autor



Slika 5. Srednje vrijednosti PCT-a prema težini oboljelih COVID-19 pacijenata.

Izvor:autor





Slika 6. Laboratorijski prikaz praćenja dinamike CRP-a.

(primjer pacijenta iz grupe 2, izvor: LIS OB Pula)

## 2.11. RASPRAVA

Za vrijeme trajanja epidemije u medicinsko biokemijskom laboratoriju OB Pula, postoji zabilješka o zaprimanju 5458 uzoraka za pacijente koji su liječeni na COVID-19 odjelima. Najčešća klinička očitovanja COVID-19 oboljenja odražavala su se i na brojne laboratorijske nalaze. Značajne promjene bile su vidljive u promijenjenom acidobaznu statusu, brzoi dinamici promjena upalnih biljega, koagulacijskih parametara, hematoloških parametara. No, zbog svoje nedovoljne specifičnosti ni jedna od navedenih pretraga se ne koristi za postavljanje dijagnoze bolesti COVID-19, već im je glavna uloga u procjeni težine bolesti, praćenju tijeka liječenja i učinku liječenja.

Od cjelokupnog broja oboljelih, istraživanjem ovog završnog rada, obuhvaćeno je 20 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti za koje nam je u potpunosti bila dostupna medicinska dokumentacija i koji je dinamikom promjena laboratorijskih pretraga bilo moguće svrstati u klinički jasno definirane 4 skupine težine oboljenja i koji su na liječenju proveli ujednačeni broj dana ( $39 \pm 7$  dana). To su: blaga ili asimptomatska skupina (grupa 1), srednje teška (grupa 2), teška (grupa 3) i skupina s teškim/kritičnima/smrtnim ishodom (grupa 4). što je prikazano tablicom 2. U istoj tablici prikazan je medijan dobi pacijenata. Kod muškaraca, medijan dobi se kreće od 62 do 78 godina, dok se kod žena kreće od 55 do 77 godina. Osvrtom na medijane dobi proizlazi da se je starosna dob značajan čimbenik ozbiljnosti COVID-19 bolesti i u muškaraca i u žena što je prepoznato kao jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika u svim epidemiološkim izvještajima bolesti COVID-19. Nešto drugačiju korelaciju pokazuje medijan dobi za muškarce koji su imali smrtni ishod bolesti, a koji je niži od treće grupe koju karakterizira teška ali izlječiva COVID-19 bolest. U tim slučajevima su, vrlo vjerojatno, dodatni doprinos ozbiljnosti oboljenja dali ostali zabilježeni rizični čimbenici poput pretilosti, dijabetesa, srčanih bolesti.

Biljezi upale samo su dio laboratorijske dijagnostike koja prati problematiku COVID-19 bolesti a koja pokazuje negativne učinke na više organskih sustava. Slika 4. pokazuje srednje vrijednosti CRP-a prema težini oboljelih COVID-19 pacijenata svrstane po skupinama. CRP1 označava vrijednosti prilikom prijema na liječenje u bolnicu, CRP2 vrijednosti sredinom liječenja, dok CRP3 označava vrijednosti

prilikom ozdravljenja pacijenta ili otpusta iz bolnice. Prikazani rezultati pokazuju da su početne vrijednosti CRP-a u grupi s odsutnošću simptoma ili blagim simptomima (grupa 1) najniže u odnosu na sve ostale grupe. Vrijednosti se kreću se od 14 mg/L pri prijemu, blagog porasta od 17 mg/L sredinom liječenja, do potpune normalizacije vrijednosti od 3 mg/L pri otpustu iz bolnice. Komplikacijom bolesti, a to su oboljeli prikazani u grupama 2 i 3, rastu i vrijednosti CRP-a. Za te dvije grupe karakterističan je sličan trend rasta i pada vrijednosti. Za razliku od te dvije grupe, u grupi 4 (teška/kritična/smrtni ishod) razine CRP-a su u značajnom porastu sve do 200 mg/L i više što ukazuje na višeorgansko širenje bolesti. Iako su ovom studijom zabilježene vrijednosti do 200 mg/L potrebno je napomenuti da laboratorijski nalazi bilježe i vrijednosti više od 400 mg/L.

