

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Voin Lj. Brković

UTICAJ VAKCINACIJE PROTIV SARS-CoV-2
VIRUSA NA KLINIČKE DOGAĐAJE KOD
BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU
LEČENJA HEMODIJALIZAMA OBOLELIH OD
KOVID-19

doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Voin Lj. Brković

THE IMPACT OF SARS-CoV-2 VACCINATION
ON CLINICAL EVENTS IN MAINTENANCE
HEMODIALYSIS PATIENTS WITH COVID-19

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

MENTOR:

Prof. dr Milan Radović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Klinika za nefrologiju,
Univerzitetski Klinički centar Srbije

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Dijana Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
Klinika za nefrologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije

2. Doc. dr Mirjana Laušević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;
Klinika za nefrologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije

3. Prof. dr Igor Mitić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu; Klinika
za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine

Datum odbrane:

Zahvalnica

Zahvaljujem prof. dr Milanu Radoviću mom mentor i učitelju na ukazanom poverenju, dragocenim savetima, velikoj pomoći i podršci tokom procesa izrade ove teze kao i tokom svih mojih faza učenja nefrologije.

Hvala prof. dr Tatjani Pekmezović na bezrezervnoj podršci, blagotvornim savetima i trasiranju puta u svet nauke i metodologije.

Hvala asis. dr Gorani Nikolić na podršci, bez čije pomoći ova disertacija ni drugi radovi proistekli iz nje ne bi bili realizovani.

Hvala svim zdravstvenim radnicima koji su danonoćno radili u Kovid bolnici Batajnica i u najtežim trenucima bili uz bolesnike čija su klinička stanja i ishodi bili analizirani u ovoj disertaciji.

Veliku zahvalnost iskazujem i svim članovima komisije na ukazanim sugestijama i predlozima za završnu verziju disertacije.

Beskrajno hvala mojoj porodici i prijateljima na razumevanju i podršci.

Takođe zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

- 1. Kreiranju koncepta: prof. dr Milan Radović, asis. dr Gorana Nikolić, kl. asis. dr Marija Milinković, kl. asis. dr Jelena Pavlović*
- 2. Prikupljanju podataka: asis. dr Gorana Nikolić, kl. asis. dr Marko Baralić, kl. asis. dr Marija Milinković, kl. asis. dr Jelena Pavlović*
- 3. Formalnoj analizi: asis. dr Gorana Nikolić, kl. asis. dr Marko Baralić, kl. asis. dr Milica Kravljača, doc. dr Mirjana Laušević*
- 4. Istraživanju: kl. asis. dr Marko Baralić, kl. asis. dr Milica Kravljača, kl. asis. dr Marija Milinković, prof. dr Milan Radović*
- 5. Metodologiji: asis. dr Gorana Nikolić; kl. asis. dr Marija Milinković, kl. asis. dr Milica Kravljača, kl. asis. dr Jelena Pavlović*
- 6. Superviziji: prof. dr Milan Radović, doc dr Mirjana Laušević*
- 7. Pisanju – originalni nacrt: asis. dr Gorana Nikolić, kl. asis. dr Jelena Pavlović, kl. asis. dr Marko Baralić, kl. asis. dr Milica Kravljača, kl. asis. dr Marija Milinković*
- 8. Pisanju - recenzija i uređivanje: doc. dr Mirjana Laušević, prof. dr Milan Radović, kl. asis. dr Jelena Pavlović*

SAŽETAK

Uvod: Bolesnici na hroničnom programu lečenja hemodijalizama su podložni težim kliničkim oblicima infektivnih bolesti. Razlog tome je i određen stepen disfunkcije imunskog sistema ovih bolesnika, a posledica te disfunkcije je i slabiji imunski odgovora na vakcinaciju.

Cilj: Ciljevi su bili ispitivanje uticaja vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na prevenciju teških kliničkih formi i mortaliteta od kovid-19, utvrđivanje broja doza vakcina koje obezbeđuju adekvatnu protekciju i određivanje prediktora mortaliteta usled kovid-19.

Metode: Sprovedena je kohortna longitudinalna, opservaciona, studija koja je obuhvatila bolesnike na hroničnom programu lečenja hemodijalizom obolelih od kovid-19. Ishod je definisan kao ozdravljenje ili nastanak letalnog ishoda. Demografski i klinički podaci su preuzeti iz istorije bolesti.

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 442 bolesnika (64,5% muškaraca). Prosečna starost je bila 63 godine. Bilateralna pneumonija je najređe nastajala kod bolesnika vakcinisanih sa 3 doze (34,1% bolesnika naspram 61,8% kod nevakcinisanih, 63,2% sa 1 dozom i 54,5% sa primljene 2 doze; $p < 0,001$, $p = 0,003$, $p = 0,002$, po navedenom redosledu). Vakcinisani sa tri doze su imali nižu stopu mortaliteta u poređenju sa drugim grupama ($p < 0,05$), koje se međusobno nisu razlikovali po tom ishodu. Nezavisni prediktori mortaliteta su kardiomiopatija (HR 3,364, $p < 0,001$), CRP na prijemu (HR 1,004, $p = 0,005$), maksimalna vrednost CRP-a (HR 1,006, $p = 0,003$) i maksimalna vrednost IL-6 (HR 1,001, $p < 0,001$).

Zaključak: Vakcinacija protiv SARS-CoV-2 virusa ima velikog značaja u prevenciji teških kliničkih formi i mortaliteta usled kovid-19 kod dijaliznih bolesnika i to jedino primenom tri doze vakcine. Povišene koncentracije CRP-a i IL-6 u serumu su značajni prediktori mortaliteta.

Ključne reči: kovid-19, vakcinacija, hronična bubrežna insuficijencija, hemodijaliza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Nefrologija

UDK broj: _____

SUMMARY

Introduction: Patients on maintenance hemodialysis are prone to severe clinical forms of infectious diseases. One reason for this is a certain degree of dysfunction of the immune system in these patients, and the consequence of this dysfunction is a weaker immune response to vaccination.

Objective: The objectives were to investigate the impact of vaccination against the SARS-CoV-2 virus on the prevention of severe clinical forms and mortality from COVID-19, determine the number of vaccine doses that provide adequate protection, and determine predictors of mortality due to COVID-19.

Methods: A cohort longitudinal observational study was conducted, including patients on maintenance hemodialysis who contracted COVID-19. The outcome was defined as recovery or occurrence of a lethal outcome. Demographic and clinical data were obtained from medical records.

Results: The study included 442 patients (64.5% male). The average age was 63 years. Bilateral pneumonia occurred least frequently in patients vaccinated with 3 doses (34.1% of patients compared to 61.8% in the unvaccinated group, 63.2% with 1 dose, and 54.5% with 2 doses received; $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.002$, in the mentioned order). Patients vaccinated with three doses had a lower mortality rate compared to other groups ($p < 0.05$), which did not differ from each other in terms of this outcome. Independent predictors of mortality were cardiomyopathy (HR 3.364, $p < 0.001$), CRP on admission (HR 1.004, $p = 0.005$), maximum CRP value (HR 1.006, $p = 0.003$), and maximum IL-6 value (HR 1.001, $p < 0.001$).

Conclusion: Vaccination against the SARS-CoV-2 virus is of great importance in preventing severe clinical forms and mortality from COVID-19 in dialysis patients, particularly through the administration of three vaccine doses. Elevated concentrations of CRP and IL-6 in serum are significant predictors of mortality.

Keywords: COVID-19, vaccination, end-stage renal disease, hemodialysis

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Nephrology

UDK number: _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. HRONIČNA BOLEST BUBREGA.....	1
1.1.1. Definicija, klasifikacija i stadijumi bolesti.....	1
1.1.2. Epidemiologija hronične bolesti bubrega.....	2
1.2. HEMODIJALIZA.....	3
1.2.1. Osnovni principi hemodijalize.....	3
1.2.1.1. Difuzija.....	3
1.2.1.2. Konvekcija – ultrafiltracija.....	4
1.2.2. Morbiditet i mortalitet dijaliznih bolesnika.....	4
1.2.3. Inflamacija kod dijaliznih bolesnika.....	5
1.2.4. Karakteristike imunskog sistema kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.....	5
1.2.4.1. Poremećaj urođene imunosti kod dijaliznih bolesnika.....	5
1.2.4.2. Poremećaj stečene imunosti kod dijaliznih bolesnika.....	6
1.2.5. Vakcinacija kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću.....	7
1.3. KOVID-19.....	8
1.3.1. SARS-CoV-2 virus.....	8
1.3.2. Epidemiologija kovid-19.....	8
1.3.3. Patofiziologija kovid-19.....	9
1.3.4. Klinička slika kovid-19.....	9
1.3.4.1. Respiratorni sistem.....	9
1.3.4.2. Kardiovaskularni sistem.....	10
1.3.4.3. Gastrointestinalni trakt (GIT)	10
1.3.4.4. Afekcija bubrega tokom kovid-19.....	10
1.3.4.5. Nervni sistem.....	10
1.3.4.6. Hematološki poremećaji tokom kovid-19.....	11
1.3.5. Faktori rizika za nastanak teških oblika kovid-19.....	11
1.3.6. Karakteristike kovid-19 kod dijaliznih bolesnika.....	11
1.3.6.1. Epidemiologija kovid-19 infekcije kod dijaliznih bolesnika.....	11
1.3.6.2. Klinička slika kovid-19 kod dijaliznih bolesnika.....	12
1.3.6.3. Mortalitet od kovid-19 kod dijaliznih bolesnika.....	12
1.4. VAKCINE PROTIV SARS-CoV-2 virusa.....	12
1.4.1. Tipovi vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa.....	12
1.4.2. Efikasnost vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa.....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	14
3. MATERIJAL I METODE.....	15
3.1. Tip studije.....	15
3.2. Selekcija ispitanika.....	15
3.3. Protokol studije.....	15
3.4. Instrumenti merenja.....	15

3.5. Statistička analiza.....	16
4. REZULTATI.....	17
4.1. Kliničke i demografske karakteristike ispitanika.....	17
4.2. Vakcinalni status i vrste vakcina kod dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19.....	20
4.3. Kliničke i demografske karakteristike ispitanika u zavisnosti od vakcinalnog statusa.....	22
4.4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika u zavisnosti od tipa primljene vakcine.....	35
5. DISKUSIJA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	49
7. LITERATURA.....	50

Biografija

1. UVOD

1.1 HRONIČNA BOLEST BUBREGA

1.1.1. Definicija, klasifikacija i stadijumi bolesti

Hronična bolest bubrega (HBB) predstavlja abnormalnost strukture ili funkcije bubrega koja traje najmanje tri meseca i koja ima direktan negativan uticaj na zdravlje ljudi (1). Ovi poremećaji se ogledaju u vidu smanjenja jačine glomerulske filtracije (JGF), abnormalnog sedimenta urina, patološke albuminurije ($>30\text{mg/dan}$), poremećaja koncentracije elektrolita usled oštećenja tubula bubrega, nepravilnosti građe bubrega koji se mogu detektovati radiološkim i patohistološkim metodama kao i prisustva transplantiranog bubrega (2).

