



2020
Volume 21
Number 1-2

Zvezdara Clinic Proceedings

TEMA BROJA: COVID-19

- ***Opstruktivne bolesti pluća kao komorbiditeti kod SARS-CoV-2 infekcije***
- ***COVID-19 pneumonija komplikovana spontanim pneumomediastinumom i potkožnim emfizemom***

Zvezdara Clinic Proceedings
ISSN 0354 6934
Zvanični časopis KBC Zvezdara



Osnivač, vlasnik i izdavač:

Kliničko bolnički centar Zvezdara
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
V.D. Direktor: Prof. dr Petar Svorcan
Internet strana: <http://www.kbczvezdara.rs/>

Izdavački savet:

Prof. dr Petar Svorcan
Prof. dr Teodora Beljić Živković

Adresa uredništva:

KBC „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
Telefoni: +381 11 3810686
+381 60 8838055
+381 64 2501899
E-pošta: predrag.erceg@kbczvezdara.rs;
predrag.erceg@med.bg.ac.rs
Internet strana:
www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/

Štampa: Blenda, Gavrića Principa 2, Beograd

Tehnički urednik: Zlatko Isailović

Fotografije: Mihajlo Kujundzić i Aleksandar Pešić

Tiraž: 500 primeraka

Članci su u celosti dostupni na internet stranici:
<http://www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/>

Uredništvo:

Editor-in-Chief:

Predrag ERCEG

Associate Editors:

Nebojša DESPOTOVIĆ
Nataša MARKOVIĆ NIKOLIĆ

Secretary:

Jelena BJEDOV

Editorial Board:

Aleksandar JANKOVIĆ
Gordana GLIGORIJEVIĆ
Marina ANĐELIĆ JELIĆ
Milica DEKLEVA MANOJLOVIĆ
Milica MARJANOVIĆ PETKOVIĆ
Miroslav STAMENKOVIĆ
Nataša PETROVIĆ STANOJEVIĆ
Rade KOSANOVIĆ
Srđan MARKOVIĆ
Tatjana DAMJANOVIĆ
Svetlana KOSTIĆ DEDIĆ
Vesna DOPUĐA PANTIĆ
Vesna JAKŠIĆ
Aleksandar KARAMARKOVIĆ

Secretariat:

Ana BULATOVIĆ
Gordana MIHAJLOVIĆ

Past Editors:

Nada DIMKOVIĆ
Obren POPOVIĆ

Founder:

Obren POPOVIĆ



CLINICAL DEPARTMENT OF PEDIATRICS "DR. OLGA - DEDIJER"
KLINIČKI INSTITUT ZA PEDIJATRIJU "DR OLGA POPOVIĆ - DEDIJER"



Zvezdara Clinic Proceedings

2020 • Volume 21 • Number 1-2

Sadržaj

Originalni članci

- 1 Opstruktivne bolesti pluća kao komorbiditeti kod SARS-CoV-2 infekcije**
Andrijana Barać, Sonja Dragomirović, Vesna Dopuđa-Pantić, Nataša Petrović Stanojević, Nebojša Despotović i Veljko Barać

Prikazi bolesnika

- 5 COVID-19 pneumonija komplikovana spontanom pneumomediastinumom i potkožnim emfizemom**
Vesna Dopuđa Pantić, Vanja Koić, Bojan Jašović, Andrijana Barać i Nataša Petrović Stanojević

Pregledni članci

- 9 Uloga i značaj vitamina D u prevenciji i lečenju COVID-19 pneumonije**
Miljanka Vuksanović, Milica Marjanović Petković i Teodora Beljić Živković
- 13 COVID-19 može biti nezavisni faktor psihosocijalnog rizika kod zdravstvenih radnika**
Nataša Petrović - Stanojević
- 18 Terapija kiseonikom: aktuelna tema u eri COVID-19 pandemije**
Milan Marković, Dubravka Đinović, Slobodan Popović i Maja Stojanović
- 25 Sedacija COVID-19 bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja**
Dubravka Đinović, Milan Marković, Slobodan Popović i Maja Stojanović
-



DEPARTMENT OF MEDICINE (LEFT) AND CLINICAL DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND METABOLIC DISORDERS WITH DIALYSIS CENTER "PROF. DR. VASILJE JOVANOVIĆ" (RIGHT)
KLINIKA ZA INTERNE BOLESTI (LEVO) I KLINIČKO ODELJENJE ZA NEFROLOGIJU I METABOLIČKE POREMEĆAJE SA DIJALIZOM "PROF. DR VASILJE JOVANOVIĆ" (DESNO)



Contents

Original Articles

- 1 **Obstructive lung diseases as comorbidity in SARS-CoV-2 infection**
Andrijana Barać, Sonja Dragomirović, Vesna Dopuđa-Pantić, Nataša Petrović Stanojević, Nebojša Despotović and Veljko Barać

Case Reports

- 5 **COVID-19 pneumonia complicated by spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema**
Vesna Dopuđa Pantić, Vanja Koić, Bojan Jašović, Andrijana Barać and Nataša Petrović Stanojević

Review Articles

- 9 **The role and importance of vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 pneumonia**
Miljanka Vuksanović, Milica Marjanović Petković and Teodora Beljić Živković
- 13 **COVID-19 can be an independent psychosocial risk factor in health care workers**
Nataša Petrović - Stanojević
- 18 **Oxygen therapy: current topic in the COVID-19 pandemic era**
Milan Marković, Dubravka Đinović, Slobodan Popović and Maja Stojanović
- 25 **Sedation of COVID-19 patients in intensive care unit**
Dubravka Đinović, Milan Marković, Slobodan Popović and Maja Stojanović
-



DEPARTMENT OF SURGERY – NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION AND POLYCLINIC (BELOW)
HIRURŠKA KLINIKA – ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA I POLIKLINIKA (DOLE)

Opstruktivne bolesti pluća kao komorbiditeti kod SARS-CoV-2 infekcije

Obstructive lung diseases as comorbidity in SARS-CoV-2 infection

Andrijana Barać,¹ Sonja Dragomirović,² Vesna Dopuđa-Pantić,¹ Nataša Petrović Stanojević,^{1,4} Nebojša Despotović,^{2,5} Veljko Barać³

Novi virus koji izaziva teški akutni respiratorni sindrom, koronavirus 2 (SARS-CoV-2) je odgovoran za razvoj bolesti COVID-19. U prvim publikacijama iz Vuhana u Kini, prevalenca opstruktivnih bolesti pluća kod pacijenata sa COVID-19 je bila začuđujuće niža od očekivane u ukupnoj populaciji. Cilj ovog rada bio je proceniti mortalitet i težinu oblika COVID-19 bolesti kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima pluća koji su lečeni u KBC „Zvezdara” tokom COVID režima rada. Istraživanje je retrospektivnog tipa i podrazumevalo je statističku analizu podataka iz zdravstvenog informacionog sistema „Heliant”. Pacijenti sa nekom od opstruktivnih bolesti pluća su imali jednaku smrtnost u odnosu na pacijente bez ovih komorbiditeta. Težu kliničku sliku i veći mortalitet su imali pacijenti sa HOBP u poređenju sa onima koji su imali astmu u SARS CoV-2 infekciji.

Ključne reči: COVID-19, HOBP, astma

A „novel” virus that causes severe acute respiratory syndrome, coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is responsible for the development of COVID-19 disease. In the first publications from Wuhan in China, the prevalence of obstructive pulmonary disease in patients with COVID-19 was surprisingly lower than expected in the general population. The aim of this study was to assess the mortality and severity of COVID-19 disease in patients with obstructive pulmonary disease treated at the Clinical Hospital Centre „Zvezdara” during the COVID regimen. The research is of a retrospective type and included statistical analysis of data from the health information system „Heliant”. Patients with some of the obstructive lung diseases had the same mortality as patients without these comorbidities. Patients with COPD had a more severe clinical outcomes and higher mortality, compared with those with asthma in SARS CoV-2 infection.

Key words: COVID-19, COPD, asthma

UVOD

Novi virus koji izaziva teški akutni respiratorni sindrom, koronavirus 2 (SARS-CoV-2), se pojavio u Kini krajem 2019. godine i odgovoran je za razvoj bolesti COVID-19. U prvim publikacijama iz Vuhana u Kini, prevalenca opstruktivnih bolesti pluća kod pacijenata sa COVID-19 je bila začuđujuće niža od očekivane u ukupnoj populaciji. Zhang i saradnici su zaključili da alergijske bolesti, astma i HOBP nisu faktori rizika za SARS-CoV-2 infekciju. Starije životno doba, veliki broj komorbiditeta i značajne laboratorijske abnormalnosti su povezane sa težinom bolesti. Ovakvi rezultati su objašnjeni nedovoljnom dijagnostikom hroničnih plućnih bolesti u prvim objavljenim studijama kao i da postoji mogućnost protektivnog efekta inhalatornih kortikosteroidea.^{1,2}

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) se definiše kao stanje limitiranog protoka vazduha u disajnim putevima koje nije u potpunosti reverzibilno.³ Astma je heterogeno oboljenje, koje se karakteriše hroničnom inflamacijom i respiratornim simptomima poput vizinga,

kratkog daha, stezanja u grudima i kašljem koji varira tokom vremena i različitog je intenziteta, zajedno sa varijabilnim ekspiratornim ograničenjima.⁴ Prema podacima iz literature pacijenti sa astmom i HOBP-om su u riziku od nastanka težih formi bolesti tokom virusnih infekcija, naročito virusima gripa, nego ljudi bez opstruktivnih bolesti pluća.⁵

CILJ

Proceniti mortalitet i težinu oblika COVID-19 bolesti kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima pluća koji su lečeni u KBC „Zvezdara” tokom COVID režima rada.

METODE

Istraživanje je retrospektivnog tipa i podrazumevalo je analizu podataka iz zdravstvenog informacionog sistema „Heliant” Kliničko bolničkog centra „Zvezdara”. Uključeni ispitanici su bolnički lečeni i svima je potvrđena SARS-CoV-2 infekcija, nazofaringealnim brisom RT-PCR ili brzim antigenskim testom za COVID-19, u periodu od 25.06. - 09.08.2020. godine, kao i od 30.10. - 26.01.2021. godine. Ispitivanu grupu su činili pacijenti koji su dali anamnestički podatak o dijagnozi astme ili HOBP, koji su naveli da koriste pulmološku terapiju za opstruktivne

¹ Kliničko odeljenje za pulmologiju sa alergologijom i imunologijom, KBC „Zvezdara”

² Kliničko odeljenje za gerijatriju „Prof. dr Petar Korolija”, KBC „Zvezdara”

³ Dom zdravlja „Dr Milutin Ivković”

⁴ Stomatološki fakultet, Univerziteta u Beogradu

⁵ Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

bolesti pluća, kao i oni koji su u informacionoj bazi KBC „Zvezdara” imali MKB dijagnozu J44 i J45.

Ispitanici su podeljeni u četiri starosne grupe: 18 - 34 godine, 35 - 54 godine, 55 - 64 godine i stariji od 65 godina. Razmatrana je težina bolesti u odnosu na način primene kiseonične terapije i vrste mehaničke ventilacione potpore za vreme hospitalizacije te su kategorisani u tri grupe: ispitanici sa lakšom, srednje - teškom i teškom kliničkom slikom. Ispitanici sa lakšom kliničkom slikom su bili bez potrebe za oksigenoterapijom, dok su oni sa srednje - teškom kliničkom slikom bili na kiseoničnoj potpori sa protokom do 15L/min bilo primenom nazalne kanile ili maske (obične, Venturi ili maske za visoke protoke). Ispitanici sa teškom kliničkom slikom su lečeni u jedinicama intenzivne nege neinvazivnom (*high-flow* ventilator - HF ili *non-invasive* ventilator - NIV) ili invazivnom mehaničkom ventilacijom pluća (mehanička ventilacija - MV).

Analiziran je i broj dana hospitalizacije kao i ishod bolesti: da li je ispitanik oporavljen, preminuo ili je ishod nepoznat zbog prevođa u drugu zdravstvenu ustanovu radi nastavka lečenja.

Prikupljeni su podaci o pridruženim komorbiditetima kao što su kardiovaskularne bolesti (KVB) i diabetes mellitus, iz informacionog sistema „Heliant” a na osnovu anamnestičkih podataka pacijenata ili ranije postavljene dijagnoze u navedenom zdravstvenom sistemu. U KVB su uključene dijagnoze po MKB 10 klasifikaciji od I00-I99. Analizirani su pridruženi komorbiditeti kao faktori težine ishoda COVID-19, te je analizirano koliko ispitanika je bolovalo samo od opstruktivne bolesti pluća, a koliko ih je imalo kardiovaskularne bolesti i/ili diabetes mellitus.

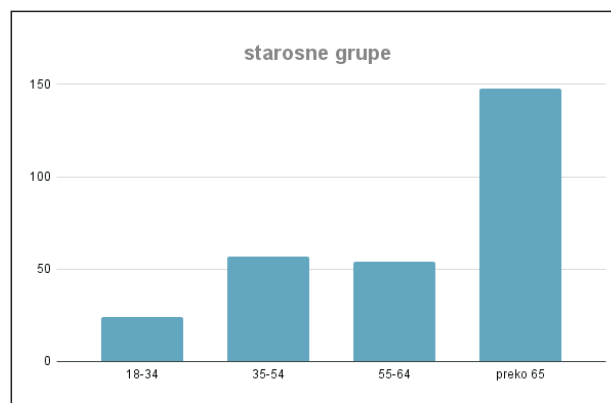
U ovom istraživanju je korišćena deskriptivna statistika u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, dok su za atributivna obeležja korišćene frekvencija i procenti. Za procenu mortaliteta i razlikovanje težine kliničke slike HOBP i astme je korišćen χ^2 test. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Za statističku obradu podataka je korišćen program EZR (*Easy R software*).

REZULTATI

U posmatranom periodu na hospitalno lečenje u KBC „Zvezdara” je primljeno 4 023 pacijenata, 284 (7,2%) pacijenata je kao komorbiditet imalo neku od opstruktivnih bolesti pluća. Iz dalje analize je isključeno 13 ispitanika koji su prevedeni u drugu ustanovu te je njihov ishod bolesti ostao nepoznat.

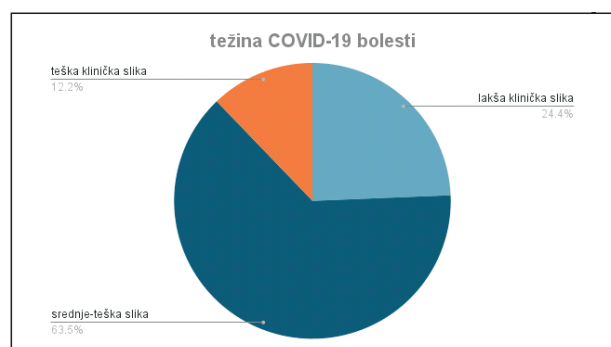
Retrospektivno je analizirano 271 ispitanika, 160 (59,04%) je imalo astmu, a 111 (40,95%) HOBP, od čega je 141 ispitanik bio muškog pola (52,03%) a 130 (47,97%) ženskog pola.

Po starosnim grupama, najviše hospitalizovanih je bilo iz grupe starijih od 65 godina, ukupno 148 (54,61%) ispitanika, u grupi 35 - 54 godine: 57 (21,03%), u grupi 55 - 64 godine: 54 (19,93%), a u grupi 18 - 34 godine: 12 (4,43%). (Slika 1)



Slika 1. Grafički prikaz ispitanika prema starosnim grupama

Lakšu formu COVID-19 bolesti, bez potrebe za oksigenoterapijom je imalo 66 ispitanika (24,35%), dok je njih 172 (63,47%) bilo sa srednje teškom kliničkom slikom. Tešku kliničku sliku je imalo 33 ispitanika (12,18%), od toga invazivnu ventilaciju pluća je zahtevalo 20 ispitanika, a neinvazivnu 13. (Slika 2)



Slika 2. Grafički prikaz težine kliničke slike kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima pluća

Od ukupnog broja bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom i HOBP njih 21 (18,92%) je imalo lakšu kliničku sliku, 74 (66,67%) srednje - tešku kliničku sliku, a 16 (14,41%) je imalo tešku kliničku sliku. Kod pacijenata sa astmom i SARS-CoV-2 infekcijom njih 45 (28,12%) je imalo lakšu kliničku sliku, 98 (61,25%) srednje - tešku i 17 (10,62%) tešku kliničku sliku. (Tabela 1)

Ispitanici su bili na hospitalnom lečenju prosečno 10,76 dana $\pm$ 6,28.

Tabela 1. Prikaz težine COVID-19 bolesti kod ispitanika sa opstruktivnim bolestima pluća

	Lakša klinička slika	Srednje-teška klinička slika	Teška klinička slika
HOBP	21 (18,92%)	74 (66,67%)	16 (14,41%)
Astma	45 (28,12%)	98 (61,25%)	17 (10,62%)

Ukupno je oporavljeno 3438 pacijenata, a preminulo 572 od SARS-CoV2 infekcije u posmatranom periodu. Oporavljeno je 236 (87,1%) ispitanika sa nekom od opstruktivnih bolesti pluća, dok je 35 (12,9%) preminulo.

Kod ispitanika bez opstruktivnih bolesti pluća 3202 (85,6%) je oporavljeno, dok je njih 537 (14,4%) preminulo od SARS CoV-2 infekcije. Analizom podataka je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika između smrtnog ishoda kod pacijenata sa i bez opstruktivnih bolesti pluća ($p = 0,51$). (Tabela 2)

Tabela 2. Tabelarni prikaz ishoda kod ispitanika sa i bez opstruktivnih bolesti pluća

	oporavljen	preminuo	ukupno
ispitanici sa opstruktivnim bolestima pluća	236 (87,1%)	35 (12,9%)	271
ispitanici bez opstruktivnih bolesti pluća	3202 (85,6%)	537 (14,4%)	3739
ukupno	3438	572	4010

Oporavljeno je 89 (80,2%), a preminulo 22 (19,8%) ispitanika sa HOBP u SARS CoV-2 infekciji, dok je kod ispitanika sa astmom oporavljeno 147 (91,9%), a 13 (8,1%) je preminulo. Analizom dobijenih podataka i poređenjem ove dve bolesti kao komorbiditeta u SARS-CoV-2 infekciji smrtnost je bila veća kod pacijenata sa HOBP-om ($p = 0,0047$). (Tabela 3)

Tabela 3. Tabelarni prikaz ishoda kod pacijenata sa astmom i HOBP u SARS CoV-2 infekciji

	oporavljen	preminuo	ukupno
Ispitanici sa astmom u SARS CoV-2 infekciji	147 (91,9%)	13 (8,1%)	160
Ispitanici sa HOBP u SARS CoV-2 infekciji	89 (80,2%)	22 (19,8%)	111
ukupno	236	35	271

Najveći broj pacijenata, 133 (49,08%), pored opstruktivnih bolesti pluća je imalo i neku od kardiovaskularnih bolesti (KVS). Njih 50 (18,45%) je imalo i diabetes mellitus (DM) i neku od kardiovaskularnih bolesti kao dodatni komorbiditet, a samo DM je imao 21 (7,75%) pacijent. Bez dodatnih komorbiditeta, odnosno samo sa HOBP i astmom, je bilo 67 (24,72%) ispitanika.

DISKUSIJA

Od ukupnog broja pacijenata primljenih u KBC „Zvezdara” u posmatranom periodu, 7,2% su činili SARS-CoV-2 pozitivni pacijenti koji su kao komorbiditet imali neku od opstruktivnih bolesti pluća, dok je u studiji Zhang i saradnika od 140 SARS-CoV-2 pozitivnih ispitanika, samo 1,4% kao komorbiditet imalo HOBP, a nijedan nije imao astmu.¹ U meta analizi iz februara 2021. godine Pardhan i saradnici su došli do zaključka da je HOBP značajan faktor rizika za COVID-19 vezanu hospitalizaciju, prijem u jedinicu intenzivne nege, kao i mortalitet kada se rizik prilagodi za bar jedan komorbiditet,

nasuprot tome, astma se nije pokazala kao značajan rizik za navedene ishode.⁶ Meza i sar. su u svojoj studiji, koja je obuhvatila čak 7549 COVID-19 pozitivnih pacijenata sa dijagnozom HOBP-a, izneli zaključke da su čak i nakon prilagođavanja za druge poznate faktore rizika, ispitanici sa HOBP imali veću smrtnost.⁷ Potencijalni razlog za to bi bila već slabija ventilaciona funkcija pluća i smanjena zasićenost krvi kiseonikom kod pacijenata sa HOBP. Međutim, objavljene su i studije sa manje ispitanika koje nisu došle do takvog zaključka. U studiji Calmes-a i saradnika petina hospitalizovanih ispitanika sa opstruktivnim bolestima pluća je bila primljena u jedinicu intenzivne nege, te je zaključeno da opstruktivne bolesti pluća nisu značajan rizik za prijem u jedinicu intenzivne nege ili mortaliteta.⁸

SARS-CoV-2 virus ulazi u organizam preko ACE2 receptora koji su široko rasprostranjeni na epitelnim ćelijama pluća. Povećana ekspresija ACE2 može uzrokovati teže kliničke slike SARS-CoV2 infekcije, što je nekoliko studija pokazalo.⁹⁻¹¹ Song i saradnici su u maju 2020. godine došli do zaključka da je ACE2 ekspresija veća kod pacijenata sa HOBP u odnosu na astmu, koristeći bazu podataka o mRNA ekspresiji za ACE2 protein i imunohistohemijske analize za ACE2 protein u donjim respiratornim putevima. Zaključili su i da je HOBP veći rizik za razvoj teže COVID-19 bolesti i ARDS-a u odnosu na astmu.¹² U našoj studiji, takođe, je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u težini ishoda obolelih od COVID-19 kod pacijenata sa HOBP u odnosu na pacijente sa astmom.