Dobiveni podatci u potpunosti koreliraju s Qinovom studijom 2020.godine kojom je uključivanjem različitih retrospektivnih studija zaključeno da većina pacijenata u grupi teže bolesnih pacijenata pokazuje znatno više razine CRP-a, u usporedbi s grupom pacijenata s blagim simptomima. Isto tako, istraživanjem je potvrđeno da na početku bolesti CRP raste opisanom dinamikom, doseže svoj maksimum te prilikom ozdravljenja pada na normalne referentne vrijednosti ili prihvatljive za nastavak liječenja kod kuće. Takvu dinamiku opisuje i istraživanje Dukića, 2017. godine koje kaže „kod upalne reakcije unutar 6-12 sati koncentracija CRP-a raste, te doseže svoj maksimum unutar 35-50 sati. Nakon toga pada na vrijednosti unutar referentnog intervala tijekom nekoliko dana“. Kako izgleda dinamika laboratorijskog praćenja CRP-a prikazano je primjerom jednog pacijenta (slika 6) koja pokazuje grafički prikaz preuzet iz laboratorijskog informatičkog sustava OB Pula.

Podjednaka podjela po grupama i mjerenjima učinjena je i za vrijednosti PCT-a što je prikazano slikom 5. PCT1 označava vrijednosti uzorka iz seruma prilikom prijema u bolnicu, PCT2 tijekom liječenja, dok PCT3 označava pogoršanje kliničke slike kod pacijenta oboljelog od bolesti COVID-19. Za razliku od CRP-a koji svoju dinamiku promjena pokazuje u svim grupama, PCT se u prve 3 grupe (blaga/asimptomatska, srednje teška i teška grupa) ne detektira ili pokazuje vrlo niske vrijednosti. Potvrdu komplikacija bolesti COVID-19 u grupi 4 (teška/kritična/smrtni ishod) kritično oboljelih pacijenata pokazuju povišene vrijednosti PCT-a. Te povišene vrijednosti ukazuju na prisutnost bakterijske koinfekcije. Vrijednosti PCT-a određene prilikom pogoršanja kliničke slike ukazuju na pojavnost septičnog stanja. Takva stanja

opisuju u svojim radovima Samsudin i Vasikaran koji smatraju da viša serumska koncentracija PCT-a ukazuje na to da bolesnici s težim oblicima bolesti COVID-19 mogu imati popratne bakterijske infekcije. U prisutnosti bakterijske infekcije, vrijednosti PCT-a se povećavaju, a stupanj porasta korelira s ozbiljnošću infekcije. Pacijenti u grupi 4 imaju nekoliko puta veće vrijednosti PCT-a u serumu od pacijenata u ostale tri grupe. Analiza Lippija u ožujku 2020. obuhvatila je četiri studije u kojima je pokazala da je povišena vrijednost PCT-a praćena 5 puta većim rizikom od razvoja teške COVID-19 bolesti.

Dok CRP u relativno kratkom roku ukazuje na pojavu upalnog stanja (čak i blagog), PCT kod blagih i srednje teških oboljenja ima niske vrijednosti, dok se kod kritične slike pacijenta naglo povećava, te ukazuje na ozbiljnost kliničkog stanja oboljelih. Upravo je značaj određivanja PCT-a u diferencijalnoj dijagnostici bakterijske sepse od ključne važnosti za što raniji početak antibiotskog liječenja i time ublažavanja i liječenja bolesti.

Najveća mana CRP-a u sepsi jest nedostatak specifičnosti. Povećanje koncentracije CRP-a može upozoravati na upalu i/ili tkivno oštećenje bilo kojeg izvora, kao što su bakterijske ili virusne infekcije, razne upalne reakcije, nekroze, traume ili maligni procesi. Poslijeoperacijska koncentracija CRP-a može se preklopiti sa sepsom osobito u početnoj fazi kada je rano prepoznavanje sepse od velikog značenja. Zbog njegove dostupnosti i prilično jednostavne interpretacije rezultata mjerenja, CRP je još uvijek najčešće korišten biljeg infekcije/upale bolesnika smještenih u bolnicama uključujući i one s visokim rizikom za razvoj sepse. (Liu, F. i sur 2020).

### 3. ZAKLJUČAK

Dok CRP u relativno kratkom roku ukazuje na pojavu upalnog stanja (čak i blagog), PCT kod blagih i srednje teških oboljenja ima niske vrijednosti, dok se kod kritične slike pacijenta naglo povećava, te ukazuje na ozbiljnost kliničkog stanja oboljelih. Upravo je značaj određivanja PCT u diferencijalnoj dijagnostici bakterijske sepse od ključne važnosti za što raniji početak antibiotskog liječenja i time ublažavanja i liječenja bolesti.