Klasifikacija HBB se zasniva na: uzroku oštećenja bubrega, stepenu smanjenja JGF i izraženosti albuminurije. Sve tri kategorije u klasifikaciji HBB su od značaja za predikciju progresije HBB, za nastanak komplikacija drugih organa i organskih sistema, poput kardiovaskularnog, kao i za procenu rizika od letalnog ishoda.

Na osnovu JGF-a definisana su pet stadijuma HBB („G“ po KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – vodiču). Terminalni stadijum hronične bubrežne slabosti je stanje kada se jačine glomerularne filtracije smanji ispod 15ml/min i koji zahteva primenu neke od metoda zamene bubrežne funkcije.

Opsežnost albuminurije definiše tri kategorije HBB („A“ po KDIGO vodiču). A1 predstavlja albuminuriju $< 30\text{mg/dan}$, A2 $30\text{-}300\text{mg/dan}$, dok se u kategoriji A3 nalaze bolesnici sa albuminurijom $> 300\text{mg/dan}$. Iz praktičnog razloga, umesto merenja koncentracije albumina u urinu sakupljenog tokom 24h, koriste se aproksimacija u vidu određivanja odnosa koncentracije albumina i kreatinina u urinu (tabela 1).

Tabela 1. Odnos različitih prikaza albuminurije i kategorije hroničnog oštećenja bubrega u zavisnosti od opsežnosti albuminurije

Kategorija	Albuminurija mg/24h	Odnos koncentracije Albumin/kreatinin		Naziv
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	normalan do blago povišen
A2	$30\text{-}300$	$3\text{-}30$	$30\text{-}300$	umereno povišen
A3	>300	>30	>300	veoma povišen

Uzrok bolesti bubrega („C“ u KDIGO CGA stadijumu HBB) je najmanje valorizovan aspekt definicije HBB. Predložena KDIGO klasifikacija kategorizuje bolest u zavisnosti od prisustva sistemske bolesti sa posledičnom afekcijom bubrega i bolesti koja primarno dovodi do oštećenja strukture bubrega, kao i strukture bubrega koja su prevashodno oštećena tim patološkim procesom (tabela 2).

Tabela 2. Klasifikacija hronične bolesti bubrega na osnovu prisustva sistemske bolesti i dominantno oštećene strukture bubrega.

Prisustvo sistemskog oboljenja sa posledičnom afekcijom bubrega	Primarno bubrežno oboljenje
Glomerulske bolest	
Tubulointersticijska oboljenja	
Vaskularna oboljenja bubrega	
Cistične i kongenitalne bolesti	

Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi se najčešće koriste dvodimenzionalne klasifikacione tabele HBB sa prikazom relativnog rizika progresije HBB ili kardiovaskularnih rizika, i obuhvataju kategorije JGF-a i albuminurije (slika 1). Kombinacije stadijuma smanjenja JGF-a i opsežnosti albuminurije sinergistički utiču na pojavu neželjenih ishoda bolesnika od hronične bolesti bubrega (3).

Slika 1. Prikaz stadijuma hronične bolesti bubrega i relativnog rizika njene progresije u zavisnosti od JGF i albuminurije

Zelana: mali rizik (bez drugih markera HBB) Žuta: umereno povišen rizik Narandžasta: visok rizik Crvena: veoma visok rizik				Kategorije u zavisnosti od izraženosti albuminurije		
				A1	A2	A3
				Normalna ili blago povišena	Umereno povišena	Veoma izražana
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
JGF (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normalna ili povišena	>90	1	1	2
	G2	Blago snižena	60–89	1	1	2
	G3a	Blago do umereno snižena	45–59	1	2	3
	G3b	Umereno do jako snižena	30–44	2	3	3
	G4	Jako snižena	15–29	3	3	4+
	G5	Bubrežna insuficijencija	<15	4+	4+	4+

1.1.2. Epidemiologija hronične bolesti bubrega

Hronična bolest bubrega je jedan od vodećih uzroka smrti i smanjenja kvaliteta života u XXI veku (4). Iako se beleži konstantan pad mortaliteta od zaraznih i većine nezaraznih bolesti, registrovan je porast mortaliteta od HBB za 41,5% od 1990-2017. godine (5). HBB je bio na 13. mestu uzročnika letalnog ishoda 2016. godine, na 12. mestu tokom 2017. godine, a predviđa se da će do 2040. godine biti na 5. mestu uzročnika smrtnosti (6). Takođe, postoji trend porasta HBB kao vodećeg uzroka smanjenja očekivanog životnog veka. Tokom 1990. godine HBB je bio 36. uzrok smanjena dužine života naspram 19. mesta tokom 2013. godine (7).

Prevalenca HBB se razlikuje u zavisnosti od geografskog regiona, socioekonomskog statusa

društva, rase, životne dobi i pola. Procenjeno je da 13,4% opšte populacije ima neki od pet stadijuma HBB, dok čak 10,6% je u kohorti stadijuma 3-5 HBB, što predstavlja veću prevalencu u odnosu na dijabetes tip II čija je opšta prevalenca procenjena na 8,2% (8,9). Na osnovu dosadašnjih studija, procenjeno je da od HBB boluje oko 843,6 miliona ljudi širom sveta. Postoji trend porasta prevalencije HBB u većini zemalja. U Sjedinjenim Američkim Državama prevalenca bolesnika sa stadijumom 1-4 HBB je bila 11,8% u periodu od 1988-1994. godine, dok je od 2015-2016.god. iznosila 14,2% (10). Značajno je istaći da je prevalenca HBB znatno veća u populaciji bolesnika starijih od 70 godina i iznosi 27,9%, naspram 13,7% u populaciji ljudi od 30-40 godina. Žene su podložnije nastanku HBB sa prevalencijom 14,9% u stadijumu 1-4 HBB, dok kod muškaraca ona iznosi 12,3% (11).

U Republici Srbiji zaključno sa 31. decembrom 2021. godine, 5644 bolesnika je lečeno nekim od vidova zamene bubrežne funkcije što predstavlja prevalencu od 869 bolesnika na milion stanovnika, dok je incidenca 65,9 bolesnika na milion stanovnika. Dominantan vid zamene bubrežne funkcije u Republici Srbiji, u prikazanom periodu, je hemodijaliza kojom se lečilo 4322 (76,6%) bolesnika, dok se peritoneumska dijaliza primenjivala kod 498 (8,8%) bolesnika, a 810 (14,4%) bolesnika je imalo transplantirani bubreg (12).

1.2 HEMODIJALIZA

Termin „dijaliza“ je prvi upotrebio škotski profesor hemije Thomas Graham (1805-1869) koji je otkrio proces razdvajanja rastvorenih supstanci kroz polupropustljivu membranu. Tokom 1913. godine John Jacob Abel je obavio prvu hemodijalizu na životinjama, zečevima i psima, i nazvao ju je *vividiffusion*, a sam aparat „veštački bubreg“ (13,14). Prvu hemodijalizu na čoveku je izveo Georg Haas 1924. godine u Nemačkoj. Sam postupak je trajao 15 minuta, a kao antikoagulant je koristio hirudin što je dovelo do toksične reakcije kod pacijenta, pa je dalje istraživanje privremeno obustavljeno. Utemeljivačem hemodijalize kao primenljivog načina lečenja prestanka rada bubrega smatra se Willem Koff koji je 1944. godine uspešno obavio hemodijalizu kod bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega (15). U narednom periodu su unapređivani materijali dijaliznih membrana i rastvora, poboljšavane su tehnike kreiranja vaskularnih pristupa i sprečavanje komplikacija, ali je fizičko hemijski princip ostao isti.

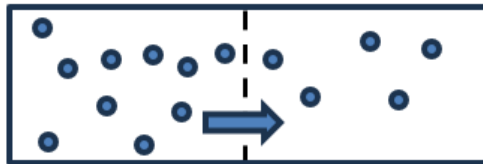
1.2.1. Osnovni principi hemodijalize

Terapijska hemodijaliza delimično zamenjuje bubrežnu funkciju tako što otklanja rastvorene supstance i tečnost preko polupropustljive membrane procesom difuzije i konvekcije (ultrafiltracije). Iako se u literaturi hemodijaliza naziva jednom od metoda zamene bubrežne funkcije (engl. *renal replacement therapy*), hemodijalizom možemo supstituisati samo neke bubrežne funkcije poput regulacije volemije, elektrolitnog dizbalansa, acidoze i odstranjivanja molekula manje molekulske mase iz krvi bolesnika.

1.2.1.1. Difuzija

Difuzija je spontani prelazak rastvorenih supstanci iz oblasti veće ka oblasti manje koncentracije. Odvija se pod uticajem gradijenta koncentracije i bazira se na kinetičkoj energiji kretanja rastvorenih čestica. Iako se čestice kreću u svim pravcima, znatno je veća učestalost udara u polupropustljivu membranu čestica iz kompartmenta veće koncentracije. Ukoliko su rastvorene čestice manjeg promera od pora membrane, doćiće do većeg neto prelaska iz oblasti veće u oblast manje koncentracije rastvorenih supstanci (slika 2). Brzina difuzijskog transporta je direktno proporcionalna koncentracionom gradijentu, a obrnuto proporcionalna veličini i masi čestica.