COVID-19 pogađa sve starosne grupe, međutim ozbiljnije forme bolesti se dešavaju kod starije populacije.¹³ Meftahi i saradnici su u studiji iz maja 2020. godine težu kliničku sliku u poodmakloj životnoj dobi objasnili time da imuni sistem starijih održava stanje konstantne blage inflamacije, koja je induktor citokinske oluje i smrtnog ishoda kod COVID-19 bolesti, za razliku od mlađih ispitanika.¹⁴ Analiza naših podataka, takođe, pokazuje da je najveći broj hospitalizovanih ispitanika iz grupe starije od 65 godina (54,61%). Studija Hansen i sar. je pokazala teži ishod COVID-19 bolesti kod HOBP, međutim u standardizovanoj analizi po godinama života razlika u ishodu između HOBP i astme se gubi, te su zaključili da astma i HOBP nisu nezavisan faktor rizika za ishod ove bolesti.¹⁵

Nešto veća zastupljenost muškog pola je bila među našim ispitanicima (52,03%) što se slaže sa rezultatima nekoliko studija, uključujući i studiju Peters i saradnika, koji su to objasnili većom ekspresijom ACE2 receptora kod muškog pola, preko kojeg virus ulazi u ciljanu ćeliju.^{2,8}

Ograničenja našeg ispitivanja su bila mali broj ispitanika kao i činjenica da su istim obuhvaćeni samo pacijenti koji su zahtevali hospitalno lečenje te nemamo podatke o pacijentima koji su bili na kućnom lečenju. Nije uzeta u razmatranje terapija koju su ispitanici od ranije koristili, u smislu ranije primene inhalatornih kortikosteroida i ishoda SARS-CoV-2 infekcije, što je tema

ispitivanja mnogih studija i zahteva svakako dalja istraživanja.

ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenih ispitivanja zaključili smo da u Kliničko-bolničkom Centru „Zvezdara” za vreme COVID režima rada pacijenti sa nekom od opstruktivnih bolesti pluća su imali jednaku smrtnost u odnosu na pacijente bez ovih komorbiditeta. Težu kliničku sliku i veći mortalitet u SARS CoV-2 infekciji su imali pacijenti sa HOBP, u poređenju sa onima koji su imali astmu. Najveći broj pacijenata sa nekom od opstruktivnih bolesti pluća je imalo srednje tešku kliničku sliku.

LITERATURA

1. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. *Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China*. Allergy 2020;75:1730-1741.
2. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. *COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:83-90.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-1276.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2018 [accessed 2018 Mar 15]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
5. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. *The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma*. Ther Adv Respir Dis. 2016;10:158-174.
6. Pardhan S, Wood S, Vaughan M, Trott M. *The Risk of COVID-19 Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission and Mortality in People with Underlying Asthma or COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Med (Lausanne) 2021;8:668808.
7. Meza D, Khuder B, Bailey JJ, Rosenberg SR, Kalhan R, Reyfman PA. *Mortality from COVID-19 in Patients with COPD: A US Study in the N3C Data Enclave*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021; 16:2323.
8. Calmes D, Graff S, Maes N, Frix AN, Thys M, Bonhomme O, et al. *Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV2 infection*. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:160-169.
9. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. *The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system*. Circulation 2020;142:68-78.
10. Wang J, Zhao S, Liu M, Zhao Z, Yiping X, Wang P, et al. *ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism*. medRxiv 2020.02.05.20020545; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020545>
11. Higham A, Singh D. *Increased ACE2 expression in bronchial epithelium of COPD patients who are overweight*. Obesity 2020;28:1586-1589.
12. Song J, Zeng M, Wang H, Qin C, Hou HY, Sun ZY, et al. *Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19*. Allergy 2021;76:483-496.
13. Molloy EJ, Bearer CF. *COVID-19 in children and altered inflammatory responses*. Pediatr Res 2020;88:340-341.
14. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. *The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of „inflamm-aging”*. Inflamm Res 2020;69:825-839.
15. Hansen ESH, Moeller AL, Backer V, Andersen MP, Kober L, Kragholm K, et al. *Severe outcomes of COVID-19 among patients with COPD and asthma*. ERJ Open Res 2021;7:00594-2020.

Autor za korespondenciju:

Dr Andrijana Barać

Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”, Dimitrija Tucovića 161, Beograd

E-pošta: andrijana.stevanic93@gmail.com



COVID-19 pneumonija komplikovana spontanom pneumomediastinomom i potkožnim emfizemom

COVID-19 pneumonia complicated by spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema

Vesna Dopuđa Pantić,¹ Vanja Koić,¹ Bojan Jašović,¹ Andrijana Barać,¹ Nataša Petrović Stanojević^{1,2}

COVID-19 je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koja je dovela do velikog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Praćen je brojnim teškim i neočekivanim komplikacijama. Prikazan je slučaj spontanog pneumomediastinoma i potkožnog emfizema vrata i zida grudnog koša kod pacijenta hospitalizovanog sa pneumonijom i respiratornom insuficijencijom zbog COVID-19. Bolesnik je lečen od COVID-19 infekcije po zvaničnom protokolu, verzija 12, bez upotrebe invazivne ili neinvazivne mehaničke ventilacije. Nije vakcinisan. Spontani pneumomediastinum (SPM) koji nije povezan sa mehaničkom ventilacijom i barotraumom je neuobičajena i retka komplikacija u slučajevima teške pneumonije tokom COVID-19. Patofiziološki mehanizam je difuzna povreda alveola koja dovodi do njihove ruptуре i izlaženja vazduha u okolne strukture.

Ključne reči: COVID-19, pneumomediastinum, subkutani emfizem

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that has led to high morbidity and mortality worldwide. It is accompanied by numerous difficult and unexpected complications. We present a case of spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema of the neck and chest wall in a patient hospitalized with pneumonia and respiratory failure due to COVID-19. The patient was treated for COVID-19 infection according to the official protocol, version 12, without the use of invasive or non-invasive mechanical ventilation. He has not been vaccinated. Spontaneous pneumomediastinum (SPM), which is not associated with mechanical ventilation and barotrauma, is an uncommon and rare complication in cases of severe pneumonia during COVID-19. The pathophysiological mechanism is a diffuse injury of the alveoli that leads to their rupture and the release of air into the surrounding structures.

Keywords: COVID-19, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema

UVOD

Korona virus, SARS-CoV-2, izaziva teški akutni respiratorni sindrom koji je prvi put otkriven 2019. godine u Wuhanu u Kini. U našoj zemlji je tokom dve godine trajanja pandemije COVID-19 dominirao u kliničkoj praksi.

Cilj ovog prikaza slučaja je da ukaže na specifičnosti nekih kliničkih prezentacija COVID-19 infekcije, a koje se pojavljuju sve češće sa povećanjem broja zaraženih i hospitalizovanih pacijenata. U periodu od 19.09.2021. do 26.11.2021. u delu Covid bolnice KBC „Zvezdara“, na intenzivnoj nezi Interne klinike registrovano je 3 bolesnika sa znacima primarnog, spontanog pneumomediastinoma i/ili potkožnog emfizema. Upravo zato prikazujemo slučaj pacijenta sa infekcijom COVID-19, spontanom pneumomediastinomom i subkutanim emfizemom.

PRIKAZ SLUČAJA

Kod pacijenta muškog pola, starog 44 godine tegobe su počele deset dana pred prijem u bolnicu u vidu povišene telesne temperature do 40°C, suvog kašlja i malaksalosti. Četvrtog dana bolesti je pregledan u Covid ambulanti

kada je brzi Ag test za SARS CoV2 bio pozitivan. Na prijemu u bolnicu auskultacijski nad plućima obostrano u donjim trećinama plućnih polja su bili čujni pukoti. Pacijent tada bio bez kliničkih znakova respiratornog distresa, SpO₂ na sobnom vazduhu je bila 86%, a poboljšala se na 94% na primenu O₂ u protoku 5 L/min preko kiseonične maske. Respiracijska frekvencija je bila oko 26/min, telesna temperatura 37,2°C, puls 92/min i krvni pritisak 140/80 mmHg. Ostali fizikalni nalaz je bio uredan.

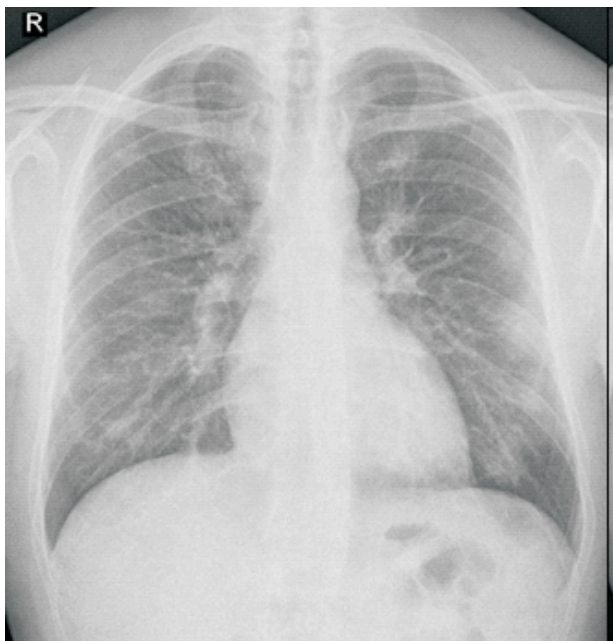
U ličnoj anamnezi su dobijeni podaci o ulceroznom kolitisu koji je u trenutku prijema u bolnicu asimptomatski, bez terapije za isti godinu i po dana pre prijema na odeljenje zbog Covid 19 infekcije. Negira ranije plućne bolesti i druge hronične bolesti. Pacijent je nepušač.

Tri dana pred prijem ambulantno je urađen je RTG PA snimak pluća na kome su uočena mrljasta delom slivena zasenčenja u donjem i srednjem plućnom polju levo uz diskretne mrljaste senke i u donjem plućnom polju desno (slika 1).

Laboratorijske analize na prijemu su ukazale na za normalan ukupan broj leukocita 4.9 10⁹/L, a u leukocitarnoj formuli - neutrofili %: 85.2 %, limfociti %: 11.6%, serumski natrijum je bio 138 mmol/L, D-dimer blago povišen 0.89 mg/L FEU, feritin 2967 ng/ml, laktat dehidrogenaza (LDH) 1467 U/L i C reaktivni protein (CRP) 63.2 mg/L.

¹ Covid bolnica KBC „Zvezdara“, Beograd

² Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Beograd

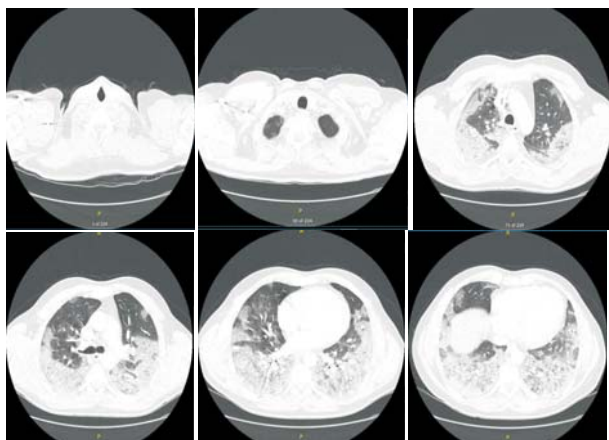


Slika 1. RTG PA snimak grudnog koša, sedmi dan bolesti, sa bilateralnim mrljastim promenama

Odmah po prijemu započeto je lečenje visokim dozama kortikosteroida uz enoksaparin i remdesivir kao i dvojni antibiotiku terapiju. Gotovo sve vreme hospitalizacije, pacijent je bio na kiseoničnoj terapiji, ali ni u jednom trenutku njegovo zdravstveno stanje nije zahtevalo upotrebu kiseonika pod pozitivnim pritiskom.

Zbog povišene vrednosti D-dimera i kliničke sumnje na plućnu tromboemboliju (PTE) nakon prijema u bolnicu urađena je MDCT pulmoangiografija koja je ukazala da je plućna vaskularna mreža normalne ramifikacije, te da se prati do periferije. Manji defekti u kontrastnom prikazu nađeni su obostrano u pojedinačnim subsegmentnim granama. U plućima su viđene obostrano periferno neoštro konturisane zone konsolidacije parenhima. U medijastinumu pojedinačni uvećani limfni nodusi (slika 2).

Šesnaestog dana bolesti kod pacijenta dolazi do pojačanja suvog kašalja i pogoršanja osećaja nedostatka vazduha te daljeg pada SpO₂ što je zahtevalo povećanje



Slika 2. MDCT grudnog koša sa anfiografijom, jedanaesti dan bolesti, CO-RADS 5: Vrlo verovatan COVID-19. Total CT Severity score: 19. Stadijum: pik.

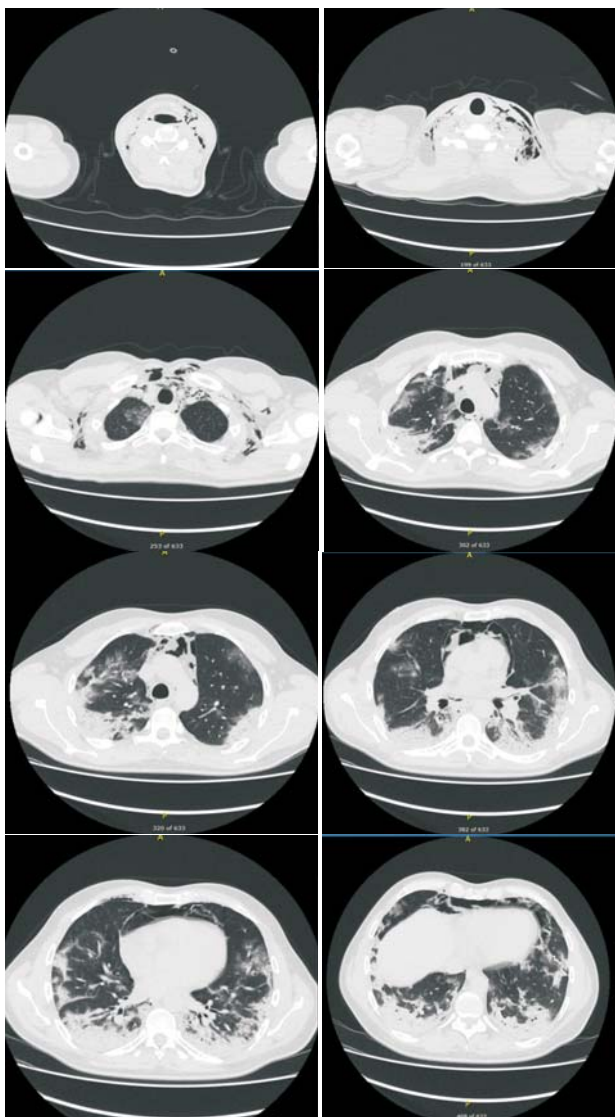
kiseonične terapije (SpO₂ 89% pri protoku O₂ od 25L/min). Bolesnik je nakon ovog događaja preveden u jedinicu intenzivne nege na kiseoničnu terapiju preko HFNK. Po stabilizaciji respiratornog statusa analiza respiracijskih gasova arterijske krvi je bila: pH 7.485, pCO₂ 4,58, pO₂ 8,64, SO₂ 94%. Pri fizikalnom pregledu na prevodu otkrivene su krepitacije na bazi vrata, supraklavikularnim jamama i na gornjoj trećini grudnog koša. Urađen je RTG snimak pluća na kome je potvrđeno postojanje potkožnog emfizema uz suspektan pneumomediastinum (slika 3). Potom je urađen MDCT grudnog



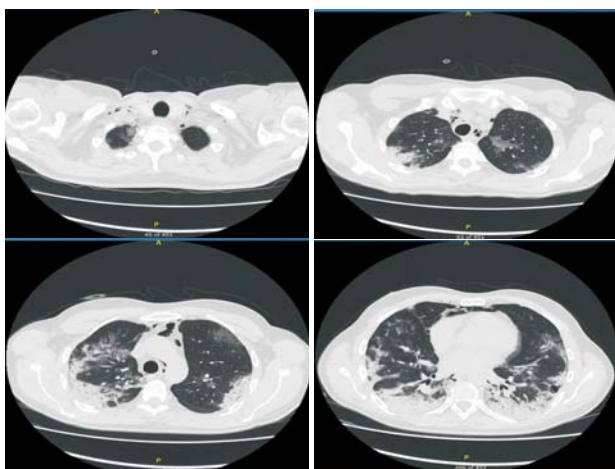
Slika 3. RTG snimak pluća, šesnaesti dan bolesti, koji ukazuje na postojanje potkožnog emfizema uz suspektan pneumomediastinum – „Ring Sign“

koša koji je potvrdio postojanje istog. Potkožni emfizem vrata se prostirao obostrano u lateralnim regijama, sa delimičnim raslojavanjem SCM perifascijalno. Obostrano se propagirao ka aksilama. Desno je slobodan vazduh zalazio i u čauru ramenog zgloba. Pored tireoidne hrskavice, zalazio je u gornju aperturu toraksa, retrosternalno, gde je uz aortni luk najšira pneumomediastinalna kolekcija do 30mm. Pneumomediastinum je zalazio i u srednji medijastinum, u aortnom prozoru je bio širine do 50mm, sa sitnim gasnim kolekcijama do periezofagealnog prostora. Vazdušni putevi su bili prohodni, jasnih kontura. U plućima su postojala zadebljanje visceralne pleure sa edematoznim prominencijama uz zadnji torakalni zid. Nije bilo pleuralnog izliva. Pluća su bila kompletno ekspanzirana - bez pneumotoraksa (slika 4).

Posle 24 sata boravka u jedinici intenzivne nege pacijent je stabilizovan i u daljem toku lečenja je bio bez pojave novih tegoba i pogoršanja opšteg statusa. Konsultovan je hirurški čiji je savet bio dalje intenzivno praćenje pacijenta uz serijske rendgenske snimke grudnog koša. Tokom dalje hospitalizacije bolesnik je bio hemodinamski stabilan. Potreba pacijenta za kiseonikom je nastavila da se smanjuje i ubrzo je preveden na primenu kiseonika preko nazalne kanile sa protokom O₂ od 3 L/min. Ponovljen MDCT grudnog koša je pokazao smanjenje pneumomediastinuma i skoro potpunu resorpciju subkutanog emfizema (slika 5).



Slika 4. Kontrolni MDCT, šesnaesti dan bolesti, koji ukazuje na postojanje potkožnog emfizema, slobodnog vazduha u mekim tkivima vrata, grudnog koša, desnog ramenog zgloba i pneumomediastinuma



Slika 5. Kontrolni MDCT grudnog koša tokom oporavka pacijenta koji je ukazao na poboljšanje pneumomediastinuma i subkutaneog emfizema

Uprkos mogućnosti za lošiji ishod, obzirom na komplikovani tok bolesti Covid 19, pacijent je preživeo i imao dobar krajnji ishod. Spovedene su mere fizikalne rehabilitacije na koje je bolesnik dobro reagovao. Potreba za kiseonikom se postepeno smanjivala do potpunog isključivanja kiseonične terapije. Njegov subkutani emfizem se potpuno resorbovao, a kontrolni RTG PA snimak grudnog koša je pokazao značajnu regresiju pneumomediastinuma (slika 6).



Slika 6. Kontrolni RTG PA snimak grudnog koša na otpustu iz bolnice koji ukazuje na značajnu regresiju pneumomediastinuma uz zaostajanje opsežnih RTG Covid 19 promena u plućima

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Većina pacijenata sa COVID-19 infekcijom ima blage simptome. Kod manjeg broja bolesnika bolest progredira do stepena kada je opasna po život, i karakteriše se razvojem pneumonije, sepse, citokinske oluje, tromboembolijske bolesti, ARDSa i/ili multisistemskog otkazivanja.^{1,2} Slučaj našeg pacijenta je pokazao da teško oboleli od COVID-19 takođe mogu dobiti spontani pneumomediastinum i potkožni emfizem.

Pneumomediastinum je prisustvo slobodnog vazduha u medijastinumu.³ Patofiziologija spontanog pneumomediastinuma se zasniva na Macklin fenomenu, koji opisuje pojavu velikog gradijenta pritiska između perifernih alveola i intersticijuma pluća, što dovodi da izlivanja vazduha u okolni bronhovaskularni omotač.⁴ Može nastati spontano ili traumatski. Mehanička ventilacija koja izaziva barotraumu je primer traumatskog pneumomediastinuma. Spontani pneumomediastinum može biti primarni kada nije prisutna osnovna bolest pluća ili sekundarni u prisustvu osnovne plućne bolesti ili disajnih puteva (npr. astma ili cistična fibroza) koje predstavljaju predispoziciju za razvoj istog. Pneumomediastinum se takođe može klasifikovati u benigni ili maligni koji može biti fatalan.⁴ Maligni pneumomediastinum može dovesti do mehaničke opstrukcije koja ometa rad srca i krvnih sudova što dovodi do teških poremećaja cirkulacije. Pneumomediastinum je

neobičajena komplikacija u COVID-19. O pneumomediastinumu i COVID-19 ima malo podataka u literaturi.^{5,6} SARS-CoV-2 prvenstveno inficira pneumocite tipa II što dovodi do difuznog oštećenja alveola kao u ARDS.⁶ Ovo oštećenje integriteta alveolarne membrane uzrokuje razliku gradijenta pritiska između alveola i plućnog intersticijskog tkiva što rezultira spontanom pneumomediastinomom.⁶

Uobičajeni simptomi pneumomediastinuma uključuju bol u grudima (60%–100%), dispneu (75%), napade kašlja (80%), bol u vratu (36%) ili disfagiju, dok su neki slučajevi asimptomatski.⁷ U većini slučajeva, povećani pritisak u mediastinumu se smanjuje izlaženjem vazduha u potkožno tkivo, što dovodi do pojave subkutanog emfizema koji se otkriva kod 70% pacijenata sa pneumomediastinomom.⁷ Razvoj subkutanog emfizema dovodi do značajnog olakšanja simptoma kod pacijenta sa pneumomediastinomom.⁴

Pneumomediastinum je inače retka pojava u opštoj populaciji, sa incidencijom 1/25 000 u dobi između 5 i 34 godine.⁸ Većina bolesnika su muškarci (76% slučajeva).⁵

Prema navodima Čua (Chu) i sar.⁹, retrospektivnom analizom baze podataka za SARS-CoV identifikovano je 13 pacijenata koji su razvili spontani pneumomediastinum sa ili bez pneumotoraksa i subkutanog emfizema koji se manifestovao prosečno 19,6±4,6 dana od pojave simptoma. Medijana preživljavanja je bila 28 dana, dok je stopa mortaliteta bila 26%.⁹ Biomarker koji je pratio spontani pneumotoraks je bio visok nivo LDH u serumu, što ukazuje da je oštećenje ćelija povezano sa razvojem spontanog pneumomediastinuma.⁹

Foks (Fox) i sar.¹⁰ su objavili nalaze serije obdukcija pacijenata preminulih od COVID-19. Oni su utvrdili da je dominantni proces u svim slučajevima bilo difuzno oštećenje alveola sa mononuklearnom infiltracijom oko tromboziranih malih krvnih sudova. Ovako oštećen zid alveole je podložan rupturi zbog povećanog alveolarnog pritiska čiji razlog može biti i običan kašalj. Zbog toga treba voditi računa o mogućem smanjivanju rizika od povećanog alveolarnog pritiska izazvanog na primer kašljanjem ili pozitivanim pritiskom pri mehaničkoj ventilaciji.