Najveća mana primjene CRP-a jest nedostatak njegove specifičnosti. Povećanje koncentracije CRP-a može upozoravati na upalu i/ili tkivno oštećenje bilo kojeg izvora, kao što su bakterijske ili virusne infekcije, razne upalne reakcije, nekroze, traume ili maligni procesi. Međutim, zbog njegove dostupnosti i prilično jednostavne interpretacije rezultata mjerenja, CRP je još uvijek najčešće korišten biljeg infekcije/upale bolesnika uključujući i one s visokim rizikom za razvoj sepse.

Ova studija potvrđuje kazuje da PCT može biti pokazatelj ozbiljnosti bolesti i može pridonijeti određivanju težine pacijenata s bolesti COVID-19 i da su pri tome od izuzetne važnosti redovna, serijska mjerenja kako CRP-a tako i PCT –a. Upravo praćenje dinamike promjena vrijednosti navedenih parametara može biti korisno u predviđanju prognoze.

#### 4. LITERATURA

1. Abuelgasim, E. i sur (2020) COVID – 19: Unique public health issues facing Black, Asian and minority ethnic communities. *Current Problem in Cardiology*. [Online] 45 (8) str. 662-665. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207142/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021].
2. Carsin, H. i sur (1997) Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*. [Online] 23 (3) str.218-224. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9232281/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
3. Cascella, M. i sur (2021) Features, Evaluation and Treatment of Coronavirus. *StatPearls*. [Online] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Understanding How COVID-19 Vaccines Work. [Online] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/>
5. Chung, Y.S. i sur (2021) Validation of real-time RT-PCR for detection of SARS-CoV-2 in the early stages of the COVID-19 outbreak in the Republic of Korea. *Scientific Reports*. [Online] 11. str.426. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94196-3>. [Pristupljeno: 1. kolovoza 2021]
6. Diamond, M. i sur (2021) Acute Respiratory Distress Syndrome (Nursing). *StatPearls*. [Online] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>. [Pristupljeno: 30. srpnja 2021]
7. Dragičević Ž., (2021). Godina dana COVID-19 epidemije. [Online] Dostupno na: <https://repozitorij.mefst.unist.hr/islandora/object/mefst%3A1194> [Pristupljeno: 30. srpnja 2021]
8. Friganović A. Proceduralni priručnik za medicinske sestre raspoređene u jedinice intenzivnog liječenja. *Plavi Fokus*, 2020.br.1, str.45-62

9. Garibyan, L. i Avashia, N. (2013) Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *Journal of Investigative Dermatology*. [Online] 133 (3) str.6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102308/>. [Pristupljeno: 1.kolovoza 2021]
10. Gong, J. i sur (2020) Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with Covid-19 Pneumonia. *Medrxiv*. [Online] Dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20025643v1>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
11. Huang, I. i sur (2020) C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Disv*. [Online] 14. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336828/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
12. Kobayashi, T. i sur (2020) Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Med*. [Online] 9(2) str.580. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098019/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
13. Lippi, G. i Plebani, M. (2020) Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019. *Clinica Chimica Acta*. [Online] 505. str.190-191. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094472/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
14. Liu, F. i sur (2020) Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. [Online] 127 str.104370. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194648/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
15. Mikić, D. (2003) Procalcitonin- novi marker i medijator sistemske inflamatorne reakcije domaćina na infekciju. *Vojnosanitetski pregled*. [Online] 60 (5) str.597-604. Dostupno na: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0042-84500305597M#.YQQxRI4zZPa>. [Pristupljeno: 30. srpnja 2021]
16. Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar (2020). Koronavirusna bolest 2019: sažetak publikacija. [Online] Dostupno na:

- [https://www.stampar.hr/sites/default/files/Aktualno/novosti/covid\\_19\\_sazetak\\_2020\\_03\\_30.pdf](https://www.stampar.hr/sites/default/files/Aktualno/novosti/covid_19_sazetak_2020_03_30.pdf). [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
17. Nicastri, E. i sur (2020) National Institute for the Infectious Diseases „L.Spallanzani“, IRCCS. *Infectious Disease Reports*. [Online] 12 (1). str.8543. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097833/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  18. Pavliša, G. i sur (2020) Covid-19 i pneumonija. *Medicus*. [Online] 29 (2) str. 179-184. Dostupno na: [file:///C:/Users/Asus/Downloads/179\\_184\\_Pavlisha\\_COVID\\_19\\_pneumonia\\_1.pdf](file:///C:/Users/Asus/Downloads/179_184_Pavlisha_COVID_19_pneumonia_1.pdf). [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  19. Qin, C. i sur (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. [Online] 71 (15) str.762-768. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161940/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  20. Rashedi, J. i sur (2020) Risk factors for COVID-19. *Infez Med*. [Online] 28 str.469-74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257620/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  21. Rodriguez, A. i sur (2018) Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin concentration in critically ill patients with influenza infection. *Medicina Intensiva*. [Online] 42 (7) str. 399-408. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433841/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  22. Samsudin, I. i Vasikaran, S.D. (2017) Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *The Clinical Biochemist Reviews*. [Online] 38 (2) str. 59-68. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759088/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
  23. Savio, R.D. (2021) Procalcitonin (in COVID-19): The Incessant Quest. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 25 (1) str.1-2. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874277/>. [Pristupljeno:30. srpnja 2021]
  24. Sharma, A. i sur (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents*. [Online] 56 str.106054. Dostupno na:



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286265/>. [Pristupljeno:30. srpnja 2021]
25. Skitarelić, N. i sur. (2020) Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Medica Jadertina*. [Online] 50 (1) str. 5-8. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/236685>. [Pristupljeno:30. srpnja 2021]
26. Stegeman, I. i sur (2020) Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Online] Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013787/full>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
27. Tan, C. i sur (2020) C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*. [Online] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262341/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
28. Thirumalaisamy, P.V. i Meyer, C.G. (2020) Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. [Online] 95. str.304-307. Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194601/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
29. Vlada Republike Hrvatske. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2021 [citirano 9. srpnja 2021.]. [Online] Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
30. Vince, A. (2020) COVID-19, pet mjeseci kasnije. *Liječnički vjesnik*. [Online] 142. str.55–63. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/238504>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
31. Wang, L. (2020) C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medicine et Maladies Infectieuses*. [Online] 50 (4) str.332-334. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146693/>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]
32. Weston, S. i Frieman, M.B. (2020) COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere*. [Online] 5. str.203-20. Dostupno na: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSphere.00203-20>. [Pristupljeno: 27. srpnja 2021]

33. Wersinga, W.J. i sur (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. [Online] 324. str.782-93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>. [Pristupljeno: 5.kolovoza 2021]
34. Worldometer [Internet]. Dover, Delaware: Worldometers; 2021. Coronavirus incubation period. [Online] Dostupno na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period>. [Pristupljeno: 5.kolovoza 2021]
35. Wynants, L. i sur (2020) Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. [Online] 369. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222643/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
36. Zhu, N. i sur (2020) A Novel Coronavirus from Patinets with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 382 (8) str.727-733. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]
37. Zhou, F. i sur (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China. *Lancet*. [Online] 395 (10229) str.1054-1062. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>. [Pristupljeno: 22. srpnja 2021]

## 5. POPIS SLIKA

Slika 1. Shematski prikaz strukture SARS-CoV-2. (preuzeto: <a href="https://www.abmgood.com/Coronavirus-SARS-CoV-2-Basics">https://www.abmgood.com/Coronavirus-SARS-CoV-2-Basics</a> ).....	3
Slika 2. Pentamerska struktura CRP-a. (preuzeto: <a href="https://www.sciencephoto.com/media/f0192314/view">https://www.sciencephoto.com/media/f0192314/view</a> ) .....	13
Slika 3. Prikaz strukture i razgradnje prokalcitonina. (preuzeto: <a href="https://www.aacc.org/-/media/Files/Divisions/Pediatric-and-Maternal/">https://www.aacc.org/-/media/Files/Divisions/Pediatric-and-Maternal/</a> )	15
Slika 4. Srednje vrijednosti CRP-a prema težini oboljelih COVID-19 pacijenata. Izvor:autor .....	25
Slika 5. Srednje vrijednosti PCT-a prema težini oboljelih COVID-19 pacijenata. Izvor:autor .....	25
Slika 6. Laboratorijski prikaz praćenja dinamike CRP-a. (primjer pacijenta iz grupe 2, izvor: LIS OB Pula) .....	26

## 6. POPIS TABLICA

Tablica 1. Preporučeni laboratorijski testovi prema IFCC-u (engl. International federation of clinical chemistry) .....	10
Tablica 2. Raspodjela ispitanika po dobi i težini simptoma.....	24

## 7. SAŽETAK

Uloga laboratorijske dijagnostike je ključna u suzbijanju i praćenju bolesti COVID-19 upotrebom već dobro poznatih laboratorijskih parametara kao vrlo važnih u praćenju liječenja pacijenata, osobito za rano prepoznavanje komplikacija bolesti COVID-19.