Slika 2. Princip fizičkog procesa difuzije



1.2.1.2. Konvekcija – ultrafiltracija

Proces konvekcije ili ultrafiltracije predstavlja transport tečnosti i rastvorenih supstanci preko polupropustljive membrane pod uticajem gradijenta hidrostatskog i osmotskog pritiska. Količina tečnosti koja prolazi iz odeljka višeg u odeljak nižeg pritiska je ograničena samo gradijentom pritiska, dok je prolazak rastvorenih čestica uslovljen veličinom pora polupropustljive membrane dijalizatora i veličinom samih čestica. Savremeni aparati za hemodijalizu precizno regulišu pritiske sa obe strane membrane dijalizatora i na taj način se determiniše intenzitet ultrafiltracije.

1.2.2. Morbiditet i mortalitet dijaliznih bolesnika

Učestalost i zastupljenost komorbiditeta kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama zavisi od osnovne bubrežne bolesti kao i od trajanja HBB i dijaliznog staža. Najzastupljeniji komorbiditeti su: dijabetes melitus, koji je ujedno i najčešći uzročnik HBB, i kardiovaskularna oboljenja. U Sjedinjenim Američkim Državama zastupljenost dijabetes melitusa kod bolesnika koji su započeli lečenje nekom od zamene bubrežne funkcije tokom 2021. godine bila je 59,9%, srčanu insuficijenciju je imalo 26,1% bolesnika, dok je 31% pacijenata bolovalo od nekog drugog srčanog oboljenja. S druge strane, prevalenca srčanih oboljenja među dijaliznim bolesnicima je čak 77,3%. Među njima najzastupljenije su: srčana slabost (45,3%), koronarna bolest (44,2%) i periferna vaskularna bolest (42,9%) (16). Dok je dijabetes nesporan faktor rizika nastanka i progresije HBB, odnos srčanih oboljenja i HBB je kompleksniji i obostrano precipitirajući. Smatra se da je HBB podjednako važan faktor rizika nastanka koronarne bolesti kao i dijabetes, stoga je uvršten u brojnim scoring sistemima predikcije nastanka aterosklerotske bolesti srca (17).

Bolesnici na hroničnom programu lečenja hemodijalizama imaju značajan rizik od nastanka infekcija. Neophodnost hospitalnog lečenja zbog infekcije je 3-4 puta češća kod bolesnika sa HBB, dok je kod dijaliznih bolesnika hospitalizacija čak 8 puta češća u poređenju sa bolesnicima bez bubrežne slabosti (18). Takođe, infekcije su drugi najčešći uzrok mortaliteta kod dijaliznih bolesnika, odmah nakon kardiovaskularnih bolesti (19). Infekcije su uzrok mortaliteta kod 8% dijaliznih bolesnika, dok je mortalitet od septičkih komplikacija 100-300 puta veći u poređenju sa opštom populacijom (18,20). Na primer, rizik nastanka bakterijske pneumonije kod bolesnika sa uznapredovalom HBB je 15 puta veći u poređenju sa bolesnicima koji imaju $JGF > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Uz to, smrtnost od pneumonije znatno raste ukoliko postoji HBB kao komorbiditet (21).

Terminalna hronična bubrežna slabost je jedan od najvećih faktora rizika mortaliteta. Po podacima registra *United States Renal Data System* smrtnost dijaliznih bolesnika starosti između 66-74 godine je četiri puta veća nego kod bolesnika iste životne dobi obolelih od maligniteta i tri puta veća od bolesnika sa srčanom slabošću ili sa preležanim akutnim infarktom miokarda (16). Godišnji mortalitet dijaliznih bolesnika se kreće oko 10-18%, dok prosečno petogodišnje preživljavanje iznosi 23% u populaciji bolesnika od 66-95 godina starosti. U zavisnosti od prisutnih komorbiditeta, petogodišnje preživljavanje dijaliznih bolesnika, nekorigovano za životnu dob, kreće se od 17-40%. U odnosu na

populaciju sa očuvanom bubrežnom funkcijom, a korigovano za pol, starost i komorbiditete, prosečno petogodišnje preživljavanje dijaliznih bolesnika je 36%, odnosno od 32-47% nekorigovano za prisustvo komorbiditeta (22,23).

1.2.3. Inflamacija kod dijaliznih bolesnika

Zapaljenje ili inflamacija je fiziološki mehanizam odbrane organizma usled oštećenja ćelija, tkiva i organa i predstavlja jedan od ključnih mehanizama reparacije. S druge strane, kod nekontrolisane i prolongirane inflamacije dolazi do oštećenja tkiva i organa i zapaljenjski proces predstavlja samostalni uzrok oštećenja (24,25).

Hronična inflamacija je jedna od pratećih pojava i odlika hronične bubrežne slabosti, i izraženija je sa progresijom HBB (26). Većina bolesnika na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi povremeno ili stalno ima povišene vrednosti C-reaktivnog proteina i proinflamatornih citokina (27). Hronična inflamacija dovodi do povećanog rizika nastanka infekcija, mortaliteta usled kardiovaskularnih komplikacija, ubrzane osteoporoze, depresije, anemije i malnutricije (28,29). Iako još nisu u potpunosti razjašnjeni mehanizmi nastanka i održavanja inflamatornog stanja kod dijaliznih bolesnika, izvesno je da je etiologija multifaktorska i obuhvata njihove složene interakcije. Faktori koji doprinose prolongiranoj inflamaciji su: 1) egzogeni faktor poput dijaliznih membrana i materijali ekstrakorporalne cirkulacije korišćeni prilikom hemodijalize koji dovode do aktiviranja zapaljenjske kaskade; 2) endotoksini u dijaliznoj tečnosti; 3) oksidativni stres na nivou ćelija i starenje samih ćelija; 4) hipoksija tkiva, hipervolemija i retencija natrijuma; 5) bakterijemija usled imunodeficijencije i disbioze kao posledice propustljivosti enteralne barijere kod ovih bolesnika; 6) retencija samih uremijskih toksina (30).

Proinflamatorni citokini su načelno svrstani u grupu molekula srednje mase uremijskih toksina, predstavljaju gotovo 23% svih uremijskih toksina i njihovo otklanjanje hemodijalizom je neznatno, stoga je koncentracija proinflamatornih citokina kod dijaliznih bolesnika povećana (31).

Jedna od posledica prolongiranog proinflamatornog stanja je i disfunkcija imunog sistema sa dodatnim negativnim uticajem na morbiditet i mortalitet dijaliznih bolesnika (32).

1.2.4. Karakteristike imunskog sistema kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama

Imunski sistem obuhvata skup tkiva, ćelija i molekula koji učestvuju u odbrani organizma od patogena i sastoji se od urođene i stečene imunosti.

1.2.4.1. Poremećaj urođene imunosti kod dijaliznih bolesnika

Urođena imunost, naziva se još i nativna ili prirodna, obuhvata ćelije i molekule koji promptno reaguju na prisustvo mikroorganizama i oštećenje tkiva i imunski odgovor je posredovan receptorima kodiranim nasleđenim genima koji ne iziskuju dalji rearanžman. Strukture urođenog imunog sistema obuhvataju epitel, polimorfonuklearne leukocite, monocite/makrofage, dendritske ćelije, urođenoubilačke ćelije (NK – *natural killer* ćelije), sistem komplementa i određene citokine (npr. TNF, IL-1, IL-12, INF- γ , IFN tip I) (33).

Kod bolesnika sa HBB, naročito kod dijaliznih bolesnika, polimorfonukleri, pre svega neutrofili, nalaze se u stanju prolongirane i izražene aktivacije usled čega dolazi do povećanog oslobađanja reaktivnih prooksidanasa što doprinosi akcelerasanoj aterosklerozi i posledično povećanom riziku nastanka kardiovaskularnih događaja (34). U uremijskom okruženju koji vlada među bolesnicima na

hroničnom programu lečenja hemodijalizama, smanjena je fagocitoza ovih ćelija kao i poremećena hemotaksa neutrofila (35,36). Iako je znatno unapređena biokompatibilnost dijaliznih membrana, neposredan kontakt leukocita, sistema komplementa i veštačkih materijala dijalizatora i dijaliznih linija izvesno dovodi do njihove aktivacije.

Monociti su ćelije koje nastaju u kostnoj srži, proizvode citokine i u tkivima se diferenciraju u makrofage koji imaju, između ostalih, i ulogu antigen-predstavjućih ćelija (APC). Razlikujemo tri glavne subpopulacije monocita u zavisnosti od prisustva receptora CD14 i CD16 na njihovoj membrani. Klasični monociti ekspresiraju samo CD14 i predstavljaju 80% monocita u zdravoj populaciji. Intermedijerni monociti obuhvataju 5-7% svih monocita i ekspresiraju i CD14 i CD16 molekul, dok neklasični monociti dominantno ekspresiraju CD16 receptor. Kod bolesnika sa HBB imamo značajno veći procenat intermedijernih monocita (CD14⁺⁺CD16⁺) koji su odgovorni za ubrzani proces ateroskleroze i inflamacije, stoga su povezani sa većim rizikom nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja (37,38). Takođe, intermedijerni monociti ekspresiraju i angiotenzin konvertujućii enzim (ACE) što je naročito izraženo u uremijskom miljeu i na taj način potenciraju nastanak aterosklerotskih procesa (39,40). S druge strane, ova subpopulacija monocita se u manjoj meri transformiše u dendritske ćelije, koje su od posebne važnosti kao APC, i na taj način doprinose poremećenoj funkciji stečene imunosti (41).