Pneumomediastinum može biti praćen po život opasnim kardiovaskularnim i respiratornim komplikacijama, kao što se desilo i kod našeg pacijenta u smislu pogoršanja hipoksemije i potrebe za većom kiseoničnom podrškom. Razvoj pneumomediastinuma kod pneumonije COVID-19 je loš prognostički pokazatelj pogoršanja bolesti jer ukazuje na ozbiljno oštećenje alveolarne membrane.¹¹ Njegovo prisustvo upozorava na mogućnost progresije osnovne bolesti i potrebu za stalnim praćenjem pacijenta. Spontani pneumomediastinum bi trebalo razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi pogoršanja bolesti kod pacijenata sa COVID-19. Visok nivo LDH u serumu može ukazati na povećan rizik od spontanog pneumomediastinuma kod pacijenata sa COVID-19. Na vreme urađen MDCT grudnog koša ima značajnu ulogu u brzom dijagnostici i određivanju razloga respiratornog pogoršanja i plućnih komplikacija povezanih sa COVID-19. Pneumomediastinum kao komplikacija tokom COVID-19 može biti potencijalni pokazatelj pogoršanja bolesti. Neopho-

dna su dalja istraživanja sa većim brojem slučajeva u ovoj oblasti.

Prikazani pacijent se pod primenjenom terapijom oporavio i njegovo radiološko praćenje je pokazalo značajno poboljšanje. Tokom perioda lečenja nije imao nikakve dodatne komplikacije. Ovakav ishod se slaže sa navodima iz literature da većina slučajeva pneumomediastinuma i potkožnog emfizema tokom COVID-19 infekcije se spontano razreše konzervativnim lečenjem. Prema tome, spontani pneumotoraks je uglavnom samoograničavajuće benigno stanje, a lečenje je uglavnom konzervativno uz odmor u postelji, analgetike i terapiju kiseonikom.¹²

Spontani pneumomediastinum je ozbiljna komplikacija COVID-19 pneumonije i zahteva rano prepoznavanje. Slučaj prikazanog bolesnika je pokazao da pneumomediastinum i potkožni emfizem mogu doprineti produbljivanju hipoksemije kod teško obolelih pacijenata sa COVID-19. Kod našeg pacijenta spontani pneumomediastinum i subkutani emfizem je odreoagovao na konzervativno lečenje.

LITERATURA

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China*. JAMA 2020; 323:1061–1069.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N Engl J Med 2020;382:1708–1720.
3. Mason R. *Pneumomediastinum and mediastinitis*. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Elsevier Health Sciences, 2005.
4. Macklin MT, Macklin CC. *Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment*. Medicine 1944; 23:281–358.
5. Elhakim TS, Abdul HS, Pelaez Romero C, Rodriguez-Fuentes Y. *Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 pneumonia: a rare case and literature review*. BMJ Case Rep 2020;13:e239489.
6. Baburao A, Das R, Shyamsunder S. *Pneumomediastinum, pneumopericardium, and subcutaneous emphysema—a rare complication in COVID-19 infection*. Egypt J Bronchol 2021;15:35.
7. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. *Pneumomediastinum*. J Thorac Dis 2015;7:S44–49.
8. Jougon JB, Ballester M, Delcambre F, Bride TM, Dromer CEH, Velly JF. *Assessment of spontaneous pneumomediastinum: experience with 12 patients*. Ann Thorac Surg 2003;75:1711–1714.
9. Chu CM, Leung YY, Hui JYH, Hung IFN, Chan VL, Leung WS, et al. *Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome*. Eur Respir J 2004;23:802–804.
10. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. *Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from new Orleans*. Lancet Respir Med 2020;8:681–686.
11. Mohan V, Tauseen RA. *Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19*. BMJ Case Rep 2020;13:e236519.
12. Alharthy A, Bakirova GH, Bakheet H, Balhamar A, Brindley PG, Alqahtani SA, et al. *COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in the intensive care unit: Two case reports*. J Infect Public Health 2021;14:290–292.

Autor za korespondenciju:

Vesna Dopuda Pantić, Kliničko odeljenje za pulmologiju i alergologiju sa imunologijom, KBC Zvezdara, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: vesnad222@gmail.com

Uloga i značaj vitamina D u prevenciji i lečenju COVID-19 pneumonije

The role and importance of vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 pneumonia

Miljanka Vuksanović,^{1,2} Milica Marjanović Petković,^{1,2} Teodora Beljić Živković^{1,2}

Vitamin D, aktivni oblik i njegovi analozi, predstavlja hormon koji vrši brojne funkcije u organizmu. Oni su od suštinske važnosti za homeostatsku kontrolu metabolizma minerala, kontrolu rasta, diferencijaciju i funkcionalnu aktivnosti brojnih tipova ćelija, uključujući i one u imunološkom sistemu, koži, pankreasu i kostima. Dokazano je da vitamin D pomaže jačanju našeg imunološkog sistema i borbi protiv infekcija. Makrofagi se aktiviraju putem vitamina D3 i proizvode $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, varijantu D vitamina koji pak pokreće stvaranje katelicidina (antimikrobni peptid – AMPs) zaduženog za neutralizaciju infektivnih agensa. Pojava COVID-19 infekcije ponovo je stavila u fokus vitamin D kao važan faktor imunološkog odgovora organizma na ovu virusnu infekciju. Pojavili su se brojni naučni radovi, a ova rad će biti osvrt na njegov značaj i ulogu u toj situaciji.

Ključne reči: vitamin D, pneumonija, COVID-19

Vitamin D, the active form and its analogues, is a hormone that performs numerous functions in the body. They are essential for homeostatic control of mineral metabolism, growth control, differentiation and functional activity of many cell types, including those in the immune system, skin, pancreas and bones. Vitamin D has been proven to help strengthen our immune system and fight infections. Macrophages are activated by vitamin D3 and produce a $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ variant of vitamin D, which in turn triggers the production of cathelicidin (antimicrobial peptide-AMPs) responsible for neutralizing infectious agents. The epidemic of COVID-19 infection has again focused on vitamin D as an important factor in the body's immune response to this viral infection. Numerous scientific papers about this problem have appeared, and this paper will be a review of its significance and role in this situation.

Key words: vitamin D, pneumonia, COVID-19

UVOD

Vitamin D, aktivni oblik i njegovi analozi, predstavlja hormon koji vrši brojne funkcije u organizmu. Primarna uloga je u metabolizmu kalcijuma i fosfora. On svoje efekte ostvaruje preko nuklearnog Vitamin D Receptora (VDR) koji su eksprimirani u brojnim ćelijama, uključujući epitelne ćelije tankog creva i bubrežnih tubula, osteoblaste, osteoklaste, hematopoetske ćelije, limfocite, ćelije epiderma, ćelije pankreasa, miocite i neurone.¹ U većini ciljnih ćelija, vezivanjem vitamina D za VDR aktivira se ekspresija čitave mreže ciljnih gena čija funkcionalna aktivnost upravlja nizom specifičnih bioloških odgovora. Ovi odgovori su tkivno-specifični i mogu biti veoma kompleksni. Oni su od suštinske važnosti za homeostatsku kontrolu metabolizma minerala, kontrolu rasta, diferencijaciju i funkcionalnu aktivnosti brojnih tipova ćelija, uključujući i one u imunološkom sistemu, koži, pankreasu i kostima.

Na nivo vitamina D utiču hrana, unos suplemenata, starenje, navike izlaganja suncu, kreme za sunčanje, boja kože (rasa), etničke karakteristike (pokrivanje kože odećom). Sa druge strane, utvrđeno je postojanje cirkadijalnih promena koncentracije vitamina D, kao i sezonska

varijabilnost u koncentraciji što zavisi od izloženosti ultra ljubičastim zracima (UV zracima) i geografske širine.² Koncentracija vitamina D najniža je u zimu i rano proleće, a najviša u kasno leto i ranu jesen.³ Od gripa i prehlade najčešće se oboljeva tokom zimskih meseci, čemu doprinosi i niži nivo vitamina D. Dokazano je da vitamin D pomaže jačanju našeg imunološkog sistema i borbi protiv infekcija. Makrofagi se aktiviraju putem vitamina D3 i proizvode $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ varijantu D vitamina koji pak pokreće stvaranje katelicidina (antimikrobni peptid – AMPs) zaduženog za neutralizaciju infektivnih agensa.⁴ Studija iz 2007 godine pokazala je da žene koje su uzimale

Skraćenice:

COVID-19 – koronavirus bolest 2019
 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ – $1\alpha, 25\text{-dihidroksi}$ vitamin D3
 AMPs – antimikrobni peptid
 VDR – Vitamin D Receptor
 UV – ultravioletni zraci
 SARS-CoV/SARS-CoV-2
 ACE2 – angiotenzin konvertujući enzim 2
 RONS – reaktivne vrste kiseonika i azota
 DNK – dezoksiribonukleinska kiselina
 LL-37 – katelicidin antimikrobni peptid
 $25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ – 25-hidroksivitamin D
 GSH – Glutation
 NK ćelije – ćelije ubice
 CYP27B1 – citohrom P450, familija 27, pod familija B, član 1
 ROS – reaktivne vrste kiseonika
 TNF α – faktor nekroze tumora-alfa
 NF-kB – nuklearni faktor Kappa-B
 IL – interleukin
 Th ćelije – T-pomoćnih ćelije
 PCR – lančana reakcija polimeraze

¹ Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Zvezdara, Beograd

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd

2000 IU vitamina D3 su 90% manje obolevanje od infekcija gornjih disajnih puteva, te se zato savetuje uzimanje vitamina D u zimskim mesecima kako bi se preventirala pojava respiratornih infekcija.⁵

Pojava COVID-19 infekcije ponovo je stavila u fokus vitamin D kao važan faktor imunološkog odgovora organizma na ovu virusnu infekciju. Stoga su pokrenuta brojna istraživanja u pravcu ispitivanja uloge vitamina u COVID-19 infekciji. Ovaj rad će biti osvrt na njegov značaj i ulogu u toj situaciji.

Interakcija šiljastog S proteina SARS-CoV/SARS-CoV-2 sa ACE2 receptorom

Koronavirus ima četiri najvažnija strukturna proteina: protein nukleokapsid (N), protein membrane (M) i protein omotaca (E), koji su uključeni u sastavljanje virusa i šiljak (S) protein, koji je uključen u ulazak virusa u ćelije domaćina. S protein (spike protein) je najveća struktura koja pravi različite šiljke na površini virusa. On je jako glikoziliran i koristi N-terminalnu signalnu sekvencu da bi mogao da uđe u endoplazmatski retikulum i posreduje u vezivanju za receptore domaćina. Sastoji se od tri segmenta: ektodomena, jednoprolaznog transmembran-skog sidra i intracelularnog repa. Ektodomen je dalje podeljen na dve podjedinice: podjedinicu S1 koja je neophodna za vezivanje za receptor domaćina i podjedinicu S2 koja je odgovorna za fuziju virusa i domaćina ćelijske membrane. S protein je trimer koji je izgrađen od tri S1 glave i trimerne S2 stabljike, što je suštinska strukturna osobina za vezivanje i invaginaciju u ciljne ćelije domaćina. Zbog svoje osnovne uloge u vezivanju domaćina i ulasku virusa, S protein je ključna meta za lečenje infekcija izazvanih koronavirusom.⁶

Na samu interakciju između SARS-CoV-2 šiljastog proteina S i angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE2), od kojih oba sadrže nekoliko cisteinskih ostataka, utiče ravnoteža disulfida i tiola u ćeliji domaćina. Redoks status ćelije domaćina je pod uticajem oksidativnog stresa zbog neravnoteže između reaktivnih vrsta kiseonika/azota i antioksidanata. Nedavne studije su pokazale da suplementacija vitaminom D može smanjiti oksidativni stres, promeniti redoks status ćelije domaćina i blokira ulazak virusa, čime se sprečava infekcija COVID-19 ili smanjuje težina bolesti.⁷

ACE2 je široko rasprostranjen u ljudskom organizmu. Nalazi se vezan za spoljašnju površinu ćelija. Veća ekspresija ACE2 je primećena u organima kao što su tanko crevo, debelo crevo, bubrezi i srce, dok je niža ekspresija ACE2 u jetri i plućima. Ovo objašnjava različitost i šarenolikost kliničke slike kod ove virusne infekcije. On je funkcionalni receptor da SARS-CoV/SARS-CoV-2 uđu u ćelije domaćina. Interakcija virusnih šiljastih proteina sa ACE2 je kritičan korak u ciklusu virusne replikacije. Domen koji se vezuje za receptor virusnih šiljastih proteina i ACE2 ima nekoliko cisteinskih ostataka. Studija Hati i sar.⁸ je istraživala ulogu tiol-disulfidne ravnoteže na interakcije između SARS-CoV/CoV-2 šiljastih

proteina i ACE2. Studija je otkrila da je afinitet vezivanja značajno poremećen kada su sve disulfidne veze i ACE2 i SARS-CoV/CoV-2 šiljastih proteina redukovane na tiolne grupe. Afinitet vezivanja bio je manje ozbiljan kada su disulfidni mostovi samo jednog od partnera za vezivanje svedeni na tiolne.^{8,9}

Održavanje ravnoteže disulfid-tiol je važan aspekt ulaska virusa, reaktivnosti virusa i fuzije virusa, a na njegovu ravnotežu utiče oksidativni stres. Oksidativni stres je disbalans između antioksidanata i slobodnih radikala u organizmu. Reaktivne vrste kiseonika/azota (RONS), imaju važnu ulogu u putevima ćelijske signalizacije (redoks signalizacija), tiol prekidacima, regulaciji inflamatornih citokina, faktora rasta, itd. U normalnim fiziološkim uslovima, održava se ravnoteža između ćelijskog nivoa RONS-a i antioksidansa. Usled bolesti, kada je ta redoks ravnoteža poremećena, ovi moćni oksidanti (slobodni radikali) mogu imati štetne uticaje. Slobodni radikali koji u toj situaciji nastaju napadaju različite ćelije i oštećuju DNK (dezoksiribonukleinsku kiselinu), proteine i lipide. Dolazi do proizvodnje viška RONS-a i nesrazmeran ćelijski antioksidant-oksidantni balans pokreće patogenezu respiratornih virusnih infekcija, kao što je i infekcija SARS-CoV-2.^{6,9}

Preliminarni nalazi sugerišu da genetske varijante u ACE2 proteinu mogu sprečiti infekciju osobe izložene virusu,¹⁰ čime se možda može objasniti to što pojedinci ne razvijaju kliničku sliku COVID-19 infekcije.

Povezanost Vitamina D i redoks statusa cistein tiol/disulfida u plazmi

Odgovor organizma na tešku bolest uključuje promene u cirkulišućim markerima oksidativnog stresa, antioksidativnom statusu i funkciji, zapaljenju, imunitetu i metabolizmu supstrata. Eksperimentalne studije su pokazale da aktivni oblik vitamina D (kalcitriol), smanjuje regulaciju proinflamatornih citokina i pojačava ekspresiju gena LL-37 katelicidin antimikrobnog peptida. U studijama teško bolesnih odraslih osoba sa sepsom, pokazalo se da koncentracije katelicidina u plazmi pozitivno korelira sa koncentracijama 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D), a suplementacija sa vitaminom D povećava nivo LL-37 u plazmi i određene proinflamatorne citokine.^{11,12}

Glavne intracelularne i ekstracelularne redoks sisteme čine Glutation (GSH) i Cistein, i njihovi odgovarajući disulfidi. Studije su pokazale da je nivo ovih tiol redoks sistema u plazmi nizak kod kritično bolesne dece i odraslih u poređenju sa zdravim kontrolama. Približno 60% kritično bolesnih pacijenata je imalo nedostatak vitamina D. In vitro, kalcitriol direktno reguliše ključne enzime uključene u GSH redoks homeostazu, glutathion cistein ligazu i glutathion reduktazu.¹⁰

Han Je i sar. su pokazali da suplementacija visokim dozama vitamina D3 kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, kao i kod teško bolesnih pacijenata, smanjuje dužinu boravka u bolnici.¹³

Povezanost nedostatka vitamina D, lošeg imuniteta i bolesti pluća

Deficit vitamina D koji je prisutan u svetu je u fokusu brojnih istraživanja.¹⁴ Od nedavno je poznato da vitamin D posreduje u ćelijskoj proliferaciji, diferencijaciji, kao i imunomodulaciji. Vitamin D receptor (VDR) široko je eksprimiran u većini imunskih ćelija, uključujući monocyte, makrofage, dendritske ćelije, ćelije ubice (NK ćelije), T i B limfocite koji imaju sposobnost da eksprimiraju 1 α -hidroksilazu i lokalno sintetišu aktivni D hormon.¹⁵

D hormon sintetisan lokalno u tkivima ili prisutan u krvi deluje na brojne ćelije i tkiva u organizmu, endokrino, autokrino i parakrino, i služi kao veza između ekstraćelijskih stimulusa i genomskih odgovora.

Mnoge imune ćelije eksprimiraju receptor za vitamin D (VDR), receptor za 1,25(OH)2D. Ćelije poput makrofaga i dendritičnih ćelija, koje su odgovorne za urođen imunološki odgovor, takođe izražavaju CYP27B1 enzim i sposobni su da pretvore 25(OH)D u aktivni 1,25(OH)2D.

Aktivacija respiratornih makrofaga kao odgovor na infekciju COVID-19 može izazvati početak proizvodnje ROS (reaktivne vrste kiseonika) i uzrokovati oksidativno oštećenje tkiva domaćina. ROS doprinose oksidativnom oštećenju koje traje u hroničnoj fazi infekcije i uključeno je u funkcionalno oštećenje različitih tkiva. ROS je uključen u eliminaciju patogena, ali studije sugerišu da se rast virusa stimuliše u oksidativnom okruženju. ROS može olakšati ulazak virusa i na taj način promovisati virusnu infektivnost. Oksidativni stres pomaže rast virusa u akutnom stadijumu, a u hroničnom stadijumu učestvuje u oštećenju tkiva.¹⁶ Kod virusne infekcije dolazi do masovne proizvodnje ROS, koji se ne mogu neutralisati odbrambenim mehanizmima, kao što su urođeni imunitet i antioksidantna odbrana, što uzrokuje oštećenje bioloških molekula, promenu njihove funkcije, što će dovesti do spektra patološke kliničke slike.

Uloga vitamina D na urođeni imuni sistem ogleda se u inhibiciji sazrevanja dendritičnih ćelija, čime blokira njihovu prezentaciju antigena u T pomoćnim ćelijama, indukuje diferencijaciju makrofaga i vrši direktno antibakterijsko i antivirusno delovanje indukcijom katelicidina i defensin peptida. Takođe, on potiskuje oslobađanje interleukina (IL6, IL12), faktora nekroze tumora-alfa (TNF α), nuklearnog faktora Kappa-B (NF-kB), itd. Što se tiče stečenog imunološkog odgovora, vitamin D modulira ravnotežu podgrupa T-pomoćnih ćelija (Th ćelije), inhibira Th1 i Th17 efektorske ćelije, koje učestvuju u inflamaciji i autoimunosti. Vitamin D indukuje aktivnost i razvoj Th2 ćelije i pospešujući razvoj regulatornih T ćelija (Treg ćelija).¹⁷

Vitamin D izaziva antivirusni efekat protiv rinovirusa u kultivisanim ćelijama respiratornog epitela, efekat koji takođe može da se postigne dodavanjem egzogenog LL-37.¹⁸ Takođe je dokazan efekat LL-37 protiv virusa infulence.¹⁹

Meta-analiza 25 randomiziranih kontrolisanih studija, koje su uključile 10933 učesnika, proučavala je uticaj vitamina D na rizik od respiratornih virusnih infekcija.

Dodavanje vitamina D na početku infekcije smanjilo je rizik od jedne ili više infekcija za 40,3%. Smanjenje stope infekcije bilo je veće za 55,0% kod onih koji su već bili na vitaminu D. Korist je uočena kod redovnog dnevnog doziranja, ali ne i kod povremenih bolusnih doziranja vitamina D.¹⁷

Postoje dokazi da nedostatak vitamina D može imati veliki uticaj na težinu respiratornih virusnih infekcija. Nedavno su objavljeni rezultati petnaestogodišnjeg praćenja kohorte od 9548 odraslih, starosti 50–75 godina, koja je pokazala prisutnu insuficijenciju vitamina D kod 44% (25(OH)D 30–50 nmol/l) i nedostatak kod 15% (25(OH)D <30 nmol/l). U poređenju sa onima sa dovoljnim nivoom vitamina D, ljudi sa nedostatkom vitamina D imali su češći respiratorni mortalitet od čak 41%.¹⁸

Pretpostavke o mehanizmima protektivnog dejstva vitamina D u COVID-19 infekciji

Jedarni receptor (VDR) za 1,25(OH)2D izražen je u većini imunih ćelija, uključujući aktivirane T ćelije, B ćelije, dendritične ćelije i makrofage.¹⁹ Od ranije je poznato da je vitamin D važan za fagocitozu bakterija, uključujući *Micobacterium tuberculosis*²⁰ i *Escherichia coli*²¹, od strane makrofaga.