Tu je potrebno posebno navesti upalne parametre koji su ključni u praćenju razvoja bolesti poput CRP-a, feritina i PCT-a. CRP je osjetljiv sistemski pokazatelj akutne upale, infekcije i oštećenja tkiva. Serumska koncentracija proporcionalna je jačini upalnog odgovora, pa praćenje porasta tijekom razvoja bolesti predstavlja značajan pokazatelj težine bolesti i razvoja komplikacija.

Prokalcitonin ima ulogu u razlikovanju bakterijskih od virusnih uzročnika infekcije jer je u virusnim infekcijama suprimirano otpuštanje prokalcitonina i vrijednosti su mu ispod graničnih. U teškom obliku bolesti COVID-19, zbog lošeg općeg stanja, vrijednosti su mu povišene i koristi se prvenstveno za isključivanje bakterijske koinfekcije.

Zabilježeno je da su rutinski biokemijski i hematološki testovi korisni u stratifikaciji i prognozi pacijenata s dijagnosticiranom koronavirusnom bolešću (COVID-19), u korelaciji s lošim ishodima kao što su potreba za mehaničkom ventilacijom ili intenzivnom njegom, napredovanje do višesustavnih organa neuspjeh i/ili smrt. Iako su ovi testovi već dobro uspostavljeni u većini kliničkih laboratorija, još uvijek postoji rasprava o njihovoj kliničkoj vrijednosti u liječenju COVID-19, kao i o vrijednosti ocjena kliničkog rizika u predviđanju bolesti COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19, prokalcitonin, C-reaktivni protein, ARDS

## 8. SUMMARY

The role of laboratory diagnostics is crucial in the control and monitoring of COVID-19 disease using already well-known laboratory parameters as very important in monitoring the treatment of patients, especially for early detection of complications of COVID-19 disease.

Here it is necessary to specify the inflammatory parameters that are crucial in monitoring the development of diseases such as CRP, ferritin and PCT. CRP is a sensitive systemic indicator of acute inflammation, infection, and tissue damage. Serum concentration is proportional to the strength of the inflammatory response, so monitoring the increase during disease development is a significant indicator of disease severity and the development of complications.

Procalcitonin has a role in distinguishing bacterial from viral causes of infection because in viral infections the release of procalcitonin is suppressed and its values are below the limit. In the severe form of the disease COVID-19, due to its poor general condition, its values are elevated and it is used primarily to exclude bacterial coinfection.

Routine biochemical and hematological tests have been reported to be useful in stratification and prognosis of patients diagnosed with coronavirus disease (COVID-19), correlated with poor outcomes such as the need for mechanical ventilation or intensive care, progression to multisystem organs, failure and / or death. Although these tests are already well established in most clinical laboratories, there is still debate about their clinical value in the treatment of COVID-19, as well as the value of clinical risk assessments in predicting COVID-19 disease.

Key words: COVID-19, procalcitonin, C-reactive protein, ARDS

## POPIS KRATICA

COVID -19 - Koronavirusna bolest

ACE-2 - angiotenzin-konvertirajući enzim-2

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

SARS - teški akutni respiratorni sindrom

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

RT PCR - Real-Time Polymerase Chain Reaction

ABS – acido-bazni status

CT – kompjuterizirana tomografija

SpO<sub>2</sub> – saturacija kisika u tkivima

CRP – C-reaktivni protein

IL-6 – interleukin-6

PCT – prokalcitonin

KOBP – kronična opstruktivna bolest pluća

SARS-CoV-2 - engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

pCRP – pentamerna izoforma CRP-a

mCRP- monomerna izoforma CRP-a

ALT - alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

FiO<sub>2</sub> – inspiracijska frakcija kisika

SOFA – engl. Sequential organ failure assessment

SMBS – smanjena mogućnost brige o sebi

MEWS – engl. Modified Early Warning Score