1.2.4.2. Poremećaj stečene imunosti kod dijaliznih bolesnika

Stečeni imunski sistem, nazvan još i adaptivni ili specifični, je stimulisan prisustvom patogena nakon specifične obrade određenih struktura tog patogena od strane APC i zahteva određeno prilagođavanje tj. adaptaciju ćelija stečene imunosti na antigen. Stečeni imunitet se sastoji od T limfocita i B limfocita. Kada patogen prodre u organizam, preuzimaju ih APC, uglavnom dendritske ćelije, i nakon proteolitičke obrade određenih struktura mikroorganizama, bivaju prezentovane u vidu antigena preko molekula kodiranih glavnim kompleksom tkivne podudarnosti (MHC - *major histocompatibility complex*). Razlikujemo MHC I i MHC II klase, zavisno da li prezentuju proteine patogena iz intraćelijskog ili ekstraćelijskog prostora i shodno tome aktiviraju određenu subpopulaciju T limfocita. MHC molekule II klase prepoznaje CD4⁺ pomoćničke T ćelije, dok MHC molekule I klase prepoznaju CD8⁺ citotoksični T limfociti (42). B limfociti prepoznaju proteine i neproteinske antigene u nativnom obliku kada u sadejstvu sa pomoćničkim T ćelijama (pre svega CD4⁺ Th2) dolazi do njihove stimulacije, proliferacije i diferencijacije u plazma ćelije koje proizvode specifična antitela za taj antigen.

Kod dijaliznih bolesnika je značajno snižen T ćelijski odgovor na prisustvo antigena, a poremećaj se dešava na nivou aktivacije T limfocita od strane APC (43). S druge strane, kod bolesnika sa HBB dolazi do predominacije diferencijacije pomoćničkih T limfocita u Th1 fenotip, što je verovatno posledica povišene produkcije IL-12 od strane monocita i APC usled njihove prolongirane aktivacije u sklopu hronične inflamacije (44). Uz to, narušena je funkcija regulatornih T limfocita (T reg), subpopulacije T ćelija koje služe za supresiju imunskog odgovora nakon što je postignuta zadovoljavajuća reakcija na patogene. Kod bolesnika sa HBB, nije registrovano smanjenje broja regulatornih T ćelija, ali je značajno smanjena njihova aktivnost supresije CD4⁺ T limfocita (45).

Iako je utvrđeno samo blago sniženje populacije B limfocita kod dijaliznih bolesnika, pre svega naivnih i memorijskih B ćelija, koncentracija imunoglobulina nije značajno promenjena. Ova blaga redukcija B limfocita je verovatno posledica intenzivirane apoptoze usled prolongirane inflamacije bolesnika na hroničnoj hemodijalizi (46). Smatra se da je smanjeni humoralni odgovor kod ovih bolesnika prevashodno uslovljen poremećajem interakcije APC, CD4⁺ T limfocita i koncentracije citokina neophodnih za maturaciju plazmocita i produkciju antitela (47).

1.2.5. Vakcinacija kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću

Vakcina je biološki proizvod koji se koristi za bezbednu indukciju imunološke reakcije organizma koja pruža zaštitu protiv infekcije i/ili bolesti prilikom ponovnog izlaganja istom patogenu. Vakcina mora da sadrži antigene koji su ili dobijeni od patogena ili sadrži veštački sintetisane antigene komponente patogena (48). Vakcinacija predstavlja najbolji i najefikasniji vid prevencije zaraznih bolesti (49). Termin "vakcinacija" je kreirao Edvard Džener 1796. godine u svom naučnom radu "*Inquiry into the Variolae vaccinae Known as the Cow Pox*" u kome je opisao zaštitnu ulogu inokulacije virusa Variolae vaccinae, iz koje je i izveo naziv "vakcina". Edvard Džener, koji je upotrebio pomenutu vakcinu protiv velikih boginja, se smatra začetnikom imunologije i modernog koncepta vakcinacije (50). Vremenom je došlo do značajnog napretka na polju istraživanja imunskog sistema i razvoja vakcina sa jasnim mehanizmima delovanja na imunski sistem. Danas posedujemo više tipova vakcina poput: živih atenuisanih, inaktivisanih, toksoidnih, subjediničnih vakcina, konjugovanih, heterologih, virusnih vektorskih, RNK, DNK i eksperimentalnih vakcina (48).

Kod imunokompromitovanih osoba, kakvi su bolesnici sa terminalnom bubrežnom slabošću, povećan je rizik od nastanka infektivnih oboljenja, a sa druge strane ostaje pitanje sposobnosti vakcina da indukuju adekvatan imunološki odgovor i preveniraju nastanak teških kliničkih formi bolesti.

Reakcija imunskog sistema nakon vakcinacije bolesnika sa HBB i dijaliznih bolesnika je najbolje evaluirana na polju istraživanja efikasnosti vakcine protiv hepatitis B virusa (HBV). Utvrđen je znatno slabiji imunski odgovor na vakcinu protiv HBV u odnosu na opštu populaciju i to ne samo u procentu bolesnika koji uspeju da sintetišu adekvatan titar antitela, već i u dužini vremenskog perioda tokom koga bolesnici zadržavaju adekvatan titar (51,52). Uz to, bolesnici koji su imali slabiji imunski odgovor na vakcinu imali su i povišen mortalitet nevezano od infekcije HBV, što implicira visoku korelaciju stanja imuniteta, inflamacije i drugih faktora rizika za kardiovaskularni mortalitet (53). Doza dijalize izražena kao parametar kT/V ne utiče na imunski odgovor, ali je zapaženo da kvalitativni klirens uremjskih toksina ima uticaja na efikasnost vakcine protiv HBV. Naime, bolesnici lečeni konvencionalnom hemodijalizom koji nisu razvili adekvatan titar antitela protiv HBV nakon vakcinacije, a koji su potom bili lečeni hemodijafiltracijom najmanje 6 meseci, imali su značajno bolji odgovor na HBV vakcinu u poređenju sa onima koji su nastavili lečenje konvencionalnom hemodijalizom (54). Brojnim istraživanjima je utvrđeno da je bolja serokonverzija kod dijaliznih bolesnika uspostavljena primenom duple doze vakcine protiv HBV ili povećanjem broja i frekvence vakcinacije (55–57). Stoga je važeća preporuka da se kod dijaliznih bolesnika aplikuje dupla doza vakcine protiv HBV 1., 2. i 6. meseca nakon prve doze vakcine, kao i buster doze ukoliko, tokom godišnje kontrole, titar antitela bude manji od 100mIU/ml (58).

Stanje kompromitovanog imunskog odgovora dijaliznih bolesnika čini ih posebno vulnerabilnim za nastanak komplikovanih kliničkih formi infekcije virusom influence, zbog čega se preporučuje vakcinacija protiv sezonskog gripa (59,60). Međutim, utvrđen je 33% niži procenat serokonverzije kod dijaliznih bolesnika nakon vakcinacije protiv virusa influence naspram opšte populacije (61). Sličan nalaz je utvrđen i nakon vakcinacije protiv virusa N1H1; serokonverzija je postignuta kod 38,6% dijaliznih naspram 63,1% bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom (62,63). Isto kao i kod vakcinacije protiv HBV, zapažen je bolji imunski odgovor na primenu duple doze vakcine protiv sezonskog gripa (64).

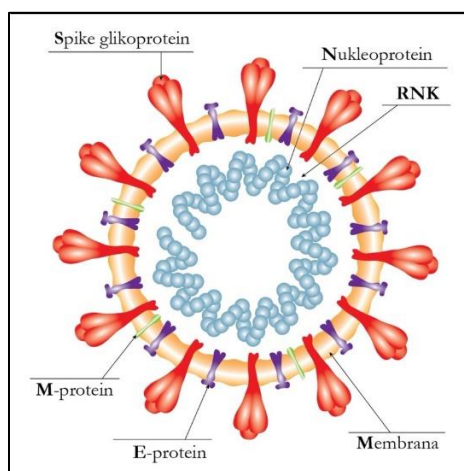
Studije koje su proučavale imunski odgovor nakon primene vakcine protiv pneumokoka su utvrdile visok procenat postignute serokonverzije kod dijaliznih bolesnika, čak do 94,1%, mada je titar antitela značajno brže padao kod ovih bolesnika u odnosu na opštu populaciju (65,66). Nasuprot vakcini protiv pneumokoka, serokonverzija nakon vakcinacije protiv difterije i tetanusa je neuporedivo niža (16% i 24%), što je značajno manje u poređenju sa postignutom serokonverzijom u opštoj populaciji koja dostiže 98,5% (67).

Sve ove studije pokazuju različitu protektivnu potentnost različitih vakcina protiv određenih patogena i neophodno je utvrditi stepen i trajanje adekvatne serokoverzije kod svake vakcine pojedinačno kako bi se definisao odgovarajući kalendar vakcinacije koji će omogućiti zadovoljavajući procenat bolesnika zaštićenih od određenog patogena.

1.3. KOVID-19 INFEKCIJA

1.3.1.SARS-CoV-2 virus

Koronavirusi pripadaju podporodici Coronavirinae iz porodice Coronaviridae, a podporodica sadrži četiri roda: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus i Deltacoronavirus. Međunarodni komitet za taksonomiju virusa (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) je februara 2020. godine dodelio ime novom virusu SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je bolest koju izaziva SARS-CoV-2 nazvala kovid-19 (*coronavirus disease 2019*) (68). Genom korona virusa (27–32 kb) se sastoji od jednolančane pozitivne ribonukleinske kiseline (+ssRNA). Nukleokapsidni protein (N) formira kapsid izvan genoma, a genom je dalje upakovan u omotač koji je povezan sa tri strukturalna proteina: membranski protein (M), *spike* protein (S) i proteinski omotač (E) (69), slika 3.



Slika 3. Shematski prikaz SARS-CoV-2 virusa sa strukturalnim karakteristikama.

1.3.2. Epidemiologija kovid-19

Prvi slučaj oboljevanja od kovid-19 je registrovan u kineskom gradu Vuhanu 8. decembra 2019. godine (70). Imajući u vidu brzo širenje infekcije i veliki broj novozaraženih bolesnika Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. marta 2020. godine proglasila pandemiju kovid-19 (71). Po podacima SZO, zaključno sa 17. avgustom 2023. godine registrovano je 772 miliona inficiranih osoba, a 7 miliona bolesnika je preminulo usled kovid-19 (72).

U Republici Srbiji je prvi slučaj kovid-19 registrovan 6. marta 2020. godine. Po podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” zaključno sa 15. januarom 2023. godine u Republici Srbiji ukupno je registrovano 2.459.432 bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom, a od kovid-19 je preminulo 17.606 pacijenata (73).