Lokalna sinteza 1,25(OH)2D3 koja je prisutna u alveolarnim makrofagima i epitelnim ćelijama respiratornog sistema odgovorna je za mnoge imunološke efekte vitamina D kod respiratornih bolesti. U početnim fazama akutne upale inhibira proliferaciju ćelija Th1 i Th17 i oslobađanje njihovih citokina (TNF- α , IL-1, IL-2, IL12, IL-23 i IL-17, IL-21).²² On igra važnu ulogu i u fazi sanacije upale podstičući diferencijaciju Th2 i oslobađanje njihovih citokina (IL-4 i IL-10), kako bi se izbeglo oštećenje organa prekomernim imunološkim odgovorom.²³

Važan deo ovog baktericidnog efekta odnosi se na VDR posredovanu indukciju katelicidina, katjonskog baktericidnog peptida od strane 1,25(OH)2D.²⁴ Može se proizvesti katelicidin (LL-37) ne samo u makrofagima već i epitelnim ćelijama disajnih puteva i ima antivirusno delovanje, posebno protiv virusa koji imaju omotač poput SARS-CoV-2.²⁵ Povišen nivo katelicidina uzrokuje regrutovanje neutrofila, monocita i T ćelija u zaraženim tkivima čime se pospešuje uklanjanje respiratornih patogena, a takođe indukuje i apoptozu zaraženih epitelih ćelija.

Studija iz Italije određivala je vitamin D u serumu kod 107 pacijenata kojima je urađen PCR SARS-CoV-2, 3 dana od infekcije. Utvrdili su da postoji statistički značajna razlika u nivou 25(OH)D. Pacijenti (n = 27) koji su bili pozitivni na SARS-CoV-2 su imali niže koncentracije 25(OH)D u serumu (27,75nmol/l) u poređenju sa onima koji su bili negativni (n = 80), a čija je vrednost 25(OH)D iznosila 61,5nmol/l.²⁶

Polazeći od dokaza da vitamin D ima antivirusni efekat italijanski naučnici su uradili studiju o uticaju vitamina D na ishod i ozbiljnost COVID-19 infekcije i dnevnoj stopi smrtnosti. Kod 42 uzastopno primljena odrasla paci-

jenta na intenzivnu negu u Bariju u Italiji određivana je koncentracija 25(OH)D. Studija je pokazala da je stopa dnevne smrtnosti bila 10-50% veća kod 10 pacijenata sa ozbiljnim nedostatkom vitamina D (≤ 25 nmol/l) u poređenju sa 5% smrtnosti među 32 osobe čiji je vitamin D bio veći od 25 nmol/l.²⁷

Preliminarni rezultati brojnih studija ukazuju da uvođenje holkaciferola u dozi od 4000 IU/dan može imati uticaj na brže izlječenje i bolji ishod COVID-19 infekcije.¹⁷ Ova koncentracija holkaciferola može da modulira urođen imunološki odgovor i ostvari povoljan anti-virusni efekat smanjenjem ekspresije inflamatornih citokina interleukin-6 (IL-6) i interleukin-17 (IL-17), a povećava ekspresiju interleukin-10 (IL-10).²⁸

ZAKLJUČAK

Većina članaka je pokazala da nivo vitamina D u krvi ima uticaja na oboljevanje, tok i ishod COVID-19 pneumonije i same bolesti uopšte. Upravo loš status vitamina D može povećati šanse za infekciju korona virusom i uticati na težinu kliničke slike, kao i na povećanu smrtnost.

S obzirom da većina bolesnika ima nizak nivo vitamina D, preporuke su da se pacijentima sa COVID-19 infekcijom daje terapijska doza holkaciferola 4000 IU/dan (ili alfakalcidol 2 µg/dan) tokom 4 nedelje, a potom nastavi sa 1000 IU/dan. Alternativno, može se na početku lečenja proveriti nivo 25(OH)D, pa se zatim sprovoditi supstitucija prema izmerenoj koncentraciji vitamina D.

LITERATURA

1. Rheem DS, Baylink DJ, Olafsson S, Jackson CS, Walter MH. *Prevention of colorectal cancer with vitamin D*. Scand J Gastroenterol 2010;45:775-784.
2. Rejnmark L, Lauridsen AL, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. *Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism*. Eur J Endocrinol 2002;146:635-642.
3. Diffey BL. *Modelling the seasonal variation of vitamin D due to sun exposure*. Br J Dermatol 2010;162:1342-1348.
4. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science 2006;311:1770-1773.
5. Aloia JF, Li-Ng M. *Re: epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect 2007; 135:1095-1096.
6. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. *Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review*. Protein J 2020; 39:644-656.
7. Teymoori-Rad M, Marashi SM. *Vitamin D and Covid-19: From potential therapeutic effects to unanswered questions*. Rev Med Virol 2021;31:e2159.
8. Hati S, Bhattacharyya S. *Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor*. ACS Omega 2020;5:16292-16298.
9. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. *Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein*. J Med Virol 2020;92:1580-1586.
10. Alvarez JA, Grunwell JR, Gillespie SE, Tangpricha V, Hebbard KB. *Vitamin D deficiency is associated with an oxidized plasma cysteine redox potential in critically ill children*. J Steroid Biochem Mol Biol 2018;175:164-169.
11. Schögl A, Muster RJ, Kieninger E, Casaulta C, Tapparel C, Jung A, et al. *Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37*. Eur Respir J 2016;47:520-530.
12. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, et al. *Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37*. PLoS One 2011; 6:e25333.
13. Han JE, Alvarez JA, Staitieh B, Tangpricha V, Hao L, Ziegler TR, et al. *Oxidative stress in critically ill ventilated adults: effects of vitamin D3 and associations with alveolar macrophage function*. Eur J Clin Nutr 2018;72:744-751.
14. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. *A global representation of vitamin D status in healthy populations*. Arch Osteoporos 2012;7:155-172.
15. Adams JS, Hewison M. *Update in vitamin D*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:471-478.
16. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. *Redox Biology of Respiratory Viral Infections*. Viruses 2018;10:392.
17. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, et al. *Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation*. R Soc Open Sci 2020;7:201912.
18. Brenner H, Holleczer B, Schöttker B. *Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Mortality from Respiratory Diseases in a Cohort of Older Adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic?* Nutrients 2020;12:2488.

Autor za korespondenciju:

Asist. dr sci. med. dr Miljanka Vuksanović, Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Zvezdara, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-mail: miljankav@gmail.com

COVID-19 može biti nezavisni faktor psihosocijalnog rizika kod zdravstvenih radnika

COVID-19 can be an independent psychosocial risk factor in health care workers

Nataša Petrović - Stanojević^{1,2}

Pandemija Covid-19 nametnula je različite opasnosti po dobrobit zdravstvenih radnika, utičući na njihovo fizičko, mentalno i finansijsko zdravlje. Pošto postoji sve veći broj dokaza koji sugerišu da COVID-19 može biti nezavisni faktor rizika kod zdravstvenih radnika, cilj ovog rada je da pruži pregled takvih rizika i kategorija opasnosti koje utiču na zdravstvene radnike tokom pandemije Covid-19. Analizom dobijenih podataka otkriveni su glavni uzroci i izvori psihosocijalnih faktora rizika. Prevencija rizika i mere koje se odnose na rešavanje takvih pitanja - nedostatak kadra, nejednakosti na radnom mestu, brigu o posebnim kategorijama zdravstvenih radnika, zahtevaju dalja istraživanja.

Ključne reči: zdravstveni radnici, zdravlje na radu, psihosocijalni rizici, Covid-19

The Covid-19 pandemic has imposed various dangers to the well-being of health workers (HCW), affecting their physical, mental and financial health. As there is growing evidence to suggest that COVID-19 may be an independent risk factor in HCW, the aim of this review is to provide an overview of such risks and categories of hazards affecting HCW during the Covid-19 pandemic. The analysis of the obtained data revealed the main causes and sources of psychosocial risk factors. Risk prevention and measures related to resolving such issues - lack of staff, inequalities in the workplace, care for special categories of health workers, require further research.

Keywords: health workers, health at work, psychosocial risks, Covid-19

UVOD

Rezultati brojnih studija o efektima pandemije na zdravstvene radnike (ZR) naglašavaju višestruke načine na koje pandemija Covid-19 predstavlja značajnu pretnju njihovom fizičkom, psihičkom i socijalnom blagostanju.¹⁻³

Psihosocijalni rizici (PSR) odnose se na dizajn radnog mesta i upravljanje poslom, kao i na njegov društveni i organizacioni kontekst koji imaju potencijal da nanese štetu radnicima.⁴

Poznato je da su zdravstveni radnici izloženi različitim PSR na poslu,⁵ a epidemije zaraznih bolesti pogoršavaju takve rizike.⁶ Izloženost fizičkim opasnostima i psihosocijalnim rizicima u zdravstvu, proizilazi iz prekovremenog rada, preopterećenosti poslom,⁷ nedovoljnog broja pauza i dana odsustva sa posla, što dovodi do loše ravnoteže između poslovnog i privatnog života.⁸ Kao poseban dodatni faktor izdvaja se izloženost neadekvatnom društvenom ponašanju, kao što su nasilje i uznemiravanje zdravstvenih radnika kako na poslu tako i u vanposlovnom okruženju.⁹ Brzi pregled i meta-analiza glavnih istraživačkih studija o psihološkim efektima na kliničare koji su radili u ranijim epidemijama (teški akutni respiratorni sindrom SARS; bliskoistočni respiratorni sindrom

MERS, bolest virusa ebole; virus gripa A podtip H1N1; virus gripa A podtip H7N9)⁴ otkrili su da faktori rizika za psihički stres uključuju mlađe radnike, roditelje sa malom decom ili brigu o zaraženom članu porodice.

Specifične preventivne mere za PSR uključuju obezbeđivanje obuke radnicima, promene u organizaciji rada, redizajniranje radnih zadataka, psihološko savetovanje, promene u rasporedu radnog vremena i adekvatne procedure za rešavanje konflikata.¹⁰ Mere koje su uspešno upravljale efektima psiholoških efekata na kliničare koji su radili u ranijim epidemijama uključivale su: jasnu komunikaciju, pristup adekvatnoj ličnoj zaštiti, adekvatan odmor i praktičnu i psihološku podršku.⁴

Materijal i metode

Osnov za ovaj rad predstavljaju podaci iz pregledne publikacije¹ objavljene marta 2021. godine, a koja je obuhvatila 131 studiju, 31 revijalni članak i 56 članaka iz ostalih kategorija, sa dodatnom analizom 6 studija objavljenih kasnije, a koje su se bavile navedenom tematikom.

Negativan uticaj na zdravstvene radnike

Podaci iz radova i sistematskih pregleda tokom pandemije Covid-19 sugerišu da se među zdravstvenim radnicima primećuju veće stope prevalencije anksioznosti, stresa i depresije. Studija iz Kine¹¹ mesec dana nakon

¹ Kliničko odeljenje za pulmologiju i alergologiju sa imunologijom, KBC Zvezdara, Beograd

² Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Beograd

izbijanja epidemije COVID-19, pokazala je da je 3,8% ispitanika prijavilo posttraumatski stress sindrom (PTSS), dok su druge studije prijavile prevalenciju PTSS-a koja je dostigla 43% do čak 56,6%.¹² Članci naglašavaju da su zdravstveni radnici koji rade u preopterećenim zdravstvenim sistemima izloženi povećanom riziku od PTSS-a i da će se situacija verovatno pogoršati u budućnosti nakon drugog i trećeg talasa pandemije.¹³ Poremećaji spavanja i nesanica prijavljeni su u studijama kao negativan simptom proistekao iz pandemije koji dodatno utiče na dobrobit ZR. Prijavljeni su sindrom sagorevanja, umor, fizička i emocionalna iscrpljenost.

Dok su zdravstveni radnici na prvoj liniji najviše pogođeni psihosocijalnim rizicima i povezanim negativnim zdravstvenim ishodima, dokazano je da uvođenje novih procedura, kao i povećan rizik od infekcije mogu uticati na mentalno zdravlje svih radnika u celom zdravstvenom sistemu, uključujući pored lekara i medicinskih sestara, i ostalo, medicinsko i nemedicinsko osoblje, kao što su srodni zdravstveni radnici, farmaceuti, tehničari, administratori, službeno osoblje i radnici na održavanju, kao i medicinske sestre u primarnoj zaštiti.¹⁴

Osobe ženskog pola, kada se gleda polna diferencijacija i medicinske sestre, kada je predmet analize sistematizacija radnog mesta, obično čine ogromnu većinu ispitanika u uzorcima koji su korišćeni u analiziranim empirijskim studijama. Studija u Italiji je pokazala da je i kod žena lekara veća verovatnoća da iskuse umor i sindrom sagorevanje,¹⁵ a slično u Turskoj, studija na bolničkim radnicima je pokazala da je rizik od razvoja anksioznosti kod žena bio 16,6 puta veći nego kod muškaraca.¹⁶ Unakrsna anketa lekara stažera - pripravnika u SAD otkrila je da su pripravnici koji su radili sa Covid-19 pacijentima bili značajno više izloženi stresu i iskusili veći pritisak, a verovatnije je da će žene pripravnici imati veći stres od muškaraca.¹⁷

Studija među 376 medicinskih sestara i lekara u Italiji, kao i one u Kini, Latinskoj Americi otkrile su značajan efekat pola i profesionalne uloge na pojavu psihosomatskih simptoma i sindroma sagorevanja, pri čemu su muškarci imali simptome ređe nego žene, a lekari ređe od medicinskih sestara.^{17,18}

Psihosocijalni rizici i lična zaštitna oprema (PPE)

Studije naglašavaju kako je strah od infekcije i prenošenja virusa na članove porodice, kolege i prijatelje dominantna briga među zdravstvenim radnicima i najvažniji faktor rizika za njihovo fizičko, ali i psihičko blagostanje i mentalno zdravlje. Prema ispitivanim studijama, postoje tri kategorije faktora rizika koji se povezuju sa LZO: anksioznost u vezi sa rizikom od infekcije usled nedostatka LZO; anksioznost i fizička nelagodnost u vezi sa upotrebom rutina i protokola; smetnje u sprovođenju svakodnevnog posla i moralne dileme.

Anksioznost povezana sa rizikom od infekcije zbog nedostatka adekvatne LZO

Nedostatak ili neadekvatna zaštitna oprema za ZR se sistematski pominje kao psihosocijalni faktor rizika koji izaziva strah od infekcije i prenošenja virusa. Nedostatak LZO dovodi do produžene upotrebe ili ponovnog korišćenja iste opreme, pojačavajući osećaj nesigurnosti i ranjivosti među zdravstvenim radnicima, dok samo 22% smatra da je LZO adekvatna.¹⁹

Rutine i protokoli korišćenja LZO u vezi sa anksioznošću i fizičkom nelagodnošću

Većina studija naglašava da čak i kada je LZO dostupna, prolongirana upotreba iste predstavlja izvor anksioznosti za ZR, a takođe i potreba za obukom za pravilno nošenje/skidanje LZO predstavlja dodatni izvor anksioznosti.^{3,20} Studija u Pakistanu naglašava kako na anksioznost u vezi sa upotrebom LZO najviše utiče nemogućnost unošenja vode i korišćenje toaleta.²⁰ Štaviše, produžena upotreba LZO je povezana sa značajnom fizičkom nelagodnošću kao što su iritacije kože, hipoksija i hipoglikemija. Zapažanja o pridržavanju zdravstvenih radnika u univerzitetskoj bolnici u Nemačkoj otkrila su nedostatke u korišćenju preporučene lične zaštitne opreme (PPE) među zdravstvenim radnicima koji se brinu o bolesnicima na Covid-19 odeljenjima tokom prvog perioda pandemije SARS-CoV-2. Nedostaci su ukazivali na jasnu potrebu za obukom za pravilnu upotrebu LZO.²¹

PPE i problemi u praksi

Produžena upotreba LZO u različitim okruženjima u zdravstvenoj zaštiti povezana je sa preprekama u komunikaciji između ZR i između ZR i pacijenata, kao i teškoćama u kretanju i stalnom potrebom za prilagođavanjem protokolima i bezbednosnim smernicama koji se često menjaju.²⁰ Štaviše, upotreba LZO je povezana sa moralnim dilemama, na primer, potreba da se brine o pacijentu za koga se sumnja da je zaražen sa SARS-CoV-2 virusom, a da nema odgovarajuću LZO; ili nemogućnost pružanja emocionalne podrške putem izraza lica i dodira.²² Na primer, u logopedskoj praksi jedan od najvećih izazova je teškoća u komunikaciji sa pacijentima putem izraza i gestova za demonstriranje pokreta, što je otežano usled upotrebe LZO. Pored toga, oftalmolozi, otorinolaringolozi, logopedi i ostali zdravstveni radnici koji su u bliskom kontaktu sa bolesnicima su profesionalne grupe sa visokim rizikom od infekcije. Smatra se da svi ovi faktori povećavaju anksioznost i moralni stres među ZR i dalje utiču na njihovo psihičko blagostanje i mentalno zdravlje.

Psihosocijalni rizici i sadržaj posla

Pregledom su pronađene dve kategorije faktora rizika u vezi sa sadržajem posla: preraspoređivanje i moralna dilema.

Preraspoređivanje zdravstvenih radnika na brigu o Covid-19 pacijentima

Preraspoređivanje u okruženje Covid-19 bolesnika i potreba za brzim prilagođavanjem, stvara anksioznost zbog straha od infekcije²³ i psihički stres zbog osećaja neadekvatnosti u novoj ulozi.²⁴ Protokoli bezbednosti i kontrole infekcije koji podrazumevaju izolaciju pacijenata od njihovih najbližih čine ZR kao posrednike između njih, što dodatno povećava zahteve radnika.²³

Moralne dileme

Upravljanje oskudnim resursima i donošenje teških odluka (npr. trijaža, odluka o stavljanju na respirator) stvara sukob između profesionalnih i etičkih vrednosti s jedne strane i sopstvene bezbednosti ZR ili dostupnosti resursa s druge strane.²⁵ Suočavanje sa osećanjem uznemirenosti pacijenata Covid-19, kao i gubitkom velikog broja pacijenata i kolega, identifikovani su kao značajni psihosocijalni faktori rizika koji utiču na mentalno zdravlje ZR.

Ono što treba napomenuti je da emocionalno opterećenje i stres koji je iz toga proizašao, i moralna dilema utiču na sve ZR. Osim onih koji rade na prvoj liniji sa pacijentima Covid-19, slični problem se sreću i u porodištima, hirurškim salama, među stomatološkim zdravstvenim osobljem, u institucijama za mentalno zdravlje, kao i kod oftalmologa i farmaceuta.²⁶ Svi su oni zloženi povećanom emocionalnom naprezanju i podložni moralnim povredama.

Psihosocijalni rizici i organizacija rada

Organizacija rada se odnosi na to kako se rad planira, organizuje i upravlja, kao i na izbore u nizu aspekata kao što su procesi rada, dizajn posla, odgovornosti, rasporeda zadataka, raspored rada, tempo rada, pravila i procedure i donošenje odluka. Mnogi stresori vezano za organizaciju rada, uključujući nejasne informacije i česte promene bezbednosnih protokolanedostatak objekata za odmor i brigu o ličnoj higijeni, ometanje radnih rutina i izolaciju i karantin za radnike.^{21,24}

Preopterećenost poslom tokom pandemije je jasan PSR u smislu broja pacijenata i sati; dodatne i neplanirane smene, pogotovu noćne koje smanjuju autonomiju zdravstvenih radnika da odlučuju o korišćenju slobodnog vremena.²⁷ Dodatni stresori, kao što su nedostatak brige o deci i loša ravnoteža između posla i porodice, predstavljaju značajan izvor anksioznosti za ZR.²⁸ Među psihosocijalnim faktorima rizika koji izgleda da su specifični za žene - medicinske sestre je neizvesnost da će njihova organizacija podržati/pobrinuti za njihove lične i porodične potrebe ako razviju infekciju, pristup brizi o deci tokom povećanog radnog vremena i zatvaranja škola, i podrška za druge lične i porodične potrebe kako se radno vreme i zahtevi povećavaju.²⁸

Društvo i društveni zahtevi kao izvori psihosocijalnih rizika

Stigmatizacija i nasilje nad zdravstvenim radnicima

Zdravstveni radnici su u određenim slučajevima stigmatizovani u svojim zajednicama kao nosioci virusa. Studije u Indiji i Južnoj Aziji pokazuju da zdravstveni radnici prijavljuju strah od stigme ili diskriminacije u svom susedstvu i da se često plaše da odu kući posle posla, dok takođe u zemljama sa niskim i srednjim prihodima, stigma dovodi do čak i deložacije iz smeštaja i fizičkih napada.^{2,29} Stigmatizacija kao psihosocijalni faktor rizika je takođe istaknuta u komentarima i mišljenjima koji se fokusiraju na UK i SAD.^{21,22} Štaviše, studije pokazuju da su ZR često mete procesa stigmatizacije kroz svoje profesionalne uloge, etničku pripadnost, pol i rasu. Medicinske sestre generalno, zatim žene, pripadnici crne rase, azijski i manjinski etnički zdravstveni radnici i svi oni koji kombinuju ove karakteristike su teže pogođeni.²¹ Sa druge tačke gledišta, ZR se često bore sa emocionalnim stresom koji je uzrokovan predstavljanjem ZR kao heroja u medijima i u javnom diskursu. Čini se da ovi prikazi vrše pritisak na ZR da ispune ideal, dodajući dodatni nivo anksioznosti, a takođe se često povezuju sa osećanjem krivice za one ZR koji nisu raspoređeni na prvu liniju borbe protiv Covid-19 u odnosu prema njihovim kolegama.^{29,30}

Finansijski stres

Pregledani članci izveštavaju o stresu koji se odnosi na finansijsku situaciju zdravstvenih radnika zbog gubitka prihoda, mogućeg smanjenja plata i odsustva, kao i otpuštanja.³⁰ Pored toga, mnogi zdravstveni radnici su jedina podrška drugima u porodici koji su možda izgubili posao, a pod finansijskim pritiskom, medicinske sestre se mogu osećati prinuđenim da rade više sati nego što je zdravo.²⁹

DISKUSIJA

Pregledana su istraživanja koja su sprovedena o psihosocijalnim rizicima za zdravstvene radnike tokom pandemije Covid-19, identifikujući kategorije rizika, kao i mere prevencije u vezi sa njima. Iako svaki zdravstveni sistem ima svoje specifičnosti, uticaj izbijanja zaraznih bolesti na ZR ima određene aspekte koji su nezavisni od nacionalnog konteksta.^{31,32}

Podaci pokazuju da pandemija COVID-19 nosi značajan psihosocijalni teret za ZR—posebno medicinske sestre i osobe ženskog pola—koji pogađa kako radnike na prvoj liniji tako i one koji nisu direktno uključeni u lečenje COVID-19 pacijenata. Glavni rizici se odnose na tri izvora³³⁻³⁶: (1) sadržaj posla, koji je rezultat preraspoređivanja sa uobičajenog radnog mesta i određenih moralnih dilema; (2) organizaciju rada, kao što je nedostatak komunikacije i preopterećenost poslom/loša ravnoteža

između posla i privatnog života; i (3) rizici povezani sa društvenim kontekstom, kao što je povećano nasilje nad zdravstvenim radnicima i finansijska nesigurnost.