1.3.3. Patofiziologija kovid-19

SARS-CoV-2 virus se dominantno prenosi kapljičnim putem, Fligeovim kapima i direktnim kontaktom, što doprinosi brzom širenju infekcije (74). Period inkubacije virusa se kreće od 2 do 14 dana, prosečno oko 3 dana. Reproductivni broj (R_0) virusa je 2-2,5 što takođe objašnjava veliku brzinu širenja infekcije (75). Nakon prodora u organizam, virus započinje replikaciju u epitelu mukoze gornjih respiratornih puteva, zatim migrira do pluća gde se nastavlja dalje umnožavanje virusa i dolazi do viremije.

SARS-CoV-2 virus koristi receptore za angiotenzin konvertujući enzim (ACE) na membrani ćelija domaćina za ulazak u nju. Ovi receptori se nalaze u velikom broju na epitelu mukoze respiratornog trakta, endotelnim ćelijama krvnih sudova, plućima, bubrezima i na epitelnim ćelijama digestivnog trakta, stoga virus ima potencijal razmnožavanja u svim ovim organima gde dovodi do njihove disfunkcije i snažnog inflamatornog odgovora sa produkcijom proinflamatornih citokina (76–78). Pomenuti faktori doprinose nastanku multiorganske disfunkcije, akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i prokoagulantnog stanja koji dodatno pogoršavaju disfunkciju organa i organskih sistema (79).

1.3.4. Klinička slika kovid-19

Okolo 80% inficiranih ljudi imaju blagu do umerenu kliničku sliku, dok je taj procenat manji kod bolesnika starijih od 65 godina, kod osoba sa komorbiditetima poput dijabetesa, hipertenzije, koronarne bolesti, HBB, maligniteta, a utvrđeno je da je smrtni ishod usled teške kliničke forme zastupljeniji kod muškaraca nego kod žena (2,8% naspram 1,7%) (77). Respiratorni sistem je dominantno zahvaćen tokom kovid-19, mada patološki procesi mogu biti prisutni i u drugim organima i organskim sistemima, bilo direktnim uticajem SARS-CoV-2 virusa ili kao posledica prenatlaženog imunskog i inflamatornog odgovora organizma na infekciju (79). Povišena telesna temperatura se javlja kod 87,9% bolesnika, neproductivni kašalj kod 67,7%, izrazita malaksalost u 38,1% slučajeva, productivni kašalj kod 33,4% bolesnika, dispneja kod 18,6%, faringitis kod 13,9% bolesnika, kongestija nosa u 4,8% slučajeva, dok se hemoptizija u proseku javlja kod 0,9% inficiranih ljudi (75).

1.3.4.1. Respiratorni sistem

U ranim stadijumima kovid-19 52,7% bolesnika navodi gubitak čula mirisa, dok 43,9% ima promene čula ukusa (80). Takođe, mogu se javiti simptomi gornjih respiratornih puteva poput rinoreje, upale ždrela, kongestije nosa i limfadenopatije vrata (81).

Kod nekih bolesnika može doći do naglog pogoršanja respiratorne funkcije sa razvojem ARDS-a i septičkog šoka. Kod pojedinih bolesnika saturacija kiseonika u krvi može biti veoma niska čak oko 50-60%, a da se klinička slika ne manifestuje distresnim sindromom i takva se stanja nazivaju „tiha ili srećna hipoksija“ (82,83). Najčešći radiografski nalaz na kompjuterizovanoj tomografiji pluća kod obolelih od kovid-19 sa afekcijom poluća je zasenčenje po tipu mlečnog stakla („*ground glass opacity*“) i javlja se kod 56,4% obolelih, dok se mrljasta zasenčenja pluća registruju u 51,8% slučajeva (84). U nešto nižem procentu zastupljenosti se mogu videti zadebljanja interlobarnih septi, izraženi retikularan crtež pluća i „*crazy paving*“ kao radiografski surogat intersticijske infiltracije pluća (85). Naravno, ovi radiografski nalazi variraju kako u incidenci, tako i tokom same evolucije kliničke slike kod istih bolesnika. U 17,9% bolesnika sa blagom kliničkom slikom i kod 2,9% bolesnika sa teškom kliničkom slikom nisu registrovane nikakve radiografske abnormalnosti u plućima (84).

1.3.4.2. Kardiovaskularni sistem

Srčane tegobe tokom kovid-19 mogu biti posledica direktnog patološkog efekta SARS-CoV-2 virusa na kardiomiocite ili indirektna kao posledica hipoksije usled respiratorne insuficijencije. Takođe, oštećenje kardiovaskularnog sistema može nastati kao posledica izražene sistemske inflamacije i citokinske oluje, usled metaboličkih poremećaja tokom kovid-19, tromboze koronarnih arterija ili posledica neželjenih efekata preduzetih terapijskih procedura (86–88). Tokom kovid-19 registrovane su brojne komplikacije od strane kardiovaskularnog sistema poput: miokarditisa, aritmija, srčane insuficijencije, koronarnog sindroma i hipotenzije (88,89). Takođe, česti su slučajevi nastanka srčanih aritmija nakon preležane infekcije kao posledica miokarditisa i posledičnih fibroznih promena na srcu (89).

S druge strane, zapaženo je da su bolesnici sa preegzistentnim kardiovaskularnim bolestima češće zahtevali neinvazivnu respiratornu potporu u odnosu na bolesnike bez srčanih oboljenja (46,3% naspram 3,9%), kao i potrebu za mehaničkom ventilacijom (22% naspram 4,2%) (90).

1.3.4.3. Gastrointestinalni trakt (GIT)

Najčešći simptomi od strane gastrointestinalnog trakta kod obolelih od kovid-19 su dijareja, povraćanje i gubitak apetita. Znatno ređe su bili zastupljeni bol u trbuhu, mučnina i krvavljenje iz GIT-a. Opisani su i slučajevi gde je simptomatologija GIT-a bila jedina manifestacija kovid-19 (91). Oštećenje jetre kod ovih bolesnika je najčešće bila posledica hepatotoksičnog efekta određenih lekova, generalizovane hipoksije, sistemske inflamacije i multiorganske disfunkcije (92).

1.3.4.4. Afekcija bubrega usled kovid-19

Oštećenje bubrega usled kovid-19 može nastati zbog direktnog prodiranja virusa SARS-CoV-2 u podocyte i ćelije proksimalnih tubula sa sledstvenom podocitopatijom i disfunkcijom proksimalnih tubula (93). Uz to, patološki procesi u bubrezima se mogu javiti kao posledica sistemske hipoksije, inflamacije, citokinske oluje, rabdmiolize, kardiorenalnog sindroma i nefrotoksičnosti terapije ordinirane tokom infekcije (94). Akutno oštećenje bubrega se javlja kod 0,5-29% inficiranih SARS-CoV-2 virusom i znatno je češće kod bolesnika sa preegzistentnom bolešću bubrega. Pored toga, bolesnici koji razviju akutno oštećenje bubrega imaju znatno veći rizik smrtnog ishoda od kovid-19 (95). Čeng i saradnici su u kohorti od 701 bolesnika na dan hospitalizacije zbog kovid-19 registrovali 47,9% bolesnika sa proteinurijom, 26,7% sa hematurijom, 14,4% je imalo povišene vrednosti koncentracije serumskog kreatinina, a 5,1% je razvilo akutno oštećenje bubrega tokom hospitalizacije (96).

1.3.4.5. Nervni sistem

Prevalenca pojave neuroloških znakova i simptoma usled kovid-19 je od 6-36% obolelih, dok se hipoksična encefalopatija javlja kod 20% bolesnika (97). Neurološki simptomi nastaju relativno rano, 1-2 dana od početka bolesti i to najčešće u vidu glavobolje, konfuznosti, delirijuma, ataksije i poremećaja senzibiliteta. Kod hospitalizovanih bolesnika zbog kovid-19, ishemijski moždani udar se javljao kod 2,5-5% bolesnika uprkos primeni antikoagulantne profilakse (98). Afekcija nervnog sistema je posledica direktnog oštećenja neurona, glija ćelija i endotela cerebralnih krvnih sudova SARS-CoV-2 virusom ili indirektno usled sistemske hipoksije, citokinske oluje i poremećenog koagulacionog statusa tokom infekcije (99).

1.3.4.6. Hematološki poremećaji usled kovid-19

Brojni su poremećaji hematoloških parametara tokom kovid-19. Limfopenija se javlja kod 83,2% bolesnika, trombocitopenija kod 36,2%, a leukopenija kod 33,7% obolelih i to izraženije kod bolesnika sa težom kliničkom slikom (84). Leukocitoza kod ovih bolesnika neretko ukazuje na bakterijsku superinfekciju i to dominantno kod bolesnika sa teškom formom kovid-19, sa incidencom 11,4% naspram 4,8% bolesnika sa lakšom kliničkom slikom. Takođe, javljaju se poremećaji koagulacionog statusa u vidu produženog protrombinskog vremena (PT) i povišene koncentracije D-dimera (100). Primetan je porast vrednosti laktat dehidrogenaze i feritina kod ovih bolesnika što je u korelaciji sa intenzitetom inflamacije. C reaktivni protein (CRP) je povišen kod 75-93% bolesnika i to izraženije kod bolesnika sa teškom kliničkom slikom (101). Jedna od naznaka razvoja teške kliničke slike i citokinske oluje je porast serumske koncentracije interleukina-6 (IL-6), koji korelira sa povišenim rizikom letalnog ishoda (102).

1.3.5. Faktori rizika za nastanak teških oblika kovid-19

Dokazani faktori rizika nastanka teških kliničkih oblika kovid-19 su dispneja, više od 30 respiracija u minuti, saturacija kiseonika u krvi manja od 93%, odnos $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ i konsolidacija preko 50% površine pluća na radiografiji. Takođe, nezavisni prediktori mortaliteta su i životna dob, naročito stariji od 80 godina, udružene bolesti poput dijabetesa, kardiovaskularnih oboljenja, hipertenzije, hronične opstruktivne bolesti pluća i karcinoma (84). U velikoj španskoj studiji su starija životna dob, dispneja, gojaznost i muški pol prikazani kao vodeći prediktori letaliteta (103). Parametri inflamacije poput CRP, IL-6 i pancitopenija su pokazali visok stepen korelacije sa teškim oblicima kovid-19 (101,102)

1.4. Karakteristike kovid-19 kod dijaliznih bolesnika

Bolesnici na hroničnom programu lečenja hemodijalizama su posebno vulnerabilna grupa bolesnika imajući u vidu manju mogućnost održavanja fizičke udaljenosti tokom pandemije, prisustvo najčešće više komorbiditeta i smanjene funkcije imunskog sistema. Stoga ova kohorta bolesnika ima određene epidemiološke i kliničke specifičnosti kovid-19 u odnosu na opštu populaciju.