Utvrđeno je da su česte izmene smernice za terapijske procedure i lečenje i nedostatak jasnih informacija stresni za ZR. Promenljiva epidemiološka situacija i mutacije virusa SARS-CoV-2 rezultiraju promenom ustaljene prakse i protokola, a u ovoj situaciji jasna i efikasna komunikacija unutar ustanova za negu je ključna.^{37,38} S tim u vezi, takođe je važno da se sarađuje sa zdravstvenim radnicima u vezi sa njihovim zabrinutostima koje bi mogle dovesti do oklevanja ili nespremnosti u vezi sa vakcinacijom protiv Covid-19.^{34,39,40} Obavezna obuka za svo osoblje je važna mera podrške pridržavanju bezbedne upotrebe LZO, čime se svakako smanjuje nesigurnost i anksioznost vezane za njenu upotrebu.

Istraživanje uslova rada zdravstvenih radnika tokom pandemije je u toku, a nove studije pružaju buduće detalje o PSR-ima i njihovom uticaju. Budući da mnogi pacijenti sa Covid-19 imaju već postojeće komorbiditete, unapređenje istraživanja različitih vrsta terapijskih procedura može pomoći da se smanji opterećenje na jedinicama intenzivne nege.⁴¹ Longitudinalne studije će pružiti važne informacije; na primer, studija koja je analizirala promenu stanja mentalnog zdravlja španskih medicinskih sestara tokom izbijanja Covid-19, otkrila je da se promene dešavaju u tri faze: u ranoj fazi njihovo iskustvo je uglavnom bilo ambivalentno, jer su bile rastrzane između osećaja profesionalne obaveze i straha od zaraze; srednji stadijum karakteriše anksioznost, depresija, somatizacija, kompulzivnost, strah i iritacija; a u kasnijoj fazi počinje da dolazi do psihološke adaptacije, kroz osećanja smislenosti i adekvatnosti sopstvenog rada.⁴²

Istraživanje razlika u izvorima PSR-a tokom različitih talasa pandemije takođe bi moglo da pruži važnu perspektivu u pogledu zapošljavanja i efikasnosti preventivnih mera (npr. dostupnost LZO i obuka o bezbednoj upotrebi) i novih mera BZR, posebno onih koje bavi se društvenim i društvenim rizicima kojima su izloženi zdravstveni radnici i onima koji povećavaju učešće radnika u BZR.

Analiza članaka u ovom pregledu otkrila je sledeće nedovoljno razjašnjene teme na koje bi se buduća istraživanja trebalo dalje fokusirati:

- Dugoročni uticaj identifikovanih psihosocijalnih faktora. Dizajn longitudinalnih studija može biti od posebnog značaja za proučavanje dugoročnih efekata pandemije na dobrobit ZR, posebno u svetlu lečenja najrazličitijih kategorija non-COVID pacijenata koje je odloženo zbog pandemije i koje će svakako predstavljati veliko opterećenje za sve zdravstvene sisteme u vremenu koje dolazi.

- Psihosocijalni rizici za različite profesionalne grupe zdravstvenih radnika. Potrebno je prikupiti dokaze u vezi sa faktorima rizika koji su specifični za najrazličitije grupe zdravstvenih radnika koji nisu bili direktno uključeni u COVID sistem - npr. logopedi, pomoćno osoblje, osoblje na pripremi hrane, administrativno osoblje u zdravstve-

nim ustanovama, kao i za negovatelje i terapeute koji rade u zajednici. Takođe je potrebno više dokaza u vezi sa faktorima rizika za ZR zaposlene u ustanovama primarne zdravstvene zaštite i socijalne zaštite, kao i u okruženjima koja su posebno postavljena za kontrolu pandemije (npr. radnici koji sprovode laboratorijske Ag I PCR testiranja).

- Dokazi o etničkim i/ili rasnim nejednakostima u ishodima mentalnog zdravlja među zdravstvenim radnicima. Potrebno je više dokaza u vezi sa stvarnim mehanizmima i kontekstima koji povećavaju interseksionalnu ranjivost, uključujući: empirijske dokaze u vezi sa uticajem pandemije na fizičko i psihičko blagostanje ZR koji se identifikuju kao etničke i rasne manjine;

- Konačno, potrebna je analiza širih mera društvene politike koje mogu sprečiti i ublažiti identifikovane psihosocijalne rizike za zdravstvene radnike da bi se ojačala spremnost zdravstvenih sistema za buduće pandemije. Pošto je pandemija Covid-19 prva koja je uticala na evropske, pa i svetske zdravstvene sisteme u ovom veku, analize specifične za svaku zemlju pojedinačno o uslovima rada i zapošljavanja zdravstvenih radnika u vezi sa psihosocijalnim rizicima zaslužuju dalje istraživanje.

ZAKLJUČCI

Ovaj pregled pokazuje da psihosocijalni rizici predstavljaju stalni problem zdravstvenih radnika tokom svih prethodnih epidemija, pa tako i tokom akutne pandemije Covid-19. Nalazi ukazuju da je dalji naglasak na prevenciji i ublažavanju ovih rizika od suštinskog značaja.

Analiza nakon godinu dana u velikoj meri potvrđuje navode ispitivanja koja su sprovedena u ranoj fazi globalne pandemije Covid-19 u smislu negativnih zdravstvenih ishoda za ZR. Uticaj pandemije na sve zdravstvene radnike, kako kliničare, tako i zdravstvene radnike u široj zajednici, je nesumnjiv i neophodno je uložiti dodatni napor da sa izloženost psihosocijalnom stresu celokupnog medicinskog osoblja svede na minimum. To predstavlja osnov za održivost zdravstvenih sistema, kako globalno, tako i pojedinačno u svim zemljama.

LITERATURA

1. Franklin P, Gkiouleka A. *A Scoping Review of Psychosocial Risks to Health Workers during the Covid-19 Pandemic*. Int J Environ Res Public Health 2021;18:2453.
2. WHO Director-General's Statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020. Available online: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
3. Luo M, Guo L, Yu M, Wang H. *The Psychological and Mental Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Medical Staff and General Public—A Systematic Review and Meta-analysis*. Psychiatry Res 2020;291:113190.
4. Shreffler J, Petrey J, Huecker M. *The Impact of COVID-19 on Healthcare Worker Wellness: A Scoping Review*. West J Emerg Med 2020;21:1059–1066.
5. Adriaenssens J, De Gucht V, Maes S. *Determinants and prevalence of burnout in emergency nurses: A systematic review of 25 years of research*. Int J Nurs Stud 2015; 52:649–661.

6. Barello S, Falcó-Pegueroles A, Rosa D, Tolotti A, Graffigna G, Bonetti L. *The psychosocial impact of flu influenza pandemics on healthcare workers and lessons learnt for the COVID-19 emergency: a rapid review*. Int J Public Health 2020;65:1205–1216.
7. Jennings, B.M. *Work Stress and Burnout among Nurses: Role of the Work Environment and Working Conditions*. In Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses; Hughes, R.G., Ed.; Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville, MD, USA, April 2008; Chapter 26.
8. Ferri P, Guadi M, Marcheselli L, Balduzzi S, Magnani D, Di Lorenzo R. *The impact of shift work on the psychological and physical health of nurses in a general hospital: A comparison between rotating night shifts and day shifts*. Risk Manag Health. Policy 2016;9:203–211.
9. Vento S, Cainelli F, Vallone A. *Violence against Healthcare Workers: A Worldwide Phenomenon with Serious Consequences*. Front Public Health 2020;8:570459.
10. Nowrouzi B, Lightfoot N, Larivière M, Carter L, Rukholm E, Schinke R, Belanger-Gardner D. *Occupational Stress Management and Burnout Interventions in Nursing and Their Implications for Healthy Work Environments: A Literature Review*. Workplace Health Safety 2015;63:308–315.
11. Yin Q, Sun Z, Liu T, Ni X, Deng X, Jia Y, et al. *Posttraumatic stress symptoms of health care workers during the corona virus disease*. Clin Psychol Psychother 2020;27:384–395.
12. Rossi R, Socci V, Pacitti F, Di Lorenzo G, Di Marco A, Siracusano A, et al. *Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy*. JAMA Netw Open 2020; 3:e2010185.
13. Luceno-Moreno L.; Talavera-Velasco B.; García-Albuera Y.; Martín-García J. *Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17:5514.
14. Luo LS, Jin YH, Cai L, Pan ZY, Zeng XT, Wang XH. *COVID-19: Presumed Infection Routes and Psychological Impact on Staff in Administrative and Logistics Departments in a Designated Hospital in Wuhan, China*. Front Psychol 2020;11:1501.
15. Buselli R, Baldanzi S, Corsi M, Chiumiento M, Del Lupo E, Carmassi C, et al. *Psychological Care of Health Workers during the COVID-19 Outbreak in Italy: Preliminary Report of an Occupational Health Department (AOUP) Responsible for Monitoring Hospital Staff Condition*. Sustainability 2020;12:5039.
16. Hacımusalar Y, Kahve AC, Yasar AB, Aydin MS. *Anxiety and hopelessness levels in COVID-19 pandemic: A comparative study of healthcare professionals and other community sample in Turkey*. J Psychiatr Res 2020;129:181–188.
17. Zerbini G, Ebigo A, Reicherts P, Kunz M, Messman H. *Psychosocial burden of healthcare professionals in times of COVID-19—A survey conducted at the University Hospital Augsburg*. Ger Med Sci 2020;18:Doc05.
18. Hong S, Ai M, Xu X, Wang W, Chen J, Zhang Q, et al. *Immediate psychological impact on nurses working at 42 government-designated hospitals during COVID-19 outbreak in China: A cross-sectional study*. Nurs Outlook 2020;69:6–12.
19. Felice C, Di Tanna GL, Zanus G, Grossi U. *Impact of COVID-19 Outbreak on Healthcare Workers in Italy: Results from a National E-Survey*. J. Community Health 2020;45:675–683.
20. Rana W, Mukhtar S, Mukhtar S. *Mental health of medical workers in Pakistan during the pandemic COVID-19 outbreak*. Asian J Psychiatry 2020;51:102080.
21. Neuwirth MM, Mattner F, Otchwemah R. *Adherence to personal protective equipment use among healthcare workers caring for confirmed COVID-19 and alleged non-COVID-19 patients*. Antimicrob. Resist Infect Control 2020;9:199.
22. Thomas T, Laher AE, Mahomed A, Stacey S, Motara F, Mer M. *Challenges around COVID-19 at a tertiary-level healthcare facility in South Africa and strategies implemented for improvement*. S Afr Med J 2020;110:964–967.
23. Vera San Juan N, Aceituno D, Djellouli N, Sumray K, Regenold N, Syversen, et al. *Mental health and well-being of healthcare workers during the COVID-19 pandemic in the UK: Contrasting guidelines with experiences in practice*. BJPsych Open 2021;7:E15.
24. Balasubramanian A, Paleri V, Bennett R, Paleri V. *Impact of COVID-19 on the mental health of surgeons and coping strategies*. Head Neck 2020;42:1638–1644.
25. Albott CS, Wozniak JR, McGlinch BP, Wall MH, GoldBS, Vinogradov S, et al. *Rapid Deployment of a Psychological Resilience Intervention for Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic*. Anesth Analg 2020;131:43–54.
26. Milgrom Y, Tal Y, Finestone AS. *Comparison of hospital worker anxiety in COVID-19 treating and non-treating hospitals in the same city during the COVID-19 pandemic*. Isr J Health Policy Res 2020;9:55.
27. Rodríguez BO, Sánchez TL. *The Psychosocial Impact of COVID-19 on health care workers*. Int Braz J Urol 2020;46: 195–200.
28. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. *Understanding and Addressing Sources of Anxiety among Health Care Professionals during the COVID-19 Pandemic*. JAMA 2020;323:2133–2134.
29. Bansal P, Bingemann TA, Greenhawt M, Mosnaim G, Nanda A, Oppenheimer J, et al. *Clinician Wellness during the COVID-19 Pandemic: Extraordinary Times and Unusual Challenges for the Allergist/Immunologist*. J. Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1781–1790.
30. Poonian J, Walsham N, Kilner T, Bradbury E, Brooks K, West E. *Managing healthcare worker well-being in an Australian emergency department during the COVID-19 pandemic*. Emerg Med Australas 2020;32:700–702.
31. Walton M, Murray E, Christian MD. *Mental health care for medical staff and affiliated healthcare workers during the COVID-19 pandemic*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020;9:241–247.
32. Heath C, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS. *Resilience strategies to manage psychological distress among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A narrative review*. Anaesthesia 2020;75:1364–1371.
33. Datta SS, Mukherjee A, Ghose S, Bhattacharya S, Gyawali B. *Addressing the Mental Health Challenges of Cancer Care Workers in LMICs During the Time of the COVID-19 Pandemic*. JCO Glob Oncol 2020;6:1490–1493.
34. Verger P, Scronias D, Dauby N, Adedzi Kodzo Awoenam N, Gobert C, Bergeat M, et al. *Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: A survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020*. Euro Surveill 2021;26:2002047.
35. Shallcross L, Burke D, Abbott O, Donaldson A, Hallatt G, Hayward A, et al. *Factors associated with SARS-CoV-2 infection and outbreaks in long-term care facilities in England: A national cross-sectional survey*. Lancet Healthy Longev 2021;2:e129–e142.
36. Romeyke T, Noehammer E, Stummer H. *COVID-19 Patient with Severe Comorbidity in Multimodal Acute Care Setting with Non-Invasive Medical Ventilation: A Clinical Outcome Report*. Clin Pract 2021;11:81–91.
37. Sampaio F, Sequeira C, Teixeira L. *Impact of COVID-19 outbreak on nurses' mental health: A prospective cohort study*. Environ Res 2021;194:110620.
38. Patel LN, Kozikott S, Ilboudo R, Kamateeka M, Lamorde M, Subah M, et al; *On behalf of the African Primary Health Care IPC Strengthening Community of Practice, et al. Safer primary healthcare facilities are needed to protect healthcare workers and maintain essential services: lessons learned from a multicountry COVID-19 emergency response initiative*. BMJ Global Health 2021;6:e005833.
39. Bashier H, Ikram A, Khan MA, Baig M, Al Gunaid M, Al Nsour M, et al. *The Anticipated Future of Public Health Services Post COVID-19: Viewpoint*. JMIR Public Health Surveill 2021;7:e26267.
40. Ayuso-Mateos JL, Mediavilla R, Rodríguez KR, Bravo MF. *Informing the response to COVID-19 in Spain: priorities for mental health research*. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed) 2021;14:79–82.
41. Khadeeja M, Fahad Riaz C. *Exploring stress coping strategies of frontline emergency health workers dealing Covid-19 in Pakistan: A qualitative inquiry*. Am J Infect Control 2021;49:286–292.
42. Priede A, López-Álvarez I, Carracedo-Sanchidrián D, González-Blanch C. *Mental health interventions for healthcare workers during the first wave of COVID-19 pandemic in Spain*. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed) 2021;14(2):83–89.

Autor za korespondenciju:

Doc. dr sci med. Nataša Petrović – Stanojević

Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Dimitrija Tucovića 161, Beograd

E-pošta: petrovicn2003@yahoo.com

Terapija kiseonikom: aktuelna tema u eri COVID-19 pandemije

Oxygen therapy: current topic in the COVID-19 pandemic era

Milan Marković,¹ Dubravka Đinović,¹ Slobodan Popović,¹ Maja Stojanović^{1,2}

Čovek je aerob i kiseonik mu je neophodan za preživljavanje. Glavni potrošači kiseonika su mitohondrije u kojima se u procesu oksidativne fosforilacije kiseonik koristi za dobijanje energije u obliku adenozin-trifosfata. Kiseonik se iz atmosferskog vazduha u organizam unosi putem respiratornog sistema, a do ćelija se transportuje putem krvi. Poremećaji u transportu kiseonika na različitim nivoim mogu da dovedu do smanjenja koncentracije kiseonika u organizmu, ovo stanje nazivamo hipoksijom. Određivanje nivoa kiseonika vrši se gasnim analizama krvi i pulsnom oksimetrijom. Hipoksija se leči davanjem kiseonika pacijentu što nazivamo oksigenoterapija. Ona se sprovodi sistemima za oksigeno terapiju, nazalnim kateterima, standardnim maskama za lice, maskama sa rezervoarom, Venturi maskama, nazalnim kanilama sa visokim protokom itd. Kada pacijenti ne mogu spontano da dišu, ili je to disanje neadekvatno primenjuje se mehanička ventilacija. Mehanička ventilacija može biti invazivna i neinvazivna. Kiseonik je u visokim koncentracijama toksičan, pa ga treba primenjivati samo ukoliko je neophodan u što nižim koncentracijama i onoliko dugo koliko je potreban da bi se rešilo stanje hipoksemije.

Ključne reči: kiseonik, hipoksija, hipoksemija, oksigenoterapija

Man is an obligatory aerobic and he needs the oxygen to survive. The main consumers of oxygen are mitochondria, in which in the process of oxidative phosphorylation, oxygen is used to obtain energy in the form of adenosine triphosphate. Oxygen is taken from the atmospheric air into the body through the respiratory system, and is transported to the cells through the blood. Disorders in the transport of oxygen at different levels can lead to a decrease in the concentration of oxygen in the body, and this condition is called hypoxia. Oxygen levels are determined by blood gas analysis and pulse oximetry. Hypoxia is treated by giving the patient oxygen, which is called oxygen therapy. It is performed with oxygen therapy systems, nasal catheters, standard face masks, reservoir masks, Venturi masks, high-flow nasal cannulas, etc. When patients can't breathe spontaneously, or when breathing is inadequate, mechanical ventilation is applied. Mechanical ventilation can be invasive or non-invasive. Oxygen is toxic in high concentrations, so it should be used only if it is necessary, and in the lowest possible concentrations, and for as long as it is needed to solve the state of hypoxemia.

Key words: oxygen, hypoxia, hypoxemia, oxygen therapy

Značaj kiseonika

Iako je najzastupljeniji element na zemlji, kiseonik je otkriven tek krajem XVIII veka. Tada su ga, u potrazi za „tajanstvenom supstancom“ koja se oslobađa prilikom sagorevanja, nezavisno jedan od drugog izolovali Šile i Priestli.¹ Ubrzo nakon izolovanja, Antoan Lavoazije dokazuje da je kiseonik najvažniji element metabolizma, koji je u osnovi reakcija sagorevanja gde se kiseonik vezuje sa organskim gorivom (ugljenik), a kao krajnji produkt te reakcije nastaje ugljen dioksid.²

Čovek je prema potrebi koju ima za kiseonikom, predstavljen kao obavezni aerob, što znači da je njemu neophodan kiseonik da bi preživeo³. Glavni „potrošači“ kiseonika su ćelije gde u procesu oksidativne fosforilacije, kiseonik „sagoreva“ kako bi se oslobodila energija iz organskih goriva, ugljenih hidrata, masti i proteina, a kao krajnji produkt ovih reakcija nastaju energija u vidu adenozintrifosfata (ATP) i ugljen dioksid.

Neosporan je značaj i neophodnost kiseonika za opstanak pre svega ćelije, pa i organizma kao celine, iako količina kiseonika koja je neophodna za preživljavanje

nije velika. Procenjuje se da u samim ćelijam, kod čoveka prosečne telesne težine ima svega oko 3,5 ml kiseonika, što je dovoljno za normalno funkcionisanje ćelije.³ Zbog ovoga, čoveka možemo opisati i kao mikroaerofilni organizam, odnosno onaj kome su potrebne male količine kiseonika da bi preživeo.³ Ovo je takođe važno sa aspekta toksičnosti samog kiseonika, koji u visokim koncentracijama postaje toksičan i može dovesti do oštećenja ćelije. Takođe, u mnogim oksidativnim reakcijama u organizmu iz kiseonika nastaju njegovi toksični metaboliti koji takođe mogu dovesti do oštećenja ćelije i remećenja njene funkcije.

Put kiseonika do ćelije

Kiseonik je u smesi atmosferskog vazduha zastupljen oko 21%. Da bi taj kiseonik dospeo do ćelije potreban je niz mehaničkih i hemijskih procesa koje nazivamo disanje. Disanje podrazumeva uzimanje vazduha iz spoljne sredine pomoću respiratornog sistema, što je proces koji nazivamo ventilacijom i prelazak kiseonika iz gasovite u tečnu sredinu i njegov transport do ćelija putem krvi, koji nazivamo respiracijom.⁴

¹ Služba za anesteziju i reanimaciju, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Beograd

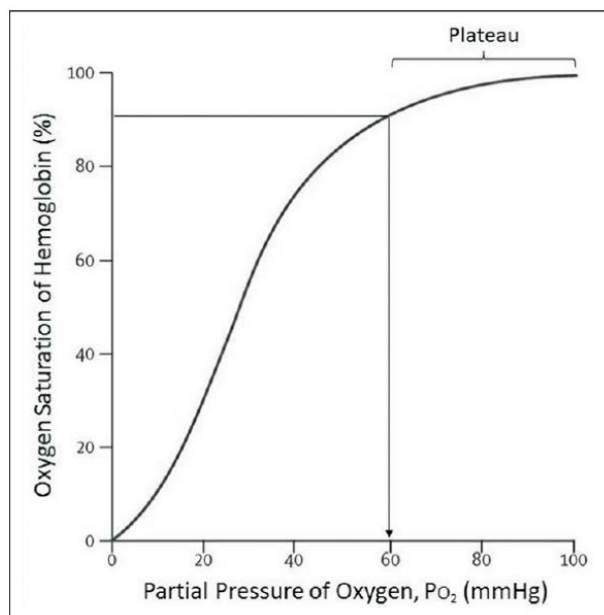
² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Respiratorni sistem se sastoji iz sprovodnog, prelaznog i respiratornog dela. U sprovodne delove spadaju gornji disajni putevi (oralna i nazalna šupljina, paranazalne šupljine, ždrelko i grkljan) i donji disajni putevi (traheja, bronhie i bronchiole). Njihova osnovna funkcija je sprovođenje vazduha do respiratornog dela, kao i zagrevanje i ovlaživanje udahnutog vazduha. U prelaznom delu se pored sprovođenja odvija i delimična *razmena* gasova i tu spadaju respiratorne bronchiole i alveolarni duktusi. Respiratorni deo predstavljaju alveolarni sakusi, koji sadrže alveole iz kojih kiseonik iz smese udahnutog vazduha preko alveokapilarne membrane prelazi u krv.

Transport kiseonika se odvija putem krvi. Kiseonik je slabo rastvorljiv u vodi. Njegova rastvorljivost iznosi svega 0,003 ml/mmHg, što znači da je u 100 ml krvi rastvoreno svega 0,3 ml kiseonika. (Tabela 1).⁵ Najveći deo kiseonika u krvi je vezan za hemoglobin (Hb). Hb je metalo protein koji se sastoji iz 4 molekula hema, porfirinskog prstena koje u sebi sadrži Fe^{2+} (oblik koji vezuje kiseonik) i četiri globulinska lanca. Najzastupljeniji oblik Hb kod odraslog čoveka je HbA, koji u sebi ima dva α i dva β lanca. Za svaki od molekula hema vezuje se po jedan molekul kiseonika, tako da jedan molekul Hb može da veže maksimalno 4 molekula kiseonika, a ukupna količina kiseonika koju vezuje 1 g Hb je 1,39ml.⁵

Između vezanog i rastvorenog kiseonika postoji stalna dinamska ravnoteža. Kiseonik koji dolazi iz alveola mora se prvo naći u plazmi gde se rastvara i formira određeni parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2), a od visine tog pritiska zavisiće vezivanje kiseonika za Hb.⁶ Procenat Hb za koji je vezan kiseonik nazivamo saturacijom (SaO_2).⁶ Nakon vezivanja za Hb, kiseonik biva transportovan do perifernih tkiva. Na nivou kapilara dolazi do preuzimanja kiseonika od strane tkiva, pa koncentracija rastvorenog kiseonika pada, s obzirom da samo kiseonik koji je rastvoren u plazmi može da prođe kapilarnu membranu. Padom koncentracije, pada i parcijalni pritisak, te dolazi do otpuštanja kiseonika iz Hb, a njegova saturacija pada. Odnos između PaO_2 i saturacije hemoglobina kiseonikom definisan je krivom disocijacije Hb (slika 1).⁶ Kriva ima oblik slova „S” i pokazuje saturaciju Hb pri raznim nivoima PaO_2 . Ona nam pokazuje da pri visokim vrednostima PaO_2 u plazmi, pri njenoj promeni ne dolazi da većih promena u saturaciji hemoglobina, sve dok nivo parcijalnog PaO_2 ne padne ispod 60 mmHg kada dolazi do naglog pada saturacije Hb.

Na afinitet Hb za vezivanje kiseonika utiču razni faktori, kao što su aciditet krvi, nivo ugljen dioksida i telesna temperatura, što utiče na pomeranje krive disocijacije u levo ili u desno. Pomeranje krive udesno smanjuje afinitet hemoglobina za kiseonik, njegovo otpuštanje je lakše, a vezivanje teže, što dovodi do povećanja količine kiseonika na raspolaganju tkivima. Pomeranje krive disocijacije kiseonika udesno nastaje u stanjima acidoze, hiperkapnije i hipertermije. Pomeranja krive disocijacije ulevo nastaje u stanjima alkalozе, hipokapnije i hipotermije. Prilikom pomeranja krive disocijacije ulevo afinitet hemoglobina se povećava, te se on lakše vezuje i



Slika 1. Kriva disocijacije hemoglobina

teže otpušta. Pomeranje krive se fiziološki dešava na periferiji (Borov efekat), dok se pomeranje krive ulevo fiziološki dešava u plućima.⁶

Koncentraciju kiseonika u krvi možemo odrediti merenjem PaO_2 i merenjem SaO_2 .⁶ PaO_2 se određuje u gasnim analizama krvi, zajedno sa parcijalnim pritiskom ugljen dioksida ($PaCO_2$) i acidobaznim statusom. Normalne vrednosti PaO_2 su između 80 i 100 mmHg.⁶ SaO_2 se određuje metodom oksimetrije, koja se zasniva na principu mogućnosti da različiti oblici Hb absorbiraju svetlost različitih talasnih dužina, čime se može odrediti količina Hb koji za sebe ima vezan kiseonik (oksihemoglobin) i njegov procenat u odnosu na ukupni Hb.⁷ Normalne vrednosti SaO_2 su iznad 95%.⁶

Tabela 1. Kiseonik u arterijskoj krvi

PaO_2	90 mmHg
SaO_2	96%
O_2 vezan za Hb	19,7 ml/100ml krvi
Rastvoreni O_2	0,3 ml/100ml krvi
Ukupna količina O_2	20 ml/100ml krvi

PaO_2 - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
 SaO_2 - saturacija hemoglobina kiseonikom

Nakon preuzimanja od strane ćelije, kiseonika odlazi u mitohondrije, u kojima se u procesu oksidativne fosforilacije, zajedno sa adenozin-difosfatom (ADP), koristi za sintezu ATP-a, kao glavnog oblika energije u organizmu.⁸ Koncentracija kiseonika neophodna za ovaj proces je izuzetno niska, tako da je PaO_2 u mitohondrijama između 1 i 10 mmHg, u zavisnosti od intenziteta ćelijskog metabolizma.⁹

U mitohondrijama, kiseonik ima ulogu primarnog oksidanta i krajnjeg akceptora elektrona u respiratornom lancu, pri čemu se oko 95% kiseonika u potpunosti redukuje do vode. Ostatak kiseonika se nepotpuno redukuje, te nastaju toksični metaboliti kiseonika koji mogu biti štetni po tkiva.¹⁰ Do toga ipak ne dolazi usled postojanja antioksidativnih mehanizama, enzima (superoksid-dizmutaza, katalaza, glutation-peroksidaza) i neenzimskih materija (vitamini A, C, E, koenzim Q₁₀, glutation, feritin, cistein) koji ove toksične metabolite neutrališu.¹¹

Hipoksija i hipoksemija

Hipoksija predstavlja nedostatak kiseonika u ljudskom organizmu.¹² Hipoksemija predstavlja termin kojim se označava niska koncentracija kiseonika u samoj krvi, tj. PaO₂ ispod 60 mmHg, ili SaO₂ ispod 90%.¹³

Poremećaj u snabdevanju organizma, tj. ćelija kiseonikom može da nastane na bilo kom nivou na putu kiseonika od spoljne sredine do ćelije, te je na osnovu toga izvršena podela hipoksije na anoksičnu, anemičnu, stagnantnu i histotoksičnu.¹⁴

Anoksična hipoksija nastaje kao posledica nedovoljne količine kiseonika koja se doprema do krvi. Ona može biti posledica nedovoljne količine kiseonika u udahnutom vazduhu (atmosferska hipoksija), posledica poremećaja respiratorne mehanike, posledica patoloških promena na plućima koje otežavaju ili onemogućavaju transport kiseonika kroz alveokapilarnu membranu, ili usled poremećaja regulacije disanja.¹⁴

Anemijska hipoksija nastaje kao posledica poremećaja u transportu kiseonika krvlju, odnosno poremećaja glavnog transportera kiseonika, Hb. One mogu biti posledica nedovoljne količine hemoglobina, nastale usled krvarenja ili hemolize, ili kao posledica smanjenog kapaciteta hemoglobina da vezuje kiseonik nastalih kao posledica poremećaja u sintezi hemoglobina (HbS, HbC, HbE, talasemije), ili usled postojanja u krvi drugih gasova sa većim afinitetom vezivanja za Hb, kao što je na primer ugljen-monoksid.¹⁴

Stagnantna hipoksija nastaje kao posledica poremećaja cirkulacije odnosno transporta same krvi. Obuhvata sve poremećaje cirkulatornog sistema koje za posledicu imaju smanjenje minutnog volumena srca i dopremanja krvi perifernim tkivima (hipotenzija, šok, srčana insuficijencija).¹⁴

Histotoksična hipoksija je posledica nedovoljne iskoristljivosti kiseonika od strane ćelije, tj mitohondrija. Može biti posledica trovanja raznim toksinima (cijanovodonik), sepe, pod dejstvom toksina mikroorganizama itd.¹⁴

Kliničke manifestacije hipoksije su mnogobrojne. S obzirom da je svim tkivima u organizmu potreban kiseonik, njegov nedostatak će rezultovati pojavom simptoma od strane svih organskih sistema. Nezavisno od uzroka prvo dolazi do pada PaO₂ u krvi, koji će dovesti do aktivacije kompenzatornih mehanizama kako bi se omogućilo neometano dopremanje kiseonika ćelijama. Prvi simptomi hipoksije su tahipnea, hiperpnea i tahikardija. Ukoliko se

kompenzatornim mehanizmima ne obezbede dovoljne količine kiseonika, kod pacijenta se javljaju simptomi i znaci hipoksije. Pacijenti su bledi, potom cijanotični, u početku euforični, zatim somnolenti, javlja se glavobolja, prekordijalni bol, muka i povraćanje.¹⁵

Daljim napredovanjem hipoksije dolazi do produbljivanja ovih simptoma pre svega poremećaja svesti do kome, pojave konvulzija, pada krvnog pritiska, bradikardije, prestanka disanja, sa srčanim zastojem i letalnim ishodom.¹⁵

Da bi se sprečio smrtni ishod ili trajno oštećenje organa ili organskih sistema, nastalih kao posledica nedovoljne količine kiseonika, potrebno je primeniti kiseonik u vidu oksigenoterapije i ukloniti uzrok hipoksije. Uz to je naravno potrebno primeniti adekvatnu suportivnu terapiju.

Oksigenoterapija

Oksigenoterapija je primena kiseonika u cilju lečanja hipoksemije. Osim u stanjima dokazane hipoksije, oksigenoterapija se vrlo često, ponekad i neopravdano, koristi u mnogim medicinskim stanjima (trauma, sepsa, akutni koronarni sindrom, postoperativno lečenje i mnogim drugim). Kiseonik se smatra široko dostupnim, sigurnim i medicinskim sredstvom koje se lako ordinira, pa je njegova upotreba široko rasprostranjena. Može se primenjivati kako u bolničkim, tako i u vanbolničkim i kućnim uslovima.¹⁴ Oksigenoterapija se primenjuje kod bolesnika sa hroničnim bolestima praćenim hipoksijom, kao što je hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), zatim u akutnim stanjima hipoksije gde je glavna uloga oksigenoterapije premošćavanje perioda hipoksije, dok se njen uzrok ne otkloni. U ovakvim stanjima oksigenoterapija je apsolutno indikovana kod pada PaO₂ ispod 60 mmHg kod prethodno zdravih osoba.¹⁴

Za oksigenoterapiju primenjuje se medicinski kiseonik, koji se u tečnom stanju čuva u rashlađenim tankerima na temperaturi od -182,96 °C, odakle se zagrevanjem oslobađa kao gas.^{14,16} Medicinski kiseonik se do pacijenata doprema preko centralnog dovoda kiseonika u medicinskim ustanovama ili kao komprimovani kiseonik u čeličnim bocama.

U centralnom dovodu kiseonik se nalazi pod pritiskom od 5 atmosfera (atm). Kiseonik se do bolesničkih soba ili operacionih sala dovodi cevima koje se završavaju regulatorima protoka i priključnim mestima, koja imaju heksagonalni oblik, kako bi se sprečilo priključivanje na dovod nekog drugog gasa.¹⁴

U kiseoničnim bocama, kiseonik se čuva pod pritiskom od 120 – 200 atm, prosečno oko 150 atm. Boce za kiseonik su različitih zapremina (utisnuto na boci) i svaka od njih ima manometar koji pokazuje pritisak kiseonika u boci. Množenjem zapremine boce i pritiska kiseonika u njoj se određuje ukupna zapremina kiseonika u boci koja se izražava u litrima. Tako, na primer, boca od 2 L, sa pritiskom od 150 atm ima ukupno 300 L kiseonika.¹⁴ Boce sa kiseonikom su obojene svetlo plavo, imaju desni navoj koji se razlikuje kod boca sa drugim ga-

sovima, i osigurani su tzv „Pin index“ sistemom, koji onemogućava da se otvor ventila boce sa drugim gasom poveže sa redukcioni ventilom. Redukcioni ventili smanjuju pritisak kiseonika koji ističe iz boce na niske vrednosti (obično 5 atm). Na redukcioni ventil se nadovezuje protokomer (flow-meter) koji omogućava određivanje protoka kiseonika, a na njega se nadovezuje ovlaživač koji ima zadatak da ovlaži, suv kiseonik koji izlazi iz boce, kako ne bi došlo do sušenja sluznice disajnih puteva.¹⁴

Sistemi za oksigenoterapiju

Postoje razni sistemi za aplikovanje kiseonika sa različitim protocima, koji mogu da isporučuju kiseonik u različitim koncentracijama. Ovo su najčešće otvoreni sistemi kod kojih se kiseonik meša sa okolnim vazduhom, tako da se početna koncentracija kiseonika koji izlazi iz sistema koja je 100% smanji, te pacijent udiše niže koncentracije. Koju koncentraciju kiseonika će pacijent udahnuti, zavisi od protoka i intenziteta disanja (tabela 2). Veći protok i veći intenzitet disanja će rezultovati udisanjem smese sa većom količinom kiseonika. Koncentracija koju pacijent udiše se može približno izračunati formulom:¹⁴

$$\text{koncentracija O}_2 = \text{protok (l/min)} \times 4 + 20$$

Tabela 2. Koncentracije isporučenog kiseonika pri različitim protocima

Protok (L/min)	% kiseonika
1	25
2	29
3	33
4	37
5	41
6	45

Sistemi za oksigenoterapiju se prema protoku koji mogu obezbediti klasifikuju na sisteme sa niskim protokom, sisteme sa rezervoarom i sisteme sa visokim protokom.¹⁷

Sistemi sa niskim protokom

Nazalni kateter. Nazalni kateter je najjednostavniji način aplikovanja kiseonika. To je fleksibilna plastična cev sa dva kratka nastavka koja ulaze u nosne otvore. Kiseonik se iz nazalnog katetera meša sa vazduhom koji se udiše preko nosa i usta i ta smesa odlazi u pluća pacijenta. Nazalnim kateterom se kiseonik aplikuje protokom od 1–6 L/min.¹⁴ Prednosti ovog načina aplikovanja je jednostavnost i komfor za pacijenta, koji sa njim može slobodno da govori, da se hrani i pije. Mane su nemo-

gućnost aplikovanja veće koncentracije kiseonika, a duža upotreba dovodi do iritacije nazofarinksa, kijanja i kašlja.

Sistemi sa rezervoarom

Standardna maska za kiseonik. Standardna maska za kiseonik ima široku primenu. Spada u sisteme sa rezervoarom, jer kada se adaptira na lice zatvara prostor od oko 100 – 200 ml, koji predstavlja mali rezervoar.¹⁸ Stavljajući se preko usta i nosa i fiksira platnenom ili gumenom trakom oko glave. Najčešće je od plastike ili silikona, providna je radi lakšeg uočavanja sadržaja koji se eventualno može naći u usnoj duplji. Ima otvore sa strane kroz koje izlazi izdahnuti vazduh i ulazi svež prilikom udisaja, koji se meša sa kiseonikom iz sistema. Standardnom maskom se kiseonik može aplikovati protokom od 5 do 10 L/min, čime se postižu veće koncentracije kiseonika u udahnutom vazduhu.¹⁴

Maska sa rezervoarom bez povratnih ventila. Ova maska ima balon koji sakuplja deo izdahnutog vazduha, tako da se označava kao maska sa delimičnim rebretingom. Prilikom izdaha vazduh sa početka ekspirijuma se vraća u rezervoar, pa tako može biti ponovo udahnut. Ovo je vazduh koji dolazi iz gornjih disajnih puteva pa sadrži i dalje visok procent kiseonika. Kako se rezervoar puni svežim kiseonikom iz sistema, ostatak izdahnutog vazduha, koji je poreklom iz donjih disajnih puteva i pluća, ne ulazi u rezervoar, već izlazi kroz otvore na masici u spoljnu sredinu.¹⁸ Ovako se omogućava udisanje vazduha sa većom koncentracijom kiseonika nego kod standardne maske bez rezervoara. Koncentracija može biti i do 80% pri 15 L/min, ali za razliku od venturi maske ne može se odrediti tačna koncentracija kiseonika koji se aplikuje.

Maska sa rezervoarom i nepovratnim ventilom. Zove se nonrebreting maska jer pacijent, zahvaljujući postojanju nepovratnih ventila na masici, ne udiše izdahnuti vazduh. Ovi ventili takođe ne dozvoljavaju ni vazduhu iz spoljne sredine da uđe u sistem, tako da pacijent udiše isključivo kiseonik iz sistema. Pri protoku od 15 L/min, ovom maskom se postižu koncentracije od 95% kiseonika u izdahnutoj smesi.

Sistemi sa visokim protokom

Venturi maska. Venturi maska je standardna maska koja poseduje ventil kojim se može odrediti koncentracija kiseonika koja se isporučuje. Zasniva se na Venturi efektu Bernulijeveog principa dinamike fluida. Ventili imaju suženi deo gde se protok kiseonika koji dolazi iz sistema ubrzava, stvara se podpritisak koji usisava vazduh iz okoline, tako da u masku ulazi mešavina vazduha sa tačnom koncentracijom kiseonika.¹⁹ Venturi maskom se kiseonik može isporučiti protokom do 15 L/min i koncentracijom do 60%.

Nazalna kanila sa visokim protokom (High-flow nasal cannula). Podrazumeva tehniku kojom se zagrejani i ovlaženi gas, preko posebne vrste nazalnih kanila isporučuje visokim protokom. Ova tehnika zahteva posebnu

opremu, kanile za nos koje su šire i od debljih su materijala i posebne aparate, koji mogu da isporučuju kiseonik sa protocima od 40 – 70 L/min. Na njima je moguće osim protoka odrediti tačnu koncentraciju kiseonika koja će se isporučiti, koji može da bude i 100%. Ovo metoda ima i još jednu pozitivnu stranu, a to je da u nazofarinksu formira pozitivni pritisak, koji može da se ponaša kao neka vrsta pozitivnog end-ekspiratornog pritiska (PEEP) i tako spreči kolaps alveola.²⁰

Pored svih gore navedenih sistema, svaki od njih može da poseduje razne modifikacije i dodatke, koji se obično koriste za niske protoke kiseonika (do 15L/min). Tako, na primer, postoje maske za nos, nebulajzer meske kojima je moguće primeniti lekove u obliku aerosola zajedno sa kiseonikom. Postoje i traheostomske maske i transtrahealni kateteri su prilagođeni pacijentima sa trajnom traheostomom. Kod novorođenčadi, oksigenoterapija se primenjuje u specijalnim inkubatorima. Postoje i takozvani kiseonični šatori, kojima se pokriva kompletna postelja i kojima se formira okruženje sa visokom koncentracijom kiseonika.

Mehanička ventilatorna potpora

Kod svih prethodno navedenih sistema za primenu kiseonične terapije mora biti osiguran jedan uslov, a to je da pacijent diše spontano. U situacija kada pacijenti ne dišu, ili je spontano disanje neadekvatno da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom, pribegava se upotrebi mehaničke ventilatorne potpore, ili mehaničke ventilacije. Mehanička ventilacija podrazumeva upotrebu mašina, ventilatora, kojima se obezbeđuje adekvatna ventilacija pluća.²¹ Tri osnovne metode, samim tim i tipovi ventilatora, su razvijene kako bi se oponašalo ili zamenilo fiziološko disanje: ventilacija negativnim pritiskom, ventilacija pozitivnim pritiskom i visoko-frekventna ventilacija.²²

Ventilatori sa negativnim pritiskom funkcionišu tako što formiraju negativan pritisak oko grudnog koša pacijenta, smanjuju intratorakalni pritisak tokom inspirijuma i omogućavaju ulazak vazduha u pluća, što je najpribližnije fiziološkom disanju.²¹ Ovo su prvi ventilatori koji su široko upotrebljavani u medicini i danas imaju pretežno istorijski značaj.

Ventilatori sa pozitivnim pritiskom formiraju pozitivan pritisak u disajnim putevima pacijenta i na taj način u inspirijumu dovode do širenja alveola, dok je ekspirijum spontana radnja.²¹ Za ovo je neophodno arteficialno održavanje disajnog puta endotrahealnim tubusom,²¹ ili pomoću maske za ventilaciju pozitivnim pritiskom.²² Ovo je danas najčešći oblik ventilatora koji je u upotrebi.

Visoko-frekventni ventilatori koriste volumene za ventilaciju koji su mnogo niži i frekvence za ventilaciju koje su mnogo više od fizioloških.²² Imaju ograničenu primenu.