1.4.1. Epidemiologija kovid-19 kod dijaliznih bolesnika

Hronični program lečenja hemodijalizama podrazumeva obavljanje samog procesa hemodijalize tri puta nedeljno u nekom od dijaliznih centara u trajanju od 4-5 sati tokom kojih je bolesnik u neposrednom kontaktu sa medicinskim osobljem i u bliskom kontaktu sa drugim bolesnicima. Takođe, većina bolesnika do dijaliznih centara dolazi organizovanim sanitetskim prevozom u kome su u neposrednom kontaktu sa vozačem i drugim bolesnicima. Sve ovo u uslovima epidemije značajno povećava rizik od ekspozicije infektivnom agensu i pogoduje daljem širenju epidemije. Prevalenca kovid-19 među bolesnicima na HD varira u zavisnosti od socioekonomskog stanja zemlje, razvijenosti zdravstvenih službi i procenjena je od 5,3% do 36,2%, što je 5-16 puta veće u odnosu na opštu populaciju (104).

1.4.2. Klinička slika kovid-19 kod dijaliznih bolesnika

Podaci o kliničkoj prezentaciji kovid-19 infekcije i toka bolesti kod dijaliznih bolesnika dosta variraju u zavisnosti od zemlje u kojoj je istraživanje sprovedeno, što je posledica različitih nivoa razvijenosti zdravstvene službe, socioekonomskih uslova stanovništva i neuniformnih strategija i protokola dijagnostike i lečenja bolesnika od kovid-19. U pokušaju sublimacije podataka više studija, u metaanalizi Andhika sa saradnicima je utvrdio prevalencu kovid-19 kod dijaliznih bolesnika od 18,4% od kojih je 45,3% bolesnika je imalo tešku kliničku sliku (105). Kod dijaliznih bolesnika bolest se najčešće prezentuje ferbrilnošću (65-68%), neproduktivnim kašljem (30-63%), dispnejom (29-30%) i GIT tegobama (5-8%) (106,107).

U studiji Valerija i saradnika 59% dijaliznih bolesnika je imalo znake multifokalne konsolidacije na radiografiji pluća, 10% bolesnika je imalo unilateralnu pneumoniju dok ostali bolesnici nisu imali radiografske znake zapaljenja pluća (108). Uz to, dijalizni bolesnici su načelno zahtevali dužu hospitalizaciju u odnosu na opštu populaciju (109).

1.4.3. Mortalitet od kovid-19 kod dijaliznih bolesnika

I pored velike disperzije nalaza mortaliteta kod dijaliznih bolesnika od strane različitih autora, izvesno je da je stopa smrtnosti usled kovid-19 5,5-10,9 puta veća u poređenju sa opštom populacijom i iznosi 20-37%, a kod bolesnika starijih od 75 god čak 43,8% (104,110,111). Značajna razlika u stopi mortaliteta dijaliznih bolesnika je registrovana među kontinentima i najniža je u Aziji 11,5%, u Sjedinjenim Američkim Državama je 31,7%, dok je najviša u Evropi 39,1%. U metaanalizi Andhika i saradnika stopa mortaliteta dijaliznih bolesnika je iznosila 26,8% (105). Nezavisni demografsko-klinički faktori rizika za letalni ishod su muški pol, koronarna bolest, dijabetes, kardiovaskularna oboljenja i gojaznost (104,112).

1.5. VAKCINE PROTIV SARS-CoV-2 VIRUSA

Zbog velikog zdravstvenog i socioekonomskog značaja i posledica pandemije kovid-19, široka naučna zajednica i farmaceutska industrija se intenzivno angažovala u istraživanju, razvoju i sintezi vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa. Završno sa decembrom 2023. godine, širom sveta je aplikovano 13,5 milijardi doza vakcina protiv kovid-19, pri čemu je 70,6% globalne populacije primilo barem jednu dozu vakcine. U Ujedinjenim Arapskim Emiratima vakcinisano je kompletno stanovništvo (100%), Čile je prijavio čak 92,7% vakcinisanih stanovnika, Narodna Republika Kina navodi broj vakcinisanih od 91.9%, dok je u Srbiji vakcinisano 48.8% populacije (113).

1.5.1. Tipovi vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa

Vakcine protiv kovid-19 su podeljene u dve kategorije; prva kategorija se bazira na virusnim komponentama, a druga na celom virusu. Virusne komponente uključuju vakcine na bazi proteinskih podjedinica, česticama sličnim virusima (ČSV), DNK-bazirane, RNK-bazirane, ne-replikativne virusne vektore i replikativne virusne vektore. Sa druge strane, vakcine bazirane na celom virusu uključuju inaktivisane i žive oslabljene vakcine (114).

Do kraja 2021. godine razvijeno je skoro 300 različitih vakcina, od kojih se više od 100 nalazilo u fazi kliničkih ispitivanja, a zaključno sa 30. decembrom 2022. godine ukupno je 242 vakcina protiv kovid-19 bilo uključeno u kliničkim ispitivanjima (115,116). Od navedenog broja, 46 vakcina je bilo u fazi III, koliko ih se nalazilo i u IV fazi kliničkog ispitivanja i odobrene su u različitim zemljama do

30. decembra 2022. godine. Među odobrenim vakcinama u fazi IV, 17 vakcina su na bazi proteinskih subjedinica, 2 su ČSV vaccine, 1 je DNK vakcina, 8 su RNK vaccine, 7 vakcina su na osnovu nereplikativnih virusnih vektora, 1 je replikativni virusni vektor, 9 su inaktivirane vaccine i 1 je živa oslabljena vakcina. U toku 2023. godine FDA (*Food and Drug Administration*) je odobrio još jednu kovid-19 vakcinu (vakcina sa monovalentnom komponentom) isključivo za Omikron soj (varijanta XBB.1.5 of SARS-CoV-2 virusa) za hitnu upotrebu (117).

U Republici Srbiji je vakcinacija protiv SARS-CoV-2 započela 24. decembra 2020. godine, a masovna vakcinacija stanovništva 19.1.2021. godine. Završno sa 2023. godinom u Republici Srbiji je dostupno tri vrste, pet različitih proizvođača vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) i mRNA-1273 (Moderna) - spadaju u grupu iRNK vakcina; Gam-COVID-Vac (Sputnik V) i ChAdOx1-S (AstraZeneca) – grupa vektorskih vakcina i BBIBP-CorV (Sinopharm) - grupa inaktivisana vakcina.

1.5.2. Efikasnost vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa

Jahn i saradnici su pokazali značajno niži titar IgG antitela na *spike* protein nakon druge doze Pfizer vaccine kod dijaliznih bolesnika u poređenju sa kontrolnom grupom (118). U studiji nemačkih autora je utvrđeno da je nakon treće Pfizer vaccine, 99,4% osoba iz grupe pacijenata na hemodijalizi i 100% osoba iz kontrolne grupe razvilo antitela na spike protein. Medijana nivoa antitela na spike protein iznosila je 20.000 AU/mL (IQR, 7729–37.000 AU/mL) u grupi pacijenata na hemodijalizi i 21.500 AU/mL (IQR, 14.000–32.250 AU/mL) u kontrolnoj grupi (119). Ayman Abd El-Hameed i saradnici su pokazali da je medijana nivoa SARS-CoV2 IgG bila niža kod pacijenata na hemodijalizi (što su i druge studije pokazale) u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Uporedivši različite vrste vakcina protiv kovid-19 (Pfizer-BioNTech, AstraZeneca i Sinopharm), nije nađena značajna razlika u nivoima SARS-CoV2 IgG antitela među pacijentima na hemodijalizi (120). Međutim, podaci iz dostupne literature pokazuju izrazitu varijabilnost u utvrđenim nivoima titra antitela koji se razvija kod hemodijaliznih pacijenata.

Važno je istaći da je većina studija bila usmerena na upoređivanje efikasnosti vakcina u odnosu na humoralni odgovor na SARS-CoV-2 virus, što ukazuje na potrebu za istraživanjima koja se fokusiraju na celularni imunološki odgovor nakon vakcinacije protiv kovid-19. Takođe, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se dodatno proučila i međusobno uporedila efikasnost pomenutih tipova vakcina, kao i kombinacija vakcina i utvrđivanje neophodnog broja doza vakcina, posebno u vulnerabilnim kategorijama bolesnika kao što su bolesnici na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

Imajući u vidu masovnost zaražavanja, brzinu širenja i veliki apsolutni broj bolesnika sa teškom kliničkom slikom i smrtnim ishodom, kovid-19 predstavlja globalan zdravstveni problem koji je inicirao mnoga istraživanja na polju biomedicinskih nauka. Ispitivana je efikasnost brojnih antivirusnih i antiinflamatornih lekova, ali je većina pokazala neadekvatnu učinkovitost. Među uspešnijim antivirusnim lekovima, remdesivir je pokazao efikasnost u smanjenju težih respiratornih formi infekcije i skraćenja hospitalnog lečenja (121). Primena kortikosteroida u terapiji, pre svega deksametazona, je poboljšao ishode hospitalizovanih pacijenata od kovid-19 sa kliničkom slikom respiratorne insuficijencije (122). Takođe, pokazana je efikasnost primene monoklonskih antitela u redukciji morbiditeta i mortaliteta od kovid-19 (123). Međutim, osnovna i najefikasnija preventivna medicinska mera u sprečavanju nastanka i širenja infekcije je aktivna imunizacija vakcinom.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Primarni cilj studije je ispitivanje uticaja vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na preživljavanje hemodijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19.

2. Sekundarni ciljevi su:

- a) utvrđivanje značaja broja primljenih doza vakcina na letalni ishod ovih bolesnika,
- b) uticaj vrste vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa na ishod lečenja dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19,
- c) značaj vakcinacije protiv SARS-CoV-2 na težinu kliničke slike obolelih od kovid-19.

3. Tercijarni ciljevi studije su:

- a) utvrđivanje učestalosti letalnog ishoda bolesnika obolelih od kovid-19 infekcije,
- b) utvrđivanje zastupljenosti težih oblika kovid-19 kod dijaliznih bolesnika definisanih na osnovu modaliteta neophodne oksigenoterapije,
- c) ispitivanje demografskih faktora koji utiču na tok kovid-19 kod hemodijaliznih bolesnika,
- d) ispitivanje prediktivnog značaja laboratorijskih parametara inflamacije na ishod kovid-19 kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Studija je dizajnirana kao kohortna longitudinalna, opservaciona studija koja obuhvata bolesnike na hroničnom programu lečenja hemodijalizama obolelih od kovid-19. Ispitivani su uticaji vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na tok i ishod bolesti. Studija je realizovana u Kovid bolnici Batajnica Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u periodu od decembra 2020. do juna 2022. godine.

3.2. Selekcija ispitanika

U studiju su uključeni bolesnici stariji od 18 godina koji su na hroničnom programu lečenja hemodijalizama duže od 3 meseca i kod kojih je dokazana infekcija SARS-CoV-2 virusom.

3.3. Protokol studije

Period praćenja bolesnika u studiji obuhvata period od nastanka simptoma kovid-19 infekcije ili registrovanja prisustva SARS-CoV-2 virusa kod bolesnika sa pozitivnim epidemiološkim rizikom, do ishoda. Epidemiološki rizik je definisan kao neposredni kontakt sa osobom zaraženom SARS-CoV-2 virusom. Ishod je definisan kao:

- 1) otpust iz Kovid bolnice Batajnica kada bolesnik nema potrebe za kiseoničnom potporom, afebrilnost u kontinuitetu tri ili više dana i negativni PCR test na prisustvo SARS-Co-2 virusa.
- 2) nastanak letalnog ishoda.

Praćene su komplikacije kao posledica poremećenog koagulacionog statusa bolesnika. Klinički značajna hemoragija je definisana kao manifestno krvavljenje iz respiratornog i digestivnog sistema, vidljivi hematomi koji su doveli do pada koncentracije hemoglobina u krvi $>10\text{g/L}$ i intrakranijalna hemoragija potvrđena kompjuterizovanom tomografijom. Pod klinički značajnom trombozom je smatran nastanak tromboembolije pluća, tromboza magistralnih krvnih sudova ekstremiteta, ishemijski moždani udar potvrđen kompjuterizovanom tomografijom i akutni infarkt miokarda usled tromboze koronarnih arterija.

Demografski podaci, podaci o dužini hemodijaliznog staža i anamnestički podaci o početku simptoma kovid-19 su uzeti na prijemu bolesnika u Kovid bolnicu Batajnica dopunjeni iz prateće medicinske dokumentacije. Podaci o toku bolesti, laboratorijske analize, radiografski nalaz na plućima, modaliteti primene suplementacije kiseonika, primenjena medikamentozna terapija kao i ishod lečenja je preuzet iz istorije bolesti.

3.4. Instrumenti merenja

Prisustva pneumoničnih žarišta su analizirana teleradiografijom pluća u postero-anteriornom položaju. Na osnovu nalaza definisane su grupe bolesnika bez pneumonije, sa jednostranom ili obostranom pneumonijom.

Prisustvo SARS-Co-2 virusa je detektovano jednom od dve metode:

- a) upotrebom komercijalnih RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) testova za detekciju SARS-CoV-2 genoma,

b) komercijalnim antigenskim testom kojim se registruje prisustvo antigena omotača SARS-CoV-2.

Parametri krvne slike (apsolutni broj leukocita, limfocita, koncentracija hemoglobina) i parametri inflamacije (CRP, fibrinogen, feritin, D-dimer, Interleukin-6) su određivani standardnim laboratorijskim metodama u laboratoriji Univerzitetskog kliničkog centra Srbije na Cobas 501 (Rosche Diagnostics) i XN1000 (Sysmex) analizatoru.

3.5. Statistička analiza

Normalnost raspodele kontinuiranih numeričkih obeležja posmatranja ispitivana je Kolmogorov-Smirnov-ljevim testom i njihove vrednosti su prikazane kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili medijana (interkvartilni opseg), ukoliko nisu zadovoljene pretpostavke normalnosti raspodele. Razlike vrednosti kontinuiranih numeričkih obeležja posmatranja između više grupa ispitanika testirana je primenom ANOVA-a ili Kruskal-Wallis testa, u zavisnosti od karakteristike raspodele podataka. Za *post hock* analizu korišćen je Tukey i Mann-Whitney test. Vrednosti kategorijskih obeležja posmatranja prikazani su kao apsolutni broj i procenat (%); razlika između grupa ispitanika analizirana je Hi kvadrat testom ili Fišerovim testom tačne verovatnoće ukoliko nisu zadovoljeni preduslovi upotrebe Hi kvadrat testa.

Prediktori mortaliteta tokom hospitalizacije zbog kovid-19 su određivani korišćenjem Cox-ove univarijatne i multivarijatne proporcionalne regresione analize. Varijable koje su u univarijatnoj analizi imale alfa grešku $\leq 0,1$, testirane su u multivarijatnoj Cox-ovoj proporcionalnoj regresionoj analizi u kojoj je korišćen metod forward stepwise unosa podataka. Ispitivanje zadovoljenja pretpostavke proporcionalnosti Cox-ovog modela je rađena upotrebom Schoenfeldt-ovih reziduala za svaku varijablu modela. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja je korišćena za prikaz mortaliteta tokom vremena praćenja, a Log rank test za testiranje postojanja razlike između nezavisnih grupa formiranih na osnovu broja ili vrsta primljenih vakcina.

ROC kriva („*receiver operating characteristic*“) i c statistika je korišćena za ispitivanje diskriminacione sposobnosti vrednosti minimalnog broja limfocita i CRP-a u predikciji mortaliteta od kovid-19, kao i određivanje broja limfocita i serumske koncentracije CRP-a pri kojima je optimalan odnos senzitivnosti i specifičnosti testa. Po definiciji, slučajna klasifikacija daje površinu ispod ROC krive od 0,50, dok savršenoj klasifikaciji odgovara površina od 1,00.

Svi testovi su realizovani kao dvosmerni. Vrednost $p < 0,05$ smatran je statistički značajnim. Analiza podataka je rađena u statističkom softverskom paketu SPSS (verzija 19).

4. REZULTATI

4.1. Kliničke i demografske karakteristike ispitanika

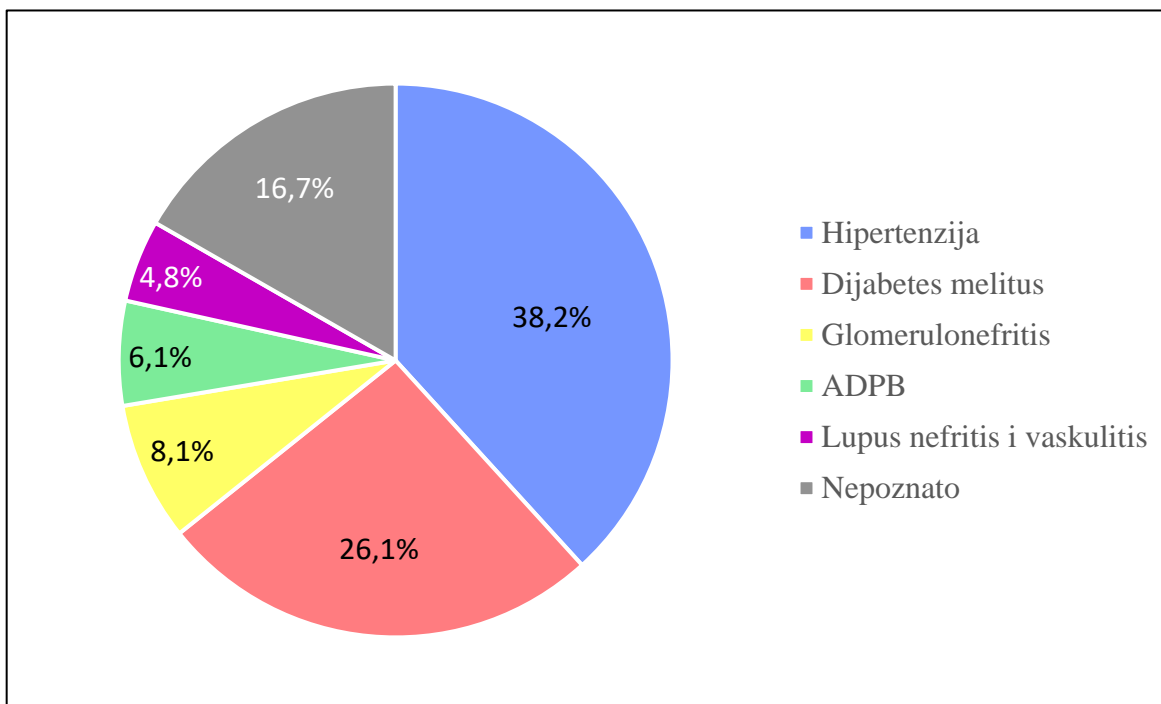
Istraživanjem je obuhvaćeno 442 bolesnika (285 muškaraca, 64,5%) koji su na hroničnom programu lečenja hemodijalizom duže od tri meseca. Prosečna starost bolesnika je bila $63 \pm 13,7$ godina, a medijana dijaliznog staža je bila 4 godine (tabela 3).