Ventilacija pozitivnim pritiskom

Ventilacija pozitivnim pritiskom se postiže formiranjem pozitivnog pritiska u ventilatoru, koji se zahvaljujući

razlici u pritiscima između alveola i ventilatora, kreće ka plućima.²³ Postoje dve osnovne metode ventilacije kojima se ovo može postići: volumenom kontrolisana ventilacija i pritiskom kontrolisana ventilacija.²³

Kod volumenom kontrolisane ventilacije, ventilator isporučuje zadatu količinu vazduha (disajni volumen), zatom frekvencom, a ventilator odredi pritisak kojim se vazduh insuflira u plaća pacijenta.²³ Zadati volumen se isporučuje ravnomerno i konstantnim protokom. Pritisak u disajnim putevima raste postepeno i dostiže svoj maksimum na kraju insuflacije i zove se vršni pritisak (P_{peak}).²³ Nakon ovoga sledi zadržavanje (inspiratory-hold), koje sprečava ekspirijum. Pritisak je tada nešto niži i zove se plato-pritiska ($P_{plateau}$), trajanje zavisi od trajanja inspirijuma, koje je unapred određeno zatom frekvencom disanja i odnos između trajanja inspirijuma i ekspirijuma (I:E).²³ Ekspirijum je pasivna radnja gde dolazi do izlaska vazduha iz pluća i pada pritiska na nivo pritiska na kraju ekspirijuma ili end-ekspiratornog pritiska. End-ekspiratorni pritisak je minimalni pritisak u alveolama na kraju ekspirijuma.²³ On može biti jednak atmosferkom pritisku, odnosno nuli (zero end expiratory pressure – ZEEP), ili da bude pozitivan, veći od nule, kada određena količina vazduha ostaje u disajnim putevima i alveolama (positive end expiratory pressure – PEEP).²³ PEEP se rutinski zadaje u podešavanjima ventilatora i njegova uloga je da spreči kolaps alveola usled konstantnog otvaranja i zatvaranja pri ventilaciji pozitivnim pritiskom. Vrednosti PEEP-a koji se preporučuju kako bi se sprečio kolaps alveola je +5 cm H₂O.²⁴

Kod pritiskom kontrolisane ventilacije zadaje se inspiratorni pritisak i frekvencija, a ventilator određuje maksimalan volumen koji se tim pritiskom može isporučiti. Kod ovog metoda ventilacije nemamo P_{peak} i $P_{plateau}$, već pritisak na kraju inspirijuma ostaje konstantan i naziva se pozitivan inspiratorni pritisak (positive inspiratory pressure – PIP). Protok na početku inspirijuma je najveći, jer je razlika u pritiscima između alveola i ventilatora najveća i opada kako se alveole pune vazduhom i pritisak u njima raste. Kada se pritisci izjednače protok prestaje i nastaje zadržavanje, čije trajanje zavisi od predhodno podešenog trajanja inspirijuma. Nakon toga sledi ekspirijum koji je takođe pasivan, a pritisak pada do nivoa PEEP-a.²⁴

Mehanička ventilacija pozitivnim pritiskom može biti invazivna i neinvazivna.²⁴

Invazivna mehanička ventilacija. Podrazumeva obezbeđivanje disajnog puta putem endotrahealnog tubusa, laringealne maske ili traheostomske kanile i upotrebu mehaničkog ventilatora.²⁵ Pacijenti ovom prilikom moraju obavezno biti sedirani, a po potrebi i relaksirani kako bi se obezbedila adekvatna sinhronizacija pacijenta sa ventilatorom, a time i adekvatna oksigenacija, adekvatna analgezija i amnezija, smanjio odgovor organizma na stres, sprečio iznenadni porast nivoa svesti, porast intrakranijalnog pritiska, ili akcidentalna ekstubacija.²⁶

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV). Definiše se kao ventilatorna potpora kod koje se za obezbeđenje disajnog puta ne koriste endotrahealni tubus, laringealna maska ili traheostomska kanila.²⁷ Za izvođenje NIV-a neophodne su maske za usta i nos, ili celo lice (full-face), koje dobro prijanjaju uz kožu, trakama su čvrsto zatežu oko glave i formiraju zatvoreni krug između ventilatora i pacijenta, što sprečava „curenje”.²⁸ Ovo može dovesti do diskomforta pacijenta i eventualne pojave ekzorijacija na koži, što je jedna od mana primene NIV-a. Noviji pristup predstavlja upotreba posebnih balona (helmet) oko glave pacijenta, koji se pričvrćuju oko vrata i ramena, pa nema pritiska na kožu i rizika od povreda.²⁸ Indikaciono područje za NIV nije široko, obuhvata pacijente sa akutnom i hroničnom respiratornom insuficijencijom, egzacerbacijom HOBP, kardiogenim edemom pluća, pneumonijama, nakon ekstubacije i kod postoperativne respiratorne insuficijencije.²⁹

Toksičnost kiseonika

Svaka supstanca koja je korisna, pa i neophodna za život data u jako visokim koncentracijama može da postane štetna i da dovede do oštećenja pa i smrti. Kiseonik nije izuzetak. Kiseonik treba koristiti u najmanjim mogućim koncentracijama i u najkraćem mogućem vremenu kako bi se postigao željeni efekat.¹⁴

Oštećenje koje nastaje prekomernom upotrebom kiseonika ne mora biti direktno, već nastati kao posledica povećanog stvaranja toksičnih metabolita kiseonika koje u tim situacijama nastaju i koji su štetniji od samog kiseonika.³⁰ U toksične metabolite kiseonika spadaju vodonik-peroksid, superoksid-jon i hidroksil-radikal.³⁰ Ovi toksični metaboliti, ili slobodni radikali kiseonika su visoko reaktivni molekuli koji ulaze u reakcije sa mnogim molekulima u ćelijskim strukturama, najčešće sa lipidima membrana i dovode do oštećenja tih struktura. Još jedna opasnost leži u činjenici da slobodni radikali započinju lančane reakcije u kojim se stvara ogroman broj visoko reaktivnih molekula koji dalje oštećuju ćelije, a ne potiču direktno od kiseonika.³¹ Na sreću, u organizmu postoje antioksidativni mehanizmi koji neutrališu kiseonične slobodne radikale pre svega i tako sprečavaju dalja oštećenja. Tu spadaju enzimi (peroksidaze, superoksid-dizmutaza), jedinjenja sa -SH grupom (glutathion, cistein), vitamini (A, C, E) i neki elementi (Se, Zn, Fe²⁺).¹¹

Kiseonik je sistemski vazokonstriktor. Pri visokim koncentracijama kiseonika u krvi dolazi do periferne vazokonstrikcije, te smanjenja protoka kroz tkiva i paradoksalno smanjenja dotoka kiseonika tkivima.³² Ovo se smatra zaštitnim mehanizmom, kojim se sprečava oštećenje tkiva toksičnim metabolitima kiseonika.

U plućima, visoke koncentracije kiseonika dovode do inflamatornih promena sličnih akutnom respiratornom distress sindromu (ARDS)³³. Dolazi do leukocitne proliferacije, inflamacije, eksudacije edema. Takođe dolazi

do oštećenja alvocita tipa II i posledične smanjene produkcije surfaktanta, praćene kolapsom alveola. Promene na plućima su opisane već posle 6–12 h udisanja 100%-og kiseonika.³⁴ a kod udisanja 60%-og nakon 36 – 48h. Preporuke su da se kiseonik ne upotrebljava u koncentracijama većim od 60%, ukoliko je to moguće, a da se veće koncentracije koriste samo kada i koliko je to neophodno.²⁴

LITERATURA

1. Kiseonik. Wikipedia.org. <https://sr.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B>. Accessed 29.11.2021.
2. Bell SM. *Lavoisier in the Year One*. New York: W.H. Norton & Co., 2005.
3. Marino PL. *Oxygen Therapy*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str. 427-446
4. Vučović D. *Fiziologija respiratornog sistema*. Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy. 2014; 36:21-35
5. *Respiratory physiology & Anesthesia*. In: Morgan & Mikhail's, Clinical Anesthesiology, 5th ed, McGraw-Hill Education, LLC, 2013. str. 487-525
6. Marino PL. *Systemic Oxygenation*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str.171-192
7. Marino PL. *Oxymetry and Capnometry*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str.409-425
8. Kavanagh BP, Hedenstierna G. *Respiratory Physiology and Pathophysiology*, In: Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, 8th ed, Elsevier Saunders, 2015. str. 444-472
9. Prado-Ortiz E, Dunn JF, Vasconez J, Castillo D, Viscor G. *Partial pressure of oxygen in the human body: a general review*. American Journal of Blood Research. 2019;
10. Michiels C, Raes M, Toussant O, Remacle J. *Importance of Se-Glutathione, peroxidase, catalase, and CU/ZN-SOD for cell survival against oxidative stress*. Free Rad Biol Med 1994;17:235–248.
11. Marić S, Vučović D. *Antioksidacioni zaštitni sistem*. In: Vučović D, Anesteziologija I. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014: str. 271-273.
12. Marić S, Vučović D. *Hipoksija*. In: Vučović D, Anesteziologija I. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014: 275.
13. Marino PL. *Hypoxemia and Hypercapnia*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014:398-403.
14. Tripković S, Kalezić N, Lađević N, Unić-Stojanović D, Ivošević T, Janković R. *Oksigenoterapija*. In: Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini, Medicinski fakultet Beograd, 2013: 87-122.
15. Marić S, Vučović D. *Klinički znaci hipoksije*. In: Vučović D, Anesteziologija I. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014: 276.
16. Marić S, Vučović D. *Kiseonik*. In: Vučović D, Anesteziologija I. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014: 268-269.
17. Heuer AJ, Scanlan CL. *Medical gas therapy*. In Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM, eds. Egan's Fundamentals of Respiratory Care, 9th ed, St. Louis: Mosby Elsevier, 2009.
18. Marino PL. *Oxygen delivery systems*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str. 431-436.
19. Scacci R. *Air entrainment masks: jet mixing is how they work*. The Bernoulli and Venturi principles is how they don't. Respir Care 1979;24:928–931.
20. Parke R, MacGuinness S, Eccleston M. *Nasal high-flow therapy delivers low-level positive airway pressure*. Br J Anesth 2009; 103:886–890.
21. Slavković Z, Rondović G. *Indikacije za mehaničku ventilaciju i osnovna podela ventilatora*, Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy. 2014; 36:37-42
22. Cairo JM. *Pilbeam's Mechanical Ventilation*, Physiological and Clinical Applications, 6th ed, St. Louis, Elsevier, 2016. str. 9-10.

23. Marino PL. *Positive pressure ventilation*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str. 487-503.
24. Marino PL. *Conventional modes of mechanical ventilation*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. str. 505-519.
25. Marković D, Unić Stojanović D, Jevđić J, Janjević D, Dolinaj V, Janković. *Modovi mehaničke ventilacije*, Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy, 2014; 36:43-49.
26. Stojanović M, Marković D, Sabljak V, Denčić N, Stevanović K, Ladević N. *Analgo-sedacija bolesnika tokom mehaničke ventilacije*. Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy. 2014;63:74.
27. *British Thoracic Society Standards of Care Committee*. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 2002;57: 192-21.
28. Navalesi P, Costa R, Ceriana P, Carlucci A, Prinianakis G, Antonelli M, et al. *Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask*, Intensive Care Med. 2007; 33:74–81.
29. Bersten AD. *Best practices for noninvasive ventilation*. CMAJ 2011; 183(3): 293-294.
30. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species*. In Free Radicals in Biology and Medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007;1–28.
31. Halliwell B, Gutteridge JMC. *The chemistry of free radicals and related 'reactive species'*. In: Free Radicals in Biology and Medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007;30–79.
32. Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM, Intaglietta M. *Micro-vascular oxygen distribution in awake hamster window chamber model during hyperoxia*. Am J Physiol 2003; 285:H1537–H1545.
33. Marino PL. *The toxic nature of oxygen*. In: Marino PL, The ICU Book, 4th ed, Philadelphia, PA, USA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 436-446.
34. Lodato RF. *Oxygen toxicity*. Crit Care Clin 1990; 6:749–765.

Autor za korespondenciju:

Maja Stojanović, Služba za anesteziiju i reanimaciju, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: majastojanovic05@gmail.com



Sedacija COVID-19 bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja

Sedation of COVID-19 patients in intensive care unit

Dubravka Đinović,¹ Milan Marković,¹ Slobodan Popović,¹ Maja Stojanović^{1,2}

COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom, čije je brzo širenje dovelo do globalne pandemije, kao i do porasta stope hospitalizacija. Manifestacija bolesti je od blage do vrlo teške kliničke slike koja je zahtevala prijem i lečenje u jedinici intenzivnog lečenja (JIL), kao i respiratornu podršku. Akutni respiratorni distres sindrom je jedna od najozbiljnijih komplikacija ove bolesti (bilo da se radi o primarnoj ili sekundarnoj formi bolesti) i kao takva zahteva mehaničku ventilaciju. Zbog povećanog broja COVID-19 pacijenata u JIL, potreba za sedacijom, analgezijom, kao i relaksacijom za vreme mehaničke ventilacije je bila povišena, što je zahtevalo razvoj strategije za alternativni pristup sedaciji i analgeziji.

Ključne reči: COVID-19, sedacija, analgezija, jedinica intenzivnog lečenja

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, the rapid spread which has led to a global pandemic, as well as an increase in hospital rates. The manifestation of the disease is from a mild to a very severe clinical picture that required admission and treatment in the intensive care unit (ICU), as well as respiratory support. Acute respiratory distress syndrome is one of the most serious complications of this disease (whether it is a primary or secondary form of the disease) and as such required mechanical ventilation. Due to the increased number of COVID-19 patients in the ICU, the need for sedation, analgesia, as well as relaxation during mechanical ventilation was increased, which required the development of a strategy for an alternative approach to sedation and analgesia.

Key words: COVID-19, sedation, analgesia, intensive care unit

UVOD

Analgezija i sedacija su uobičajeni deo lečenja i nege koji se pruža pacijentu u jedinici intenzivnog lečenja (JIL). Za svakog pacijenta je potrebno pripremiti individualni plan sedacije, uzimajući u obzir pridružene bolesti, kao i hemodinamsku nestabilnost, smanjenu funkciju bubrega, izmenjenu funkciju jetre.

U fiziološkim uslovima odnos potrošnje kiseonika i isporuke kiseonika je regulisan zahtevom za energetske potrebe. Kritično oboleli su u hipermetabolizmu, stoga je potrebna veća isporuka kiseonika. Isporučka kiseonika nije adekvatna zato što je kompromitovana hemodinamika, a intracelularni metabolizam koji je poremećen uslovljava da se dopremljeni kiseonik ne iskorišćava u punoj meri. „Kiseonični dug“ je jaz između potrošnje kiseonika i njegove isporuke. Prevazilaženje „kiseoničnog duga“ se postiže na taj način što se poveća dotok kiseonika kritično obolelom, povećanjem minutnog volumena srca i procenat kiseonika u inspiratornoj smeši. Kako bi smanjili opterećenje kardiovaskularnog sistema (KVS) smanjenjem minutnog volumena srca, potreban je odgovarajući nivo sedacije i analgezije koji smanjuje potrošnju kiseonika do 10%.¹

Indikacije za sedaciju i analgeziju u JIL-u su:^{1,2}

- Omogućavanje racionalne potrošnje kiseonika
- Omogućavanje diurnalnog ritma spavanja (dan-noć)

- Olakšanje mehaničke ventilacije (MV), odnosno sinhronizacija sa ventilatorom
- Obezboljavanje pacijenta (u mirovanju ili tokom standardnih postupaka nege)
- Smanjenje pojave delirijuma kod pacijenata
- Smanjenje respiratornog napora
- Poboljšanje anaboličkih procesa i normalizacija imunološke funkcije
- Brža mobilizacija pacijenata
- Brži oporavak gastrointestinalnog sistema
- Redukcija hormonskog i metaboličkog odgovora na stres
- Povećanje bezbednosti kod proniranja pacijenata
- Prevencija akcidentalne ekstubacije
- Prevencija porasta intrakranijalnog pritiska
- Redukcija primene neuromišićnih relaksanata

Vrste analgezije i sedacije

Sedacija se može podeliti prema načinu aplikovanja leka na intravensku i inhalacionu, a prema jačini na površnu (light sedation) i duboku (deep sedation) sedaciju.

Kod odraslih pacijenata sa COVID-19 akutnim respiratornim distres sindrom-om (ARDS) najpre bi trebalo održati adekvatnu analgeziju, uvek procenjujući prisustvo bola i njegovo lečenje, pre primene ili povećanja sedativa.³

Analgezija pre sedacije (Analgesia-first sedation) je koncept sedacija kada se analgetik, obično opioidni, koristi pre sedativa kako bi se obezbedio željeni nivo

¹ Služba za anesteziju i reanimaciju, KBC „Zvezdara“, Beograd

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd

sedacije.⁴ Sedacija bazirana na analgeziji (Analgesia-based sedation) je kada se analgetik koristi umesto sedativa za obezbeđenje željenog nivoa sedacije.⁴ Ovakva vrsta sedacija zahteva primenu visokih doza opioida, te su njihova neželjena dejstva izraženija (poremećaj motiliteta GIT, opstipacija, delirijum, hipotenzija, mioklonusi). Izuzetak za primenu ovakvog koncepta sedacije su pacijenti kod kojih je prisutan apstinencijski sindromom, neurološki pacijenti sa povećanim intrakranijalnim pritiskom i pacijenti koji zahtevaju neuromišićnu blokadu.^{2,5}

Multimodalna analgezija predstavlja kombinaciju različitih analgetika koji imaju različiti mehanizam dejstva - na različite delove centralnog nervnog sistema, a rezultuju u sinergističkoj analgeziji, pa je samim tim i učestalost neželjenih efekata pojedinačno primenjenog analgetika manja. U multimodalnoj analgeziji opioidni analgetik se kombinuje sa adjuvantnim analgetikom (paracetamol, nefopam, male doze ketamina, gabapentin, pregabalin, intravenska primena lidokaina).⁶

Kontrola bola i kontrola nivoa sedacije trebalo bi da predstavlja integralni deo monitoringa bolesnika u JIL, a posebno bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Neophodna je svakodnevna procena nivoa sedacije kako se ne bi predugo i nepotrebno koristila, i da bi se omogućila procena spontanog napora u disanju i kvalitet spontanog udaha. Procena nivoa sedacije može se vršiti subjektivnim i objektivnim metodama (tabele 1 i 2).⁷

Tabela 1. Ričmondova skala agitacije i sedacije

Skala	Opis
+4	Borben, nasilan, opasan za osoblje
+3	Agresivan, kida katetere, tubuse
+2	Besciljno pomeranje, bori se sa respiratorom
+1	Nervozan, razuman, nije agresivan
0	Spontano prati dešavanja oko sebe, razuman
-1	Na poziv otvara oči i zadržava kontakt očima duže od 10 sekundi
-2	Kratko se budi na poziv, održava kontakt očima kraće od 10 sekundi
-3	Pokret ili otvaranje očiju na poziv, bez kontakta očima
-4	Ne reaguje na glas, pokreće se i otvara oči na fizičku stimulaciju
-5	Bez odgovora na glas i fizičku stimulaciju

Tabela 2. Ramsayeva skala

Nivo sedacije	Opis
1	Anksiozan, agitiran ili uznemiren ili oboje
2	Kooperativan, orijentisan i miran
3	Miran, odovara samo na naredbu
4	Bez odgovora na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
5	Spori odgovor na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
6	Bez odgovora na draži

Subjektivne metode podrazumevaju primenu različitih skala:^{2,8}

- Ričmondova skala agitacije i sedacije (RASS)
- Ramsayeva skala
- Sedacijsko-agitacijska skala

Prema RASS skali cilj je da imamo pacijenta sa nivoom sedacije od 0 do -2, odnosno da imamo mirnog pacijenta, koji reaguje na verbalnu stimulaciju tako što otvara oči i uspostavlja kontakt kraći/duži od 10 sekundi.²

Objektivne metode za procenu nivoa sedacije su:²

- Određivanje koncentracije leka u plazmi
- Elektromiografija frontalnih mišića
- Kontinuirana elektroencefalografija (EEG)
- Bispektralni index (BIS)

Lekovi koji se koriste za analgeziju i sedaciju

Lekovi koji se koriste za analgeziju i sedaciju u jedinicama intenzivnog lečenja su opioidni analgetici (zasebno ili u kombinaciji sa neopiodnim analgeticima), benzodijazepini, nebenzodijazepini, inhalacioni anestetici.^{2,5}

Opioidni analgetici

su lekovi prvog izbora kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Najčešće korišćeni su morfin, hidromorfin, derivati fenilpiperidina (fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil).²

Morfin je najčešće korišćen opioidni analgetik. Izrazito je hidrosolubiln, ima metabolizam prvog prolaska kroz jetru stoga mu je bioraspoloživost 25-30%. Metabolizuje se u jetri glukuronizacijom, pri čemu nastaju 2 metabolita: M3-glukuronid i M6 glukuronid koji je metabolički aktivan. Oba metabolita se izlučuju putem bubrega, pa u slučaju bubrežne insuficijencije postoji opasnost od akumulacije leka. Takođe je i histaminoliberator pa može dovesti do hipotenzije.²

Fentanil je izrazito liposolubiln analgetik, potentniji od morfina. Doze koje se uobičajeno koriste su 3-5mcg/kg i ne utiču značajno na povećanje intrakranijalnog pritiska, osim kod ventiliranih pacijenata sa povredom glave.²

Sufentanil je derivat fentanila koji je potentniji za 2000-4000 puta od fentanila, izuzetno je lipofiln. Povećava intrakranijalni pritisak i smanjuje protok krvi kroz mozak.²

Remifentanil je 4-anilidopiperidin, ultrakratkog je dejstva zbog prisutnog estarskog bočnog lanca koji se vrlo brzo metabolizuje pomoću plazma i tkivnih esteraza. Ne akumulira se u telu zbog brze razgradnje.²

Doziranje i načini davanja, kao i neželjena dejstva opioida su prikazani u tabeli 3.^{2,5}

Ostali analgetici koji se koriste u sedaciji su tramadol, metadon i antiepileptici (gabapentin, pregabalin, karbamazepin). Doze, način davanja i neželjena dejstva su prikazana u tabeli 4.²

Tramadol ostvaruje analgetski efekat na 2 načina: inhibicijom nociocepcije preko Mi opioidnih receptora i

Tabela 3. Najčešće korišćeni opiodi, doziranje, neželjena dejstva

Vrsta opioda	Doza	Neželjena dejstva	Terapija izbora
Fentanil	Intermitentna doza 0,35-0,5 mcg/kg iv, svakih 0,5-1h Infuzija 0,7-10 mcg/kg/h iv	Rigidnost grudnog koša kod brzih infuzija	Terapija 1. reda
Morfin	Intermitentna doza 0,05 mg/kg tokom 5 do 10 min, Infuzija 2-4mg/h iv	Hipotenzija Bradikardija	Terapija 1. reda
Hidromorfin	Intermitentna doza 0,2-0,6 mg iv, na 1-2h Infuzija 0,5-3mg/h iv	Hipotenzija	Terapija 1. reda
Remifentanil	Početna doza 1,5 mcg/kg iv; infuzija 0,1-0,15 mcg/kg/min iv	Hipotenzija Rigidnost grudnog koša	Alternativna terapija
Sufentanil	Infuzija 0,3-1,5 mcg/kg/h	Bradikardija Hipotenzija	Alternativna terapija
Alfentanil	Početna doza 50mcg/kg iv; infuzija 0,5-1,5 mcg/kg/min	Hipotenzija	Alternativna terapija

Tabela 4. Ostali analgetici koji se koriste u sedaciji pacijenata u JIL-u

Vrsta leka	Doza i način davanja	Neželjena dejstva
Tramadol	Max dnevna doza 400 mg u vidu infuzije kontinuirano ili frakcionirano 1-1,5mg/kg na 6h	Hipotenzija
Metadon	Oralna upotreba 10 -40 mg svakih 6-12h; intermitentno davanje 2,5-10 mg intravenski svakih 8-12h	Produženje QT intervala
Gabapentin	Oralna doza 900-3600 mg/dnevno podeljene u 3 ili 4 doze	Povremeni periferni edemi

stimulacijom antinocicepcije preko stimulacije nishodnih inhibitornih puteva, a putem blokade preuzimnja serotonina i noradrenalina.²

Gabapentin se vezuje visokim afinitetom za alfa-2-delta podjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala. Ne vezuje se za proteine plazme, i eliminiše se isključivo putem bubrega u nepromenjenom obliku.⁵

Pregabalin je antiepileptik koji se vezuje pomoću subjedinice voltažno zavisnih kalcijumskih kanala u centralnom nervnom sistemu. Metabolizam pregabalina kod ljudi je zanemarljiv. Eliminiše se iz sistemske cirkulacije uglavnom putem bubrega u nepromenjenom obliku.⁵

U izboru sedativa između nebenzodijazepinskih i benzodijazepinskih sedativa, prednost se daje prvim, a najčešće korišćeni su dexmedetomidin i propofol.

Nebenzodijazepinski sedativi

Propofol je jedan od najčešće korišćenih intravenskih anestetika, vezuje se za različite receptore u centralnom nervnom sistemu kao što su oni za gama-aminobuternu kiselinu (GABA), te za glicinski, nikotinski i M1 muskarinski receptor. Doza je 5-50 mcg/kg/min, a početak dejstva je nakon 30 sek. Poluvreme eliminacije je 3-12h (kod kraćeg korišćenja), odnosno 50±18h. Lipofilan je lek i poseduje veliki volumen distribucije. Fospropofol je hidrofilna forma ovog leka. Neželjena dejstva propofola su respiratorna depresija, hipertrigliceridemija (ukoliko su trigliceridi veći od 500 mg/dl ne preporučuje se upotreba ovog leka). Sindrom infuzije propofola (SIP) karakteriše

pogoršanje metaboličke acidoze, hipertrigliceridemija, hipotenzija i aritmije. Može nastati akutna bubrežna insuficijencija, rhabdmioliza, hiperkalijemija i insuficijencija jetre, a najčešći faktori rizika zbog kojih može nastati ova komplikacija su visoke doze propofola (>4mg/kg/h), trajanje terapije duže od 48h i usled istovremene primene vazopresornih lekova. Pretpostavljeni mehanizam nastanka ovog sindroma uključuje disfunkciju mitohondrija i poremećenu oksidaciju masnih kiselina. Učestalost SIP komplikacije je 1,1% kod pacijenata u JIL.^{2,5}

Dexmedetomidin je S enantiomer veterinarskog sedativa medetomidina. To je selektivni agonista alfa2 receptora koji poseduje sedativno, analgetsko, simpatikolitičko dejstvo. Početna doza je 1 mcg/kg tokom 10 min, zatim doza održavanja 0,2-0,7 mcg/kg/h.⁹ Njegova najbitnija osobina je da ne dovodi do depresije disanja. Najznačajniji neželjeni efekti su hipotenzija i bradikardija, i ne koristi se duže od 14 dana kontinuirane primene.^{2,5}

Benzodijazepinski sedativi

Benzodijazepini su najčešće korišćeni lekovi za sedaciju bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Dele se na kratkodelujuće i dugodelujuće, liposolubilni su i imaju anksiolitičko dejstvo. Efekat ostvaruju preko GABA receptora. Negativna osobina ove grupe lekova je pojava akutne ili hronične tolerancije. Najčešće korišćeni benzodijazepini su: diazepam, midazolam i lorazepam.²

Diazepam deluje anksiolitički, hipnosedativno, miorelaksirajuće, antikonvulzivno.⁵

Midazolam je potentniji od diazepam, liposolubilniji i ima veći volumen distribucije u odnosu na lorazepam. Nakon duže upotrebe ovog leka može doći do akumulacije njihovih aktivnih metabolita, pre svega kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.²

Lorazepam je potentniji od midazolama, ali ima manji volumen distribucije. Lek za intravensku primenu sadrži propilen glikol kao rastvarač, koji može dovesti do metaboličke alkalozе, pre svega kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom.²

ZAKLJUČAK

Uzimajući u obzir karakteristike COVID-19 bolesnika i same organizacije lečenja nailazi se na niz problema i prepreka koje se još uvek savladavaju. Povećana je potrošnja sedativa i analgetika, te pojedini lekovi mogu privremeno nedostajati. Pored toga, pacijenti su duže vreme na asistiranju ventilaciji, zbog čega se prelazi sa jednog oblika sedacije na drugi.

Tabela 5. Farmakološke karakteristike najčešće korišćenih benzodijazepinskih sedativa

Lek	Početak dejstva	Poluvreme eliminacije	Doza opterećenja intravenski	Doza održavanja intravenski	Neželjena dejstva
Midazolam	2-5 min	3-11 h	0,01-0,05 mg/kg tokom nekoliko min	0,02-0,1 mg/kg/h	Respiratorna depresija Hipotenzija
Lorazepam	15-20 min	8-15 h	0,02-0,04 mg/kg	0,02-0,06 mg/kg tokom 2-6h ili 0,01-0,1 mg/kg/h	Respiratorna depresija Hipotenzija Propilen glikol acidoza Nefrotoksičnost
Diazepam	2-5 min	20-120 h	5-10 mg	0,03-0,1 mg/kg	Respiratorna depresija Hipotenzija Flebitis

Farmakološke karakteristike najčešće korišćenih benzodijazepina su prikazane u Tabeli 5.

Inhalaciona sedacija kod COVID-19 pacijenata

Inhalacioni anestetici imaju snažno dozno-zavisno hipnotičko, bronhodilatatorno i antikolvnzivno delovanje. Pogodni su za pacijente koji imaju potrebu za visokim dozama sedativa (opekotine, hronični bol, multiple operacije, ukoliko su u anamnezi imali zloupotrebu psihoaktivnih supstanci).⁸

Razvijena je posebna oprema koja se primenjuje za inhalacionu sedaciju tokom mehaničke ventilacije (ANACONDA, MICRUS). Korišćenjem inhalacione sedacije izbegavaju se neželjeni efekti nekih intravenskih sedativnih agenasa.⁷

Prednosti ove vrste sedacije su: kratko i predvidivo vreme buđenja, nema zavisnosti, pouzdan je način eliminacije, potentni su bronhodilatatori, smanjuju potrebu za opioidima. Nema većih ograničenja za primenu ove vrste sedacije.

Od inhalacionih anestetika ovim načinom aplikacije najčešće se koriste sevofluran i izofluran zato što imaju antiinflamatorna svojstva, smanjuju otpornost u disajnim putevima i dilatiraju plućno vaskularno korito. Važno je istaći da ova vrsta sedacije ne povećava mrtav prostor, ne povećava rebreiting, sigurna je po pitanju toksičnosti na bubrege i jetru.⁷

LITERATURA

- Ranković V. *Sedacija i analgezija u jedinici intenzivne terapije*. U: Vučević D. *Intenzivna terapija*. Beograd: Grafopan, 2016:303-339.
- Stojanović M, Marković D, Sabljak V, Denčić N, Stevanović K, Lađević N. *Analgesija bolesnika tokom mehaničke ventilacije*. SJAIT 2014;36:63-74.
- Donato M, Carini FC, Meschini MJ, Saubidet IL, Goldberg A, Sarubio MG et al. *Consensus for the management of analgesia, sedation, and delirium in adults with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome*. Rev Bras Ter Intensiva 2021;33:48-67.
- Chanques G. *Sedation and Analgesia*. ICU Management and practice 2019;19:1-4.
- Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A et al. *Sedation, analgesia and paralysis in Covid 19 patients in the setting of drug shortages*. Intensive Care Med 2021;36:157-174.
- Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye A.D, Vadivelu N, Urman R. *Multimodal therapy in perioperative analgesia*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2014;28:59-79.
- Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. *Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS*. Intensive Care Med 2020;46:1563-1566.
- Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, Yapici F, Tarhan A, Can Y, et al. *Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state*. Heart Surg Forum 2011;14:E93-98.
- Veličković J, Palibrk I. *Sedacija u jedinici intenzivnog lečenja*. SJAIT 2018;40:61-68.

Autor za korespondenciju:

Maja Stojanović, Služba za anesteziju i reanimaciju, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: majastojanovic05@gmail.com

Zvezdara Clinic Proceedings

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The *Zvezdara Clinic Proceedings*, a peer-reviewed journal, publishes original papers, review articles, case reports, and other special category articles of general interest in medicine, surgery, research, and basic science, written in English or Serbian language.

A cover letter must include a statement that the article has not been published previously or has not been concurrently submitted for publication elsewhere. It should, also, indicate the category of the article the manuscript represents, include the name, complete mailing address, telephone number, and FAX number of the author responsible for correspondence about the manuscript, and all authors must sign the letter. Authors may suggest the names of one to three potential reviewers (include address, phone, and FAX number); *Zvezdara Clinic Proceedings* reserves the right of final selection. Decision on acceptance or rejection will be communicated only by letter to the corresponding author.

Manuscripts must be prepared in accordance with the „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” developed by the International Committee of Medical Journal Editors (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Special requirements for *Zvezdara Clinic Proceedings* follow.

Manuscripts improperly prepared will be returned to the author without review.

MANUSCRIPT PREPARATION

Submit three copies of the manuscript (including two glossy prints of each figure, and one copy) to Editor – *Zvezdara Clinic Proceedings*, Zvezdara University Medical Center, D. Tucovića 161, YU-11000 Beograd. The manuscript, which must be typed double-spaced throughout, should be arranged as follows, with each segment beginning on a new page: (1) title page, (2) abstract, (3) text, (4) references, (5) legends for figures, and (6) tables. The manuscript pages should be numbered consecutively and labeled with the last name of the first author for identification.

TITLE PAGE

The title page should include following:

Title – Both in English and Serbian language. Include animal species, if appropriate. Limit: 120 characters

Short title – Limit: 45 characters

Zvezdara Clinic Proceedings

UPUTSTVA ZA AUTORE

Zvezdara Clinic Proceedings, časopis sa recenziranjem rukopisa, objavljuje originalne i pregledne članke, prikaze bolesnika i članke drugih vrsta od opšteg interesa za medicinu, hirurgiju, istraživanja i osnovne nauke, napisane na engleskom ili srpskom jeziku.

Prpratno pismo mora da sadrži tvrdnju da članak nije ranije štampan ili nije drugde ponuđen za objavljivanje. U njemu, takođe, treba da se odredi vrsta članka i navedu ime, kompletna adresa, broj telefona i FAX-a autora odgovornog za prepisku u vezi sa rukopisom. Svi autori moraju da potpišu pismo. Autori mogu da predlože imena jednog do tri moguća recenzenta (uključujući adrese, brojeve telefona i FAX-a); *Zvezdara Clinic Proceedings* zadržava pravo konačnog odabira. Odluke o prihvatanju ili odbijanju rukopisa biće saopštene pismom autoru odgovornom za prepisku.

Rukopis mora da bude pripremljen u saglasnosti sa „*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*” izrađenim od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Posebni zahtevi *Zvezdara Clinic Proceedings* slede.

Rukopisi neodgovarajuće pripremljeni biće vraćeni autoru bez recenzije.

PRIPREMA RUKOPISA

Tri kopije rukopisa (uključujući po dve fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju) poslati na adresu Urednik – *Zvezdara Clinic Proceedings*, KBC „Zvezdara”, Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd. Rukopis, koji u celini mora da bude kucan sa dvostrukim proredom, treba da se sastoji od sledećih delova, od kojih svaki počinje na novoj stranici: (1) naslovna strana, (2) sažetak, (3) tekst, (4) literatura, (5) legende za slike i (6) tabele. Strane rukopisa se označavaju sledstvenim brojevima i, radi identifikacije, prezimenom prvog autora.

NASLOVNA STRANA

Naslovna strana treba da sadrži sledeće:

Naslov – na engleskom i srpskom jeziku. Označiti životinjsku vrstu ako je potrebno. Ograničenje: 120 slovnih mesta

Kratak naslov – Ograničenje: 45 slovnih mesta

Authors – Include names of all authors, department affiliations, institution, and location (Note: Authorship must be limited to those who have contributed substantially to the design of the study, analysis of data, and writing of the article)

Grant support – List grant support and other assistance

Abbreviations – List alphabetically abbreviations, if any

Correspondence – Provide name and address of author to whom correspondence should be addressed

ABSTRACT

Both in English and Serbian language, limit to 150-200 words, and do not use abbreviations

Provide 3-5 key words or phrases for indexing

TEXT

No more than three levels of headings should be used

Describe ethical guidelines followed, and cite approval of institutional Ethical Committee

Outline statistical methods used

Express measurements, except blood pressure, in SI units and, if necessary, in conventional units (in parenthesis)

Avoid abbreviations; for any abbreviation used define at first mention

Generic names are used for drugs; brand names may be included in parenthesis

Cite references, figures, and tables consecutively

REFERENCES

Type reference list completely double-spaced

Number references consecutively as they are cited in the text; use superscript numerals for text citation. Cite personal communications and other unpublished data parenthetically in the text (do not include in reference list)

In reference list, include names and initials of all authors (if the number exceeds six, list three followed by et al., if the source is in Serbian – i sar.), the title, source (journal abbreviations conform to those in Index Medicus), year, volume, and inclusive paging

Periodical

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglini D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208-217.

Chapter in book

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153-156.

Book

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1991: 255-262.

Autori – Navesti imena svih autora, pripadnost odeljenju, instituciji i njenu lokaciju (Primer: Autorstvo mora da bude ograničeno na one koji su značajno doprineli planiranju i sprovođenju istraživanja, analizi podataka i pisanju rukopisa)

Podrška – Navesti podršku određenog granta i druge vrste pomoći

Skraćenice – Navesti skraćenice, ako ih ima, abecednim redom

Prepiska – Navesti ime i adresu autora preko koga će se odvijati prepiska

SAŽETAK

Na engleskom i srpskom jeziku, ograničiti na 150–200 reči i ne upotrebljavati skraćenice

Dati 3–5 reči odrednica radi indeksiranja

TEKST

Ne treba upotrebiti više od tri stepena naslova

Opisati etičke principe i navesti saglasnost Etičkog komiteta institucije, ukoliko priroda rada to zahteva

Navesti upotrebljene statističke metode

Merenja izražavati, sem krvnog pritiska, u SI jedinicama a, ako je potrebno, i u konvencionalnim jedinicama (u zagradi)

Izbegavati skraćenice; neophodne treba definisati kada se prvi put pomenu

Za lekove upotrebljavati generička imena, komercijalna se mogu dodati u zagradi

Literaturu, slike i tabele navoditi sledstveno

LITERATURA

Listu navoda literature kucati sa dvostrukim proredom

Navode literature označavati brojevima sledstveno njihovom citiranju u tekstu; za citiranje u tekstu koristiti izdignute brojeve

Lična saopštenja i druge nepublikovane podatke citirati u zagradama, u tekstu (ne uključivati u listu literature)

U listu literature navoditi imena i inicijale svih autora (ako broj nadmašuje šest, posle tri dodaje se et al., a za izvore na srpskom i sar.), naslov, izvor (skraćenice za časopise su kao što ih navodi *Index Medicus*), godina, volumen i strane (početna-završna)

Časopis

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglini D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208–217.

Glava u knjizi

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153–156.

Knjiga

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders 1991: 255–262.

FIGURES AND LEGENDS

All illustrations (photographs, graphs, diagrams) are to be considered figures, and are numbered consecutively in the text and figure legend in Arabic numerals

Submit two black and white glossy prints of each figure, and one copy, each on a separate sheet, clearly marked by a pencil on the back with the figure number, first author's last name, and orientation

For any illustration with recognizable patient, a release form signed by the patient must be submitted

Figures do not have titles; instead, legend for each figure, including enough information to permit interpretation of figure without reference to text, and definitions of any abbreviations that appear on the figure, is typed on a separate sheet

TABLES

Tables are typed on a separate sheet, with table numbers (Arabic) and title above, and explanatory notes (including definitions of abbreviations, if any) below the table

PERMISSIONS

Although the use of previously published material is discouraged, the authors are responsible for obtaining permission for reuse of material (illustrations, tables, or lengthy quotes) from other sources. Permission letters from the copyright holder and the author of the original source (along with complete bibliographic information) must be submitted with the manuscript.

LETTERS TO THE EDITOR

Both letters concerning and those not concerning articles that have been published in *Zvezdara Clinic Proceedings* will be considered for publication. They may contain one table, or figure, and up to five references.

CHECKLIST FOR AUTHORS

- Three copies of manuscript
 - Abstract in English and Serbian language of 150-200 words; 3-5 key words
 - References, figures, and tables cited consecutively in text
 - Two glossy prints and one copy of each figure, appropriately labeled
 - Documentation of permission to reuse any previously published material
 - Cover letter (consult the text)
-

SLIKE I LEGENDE

Sve ilustracije (fotografije, grafici, dijagrami) su slike; u tekstu i legendama ih treba označavati sledstvenim arapskim brojevima

Podneti dve crno-bele fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju, svaku na posebnoj strani, jasno označene na zadnjoj strani olovkom (broj slike, prezime prvog autora, orijentacija)

Za svaku sliku bolesnika, na kojoj se ovaj može prepoznati, neophodna je dozvola potpisana od strane bolesnika

Slike nemaju naslove. Umesto toga, na posebnom listu se, sa dvojnim proredom, kuca legenda koja sadrži dovoljno podataka za razumevanje slike i bez čitanja teksta i definicije skraćenica koje se na njoj pojavljuju

TABELE

Tabele se kucaju na posebnim listovima i označavaju arapskim brojevima i naslovom iznad, a ispod nje se mogu davati napomene sa objašnjenjima (uključujući značenja skraćenica)

DOZVOLE

Upotreba prethodno objavljenih materijala se ne savetuje. Autori su odgovorni za dobijanje dozvole za ponovljenu upotrebu materijala (slike, tabele, duži navodi) iz drugih izvora. Pisma od imaoa izdavačkog prava i autora originalnog izvora (zajedno sa kompletnim bibliografskim podacima) moraju se podneti uz rukopis.

PISMA UREDNIKU

Objavljivanje pisama koja se odnose na članke objavljene u *Zvezdara Clinic Proceedings*, kao i drugih, biće razmatrano. Mogu da sadrže jednu tabelu ili sliku i do pet navoda iz literature.

PODSETNIK ZA AUTORE

- Tri kopije rukopisa
 - Sažetak na engleskom i srpskom od 150–200 reči; 3–5 ključnih reči
 - Literatura, slike i tabele sledstveno citirani u tekstu
 - Dve fotografije na sjajnom papiru i jedna kopija svake slike, odgovarajuće obeležene
 - Dokumentacija sa dozvolama da se upotrebi ranije publikovan materijal
 - Prorapno pismo (vidi uvodni tekst)
-

Pozivamo Vas da sekretaru časopisa pošaljete prikaze knjiga koje ste u međuvremenu publikovali

AUTHOR INDEX VOLUME 2020

Barać A. Opstruktivne bolesti pluća kao komorbiditeti kod SARS-CoV-2 infekcije. 21: 1 oa.
See Dopuđa-Pantić V. 21: 5 cr.
Barać V. See Barać A. 21: 1 oa.
Beljić Živković T. See Vuksanović M. 21: 9 ra.
Despotović N. See Barać A. 21: 1 oa.
Dopuđa-Pantić V. Covid-19 pneumonija komplikovana spontanom pneumomediastinumom i potkožnim emfizemom. 21: 5 cr.
See Barać A. 21: 1 oa.
Dragomirović S. See Barać A. 21: 1 oa.
Đinović D. Sedacija COVID-19 bolesnika u jedinici intenzivne nege. 21: 25 ra.
See Marković M. 21: 18 ra.
Jašović B. See Dopuđa-Pantić V. 21: 5 cr.
Koić V. See Dopuđa-Pantić V. 21: 5 cr.
Marjanović Petković M. See Vuksanović M. 21: 9 ra.
Marković M. Terapija kiseonikom: aktuelna tema u eri COVID-19 pandemije. 21: 18 ra.
See Đinović D. 21: 25 ra.
Petrović Stanojević N. Covid-19 može biti nezavisni faktor psihosocijalnog rizika kod zdravstvenih radnika. 21: 13 ra.
See Barać A. 21: 1 oa.
See Dopuđa-Pantić V. 21: 5 cr.
Popović S. See Marković M. 21: 18 ra.
See Đinović D. 21: 25 ra.
Stojanović M. See Marković M. 21: 18 ra.
See Đinović D. 21: 25 ra.
Vuksanović M. Uloga i značaj vitamina D u prevenciji i lečenju COVID-19 pneumonije. 21: 9 ra.

SUBJECT INDEX VOLUME 2020.

COVID-19 – and independent psychosocial risk factor in health care workers 21: 13 ra.
- and oxygen therap. 21: 18 ra.
- and sedation in intensive care unit 21: 25 ra.
COVID-19 pneumonia-and spontaneous mediastinum 21: cr 5.
- and subcutaneous emphysema 21: cr 5.
- and role and importance of vitamin D 21: ra 9.
Obstructive lung disease – and comorbidity in SARS-CoV2 infection 21: 1 oa.
- and COPD 21: 1 oa.
- and asthma 21: 1 oa.
- and outcome 21: 1 oa.
Oxygen therapy-and COVID-19 21: 18 ra.
- and mechanical ventilation 21: 18 ra.
- and toxicity 21: 18 ra.
Sedation-and intensive care unit 21:25 ra.
- and COVID-19 21:25 ra.
Vitamin D-and prevention and treatment of COVID-19 pneumonia 21: ra 9.
- and immune system. 21: ra 9.