Tabela 3. Demografski podaci ispitivanih bolesnika

Ukupan broj ispitanika, N	442
Mušku pol, n (%)	285 (64,5)
Ženski pol, n (%)	157 (35,5)
Godine starosti, godine \pm SD	$63 \pm 13,7$
Dijalizni staž, godine (IKO)	4 (7)

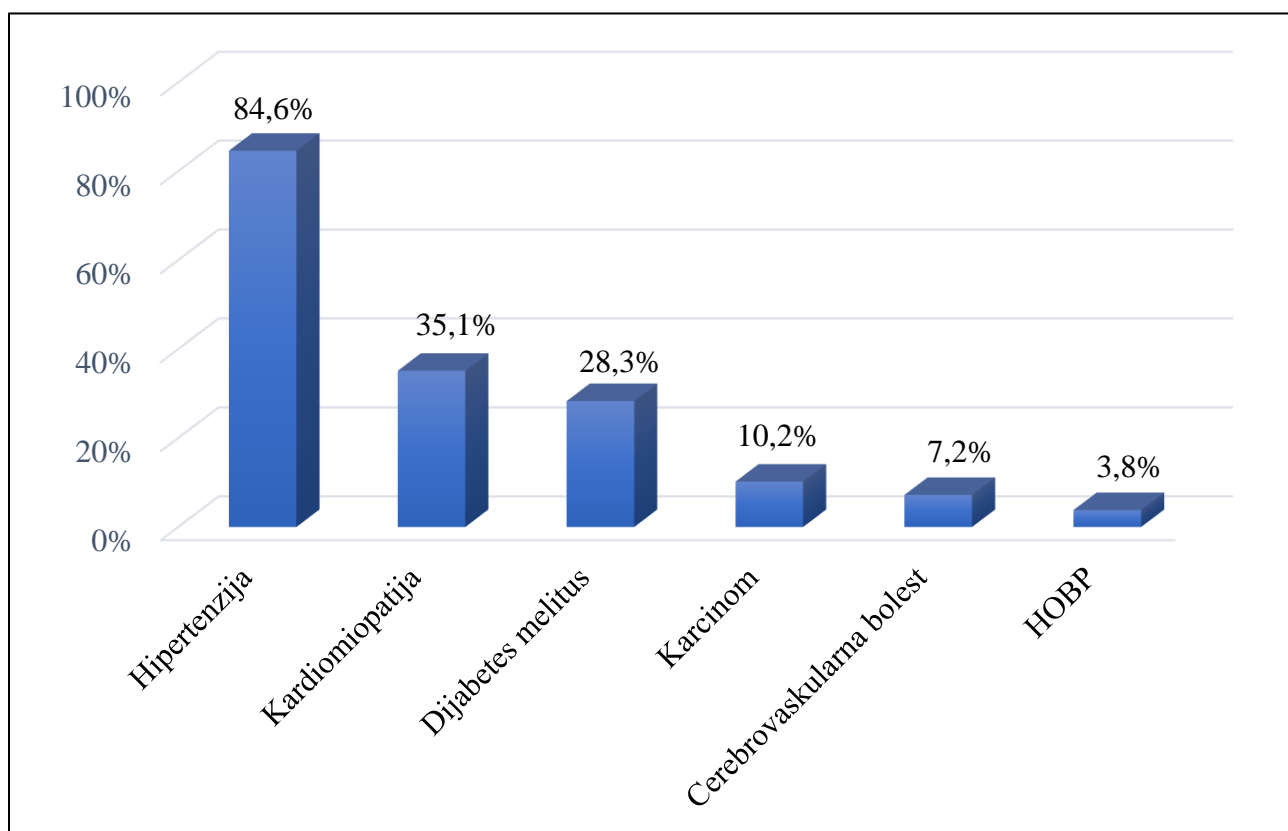
SD – standardna devijacija, *IKO* – interkvartilni opseg

Etiologija hronične bubrežne insuficijencije ispitivanih bolesnika prikazana je na grafikonu 1. Najčešći uzrok terminalne bubrežne slabosti bila je arterijska hipertenzija (38,2%), zatim slede dijabetes melitus (26,0%), glomerulonefritis (8,1%), autozomno dominantna policistična bolest bubrega (6,1%) i Lupus nefritis i vaskulitis (4,8%). Kod 16,7% bolesnika osnovno bubrežno oboljenje nije bilo poznato.



Grafikon 1. Uzroci hronične bubrežne insuficijencije ispitivanih bolesnika

Ispitivana populacija je bila znatno opterećena komorbiditetima. Najveći broj bolesnika je imao hipertenziju (84,6%), kardiomiopatiju (35,1%) i dijabetes melitus (28,3%), dok je 10,2% bolesnika imalo malignu bolest (grafikon 2).



Grafikon 2. Zastupljenost komorbiditeta kod ispitivanih bolesnika HOBP – hronična opstruktivna bolest bubrega.

Prosečna vrednosti krvnog pritiska na prijemu dijaliznih bolesnika zbog infekcije kovid-19 je bila 130 ± 23 mmHg, a saturacija krvi kiseonikom $96 \pm 5,3\%$. Polovina bolesnika koji su imali neki od simptoma kovid-19 ili im je dokazano prisustvo SARS-Co-2 virusa bili su hospitalizovani unutar dva dana. Antivirotikom je bilo lečeno 13,3% bolesnika, dok je samo 5,0% primila monoklonsko antitelo Regen Cov (casirivimab i imdevimab) (tabela 4).

Tabela 4. Kliničke karakteristike ispitanika na prijemu, N=442

Vreme od početka simptoma do hospitalizacije, dani (IKO)	2 (2)
Sistolni krvni pritisak na prijemu, mmHg \pm SD	$130 \pm 22,9$
Saturacija krvi kiseonikom na prijemu, % \pm SD	$96 \pm 5,3$
Ordiniran antivirusik, n (%)	59 (13,3)
Ordinirano monoklonsko antitelo protiv SARS-CoV-2 virusa, n (%)	22 (5,0)

SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

U tabeli 5 su prikazane karakteristike respiratorne funkcije bolesnika i zastupljenost komplikacija tokom bolničkog lečenja. Bilateralnu upalu pluća je razvilo 51,3% bolesnika, dok je pneumoniju sa zahvatanjem jednog plućnog krila imalo samo 5,9% ispitanika.

Najveći broj bolesnika nije imalo potrebu za kiseoničnom potporom (60,6%), a među bolesnicima kojima je zbog niske saturacije kiseonika bila ordinirana oksigenoterapija, 18,8% su postigli

zadovoljavajuću saturaciju pomoću nazalne kanile ili maske, 2,3% je imalo potrebu za visokoprotočnom oksigenoterapijom, neinvazivna ventilacija je primenjena kod 3,4% bolesnika, a 14,9% bolesnika je bilo intubirano i stavljeno na mehaničku ventilaciju.

Većina bolesnika nije imala komplikacije tokom kovid-19 usled poremećenog koagulacionog statusa. Komplikacije u vidu značajnih krvavljenja je registrovano kod 34 (7,7%) bolesnika, trombotičke događaje je imao 21 (4,8%) bolesnik, dok je 4 (0,9%) bolesnika tokom hospitalizacije imalo sinhrno i neki od trombotičkih i hemoragijskih događaja.

U našoj ispitivanoj populaciji 119 (26,9%) bolesnika je preminulo usled kovid-19.

Tabela 5. Karakteristike respiratorne funkcije i kliničke komplikacije tokom hospitalizacije, N=442

Radiografski znaci pneumonije, n (%)	
Bez pneumonije	189 (42,8)
Unilateralna pneumonija	26 (5,9)
Bilateralna pneumonija	227 (51,3)
Oksigenoterapija, n (%)	
Ambijentalni vazduh	268 (60,6)
Nazalna kanila ili maska sa niskim protokom kiseonika	83 (18,8)
Maska sa visokim protokom kiseonika (<i>High flow</i>)	10 (2,3)
Neinvazivna mehanička ventilacija	15 (3,4)
Invazivna mehanička ventilacija	66 (14,9)
Komplikacije, n (%)	
Bez komplikacija	383 (86,7)
Klinički značajna hemoragija	34 (7,7)
Klinički značajna tromboza	21 (4,8)
I krvavljenje i tromboza	4 (0,9)
Vreme simptom-ishod, dani (IKO)	15 (11)
Smrtni ishod, n (%)	119 (26,9%)

Prosečan broj leukocita u krvi bolesnika na prijemu u Kovid bolnicu je bio $7,1 \times 10^9/l$, registrovana je umerena anemija (Hgb $104 \pm 17,3g/L$). Postojala je blaža limfocitopenija sa medijanom $0,93 \times 10^9/l$ (IKO 0,70). Prosečne vrednosti markera inflamacije poput CRP-a, feritina, fibrinogena i D-dimera su bili iznad referentnog opsega (Tabela 6).

Tabela 6. Krvna slika i parametri inflamacije dijaliznih bolesnika pri prijemu u bolnicu, N=442

Leukociti $\times 10^9/l \pm SD$	$7,1 \pm 3,77$
Limfociti $\times 10^9/l$ (IKO)	0,93 (0,70)
Hemoglobin, g/l $\pm SD$	$104 \pm 17,3$
D-dimer, mg/L (IKO)	1,4 (1,72)
C-reaktivni protein, mg/l (IKO)	43,1 (82,98)
Feritin, $\mu g/l$ (IKO)	923,3 (1806,48)
Fibrinogen, g/l $\pm SD$	$4,9 \pm 1,61$
Albumin, g/l $\pm SD$	$36 \pm 5,8$
IL-6, gp/ml (IKO)	36,6 (82,5)

SD – standardna devijacija, *IKO* – interkvartilni opseg

Tokom hospitalnog lečenja praćene su najviše dostignute vrednosti parametara inflamacija, kao i maksimalan i minimalan broj limfocita od prijema do ishoda (tabela 7). Uporedivši ih sa vrednostima pomenutih parametara na prijemu, svi su pokazali značajnu razliku. Prosečna vrednost leukocita je bila $12,4 \times 10^9/l$, a limfopenija se produbila do $0,60 \times 10^9/l$.

Maksimalne vrednosti CRP-a su bile skoro duplo veće u odnosu na prijem (78,6 naspram 43,1mg/l), dok su i ostali parametri inflamacije imali značajan trend porasta tokom hospitalizacije.

Tabela 7. Maksimalne vrednosti krvne slike i parametara inflamacije tokom hospitalizacije

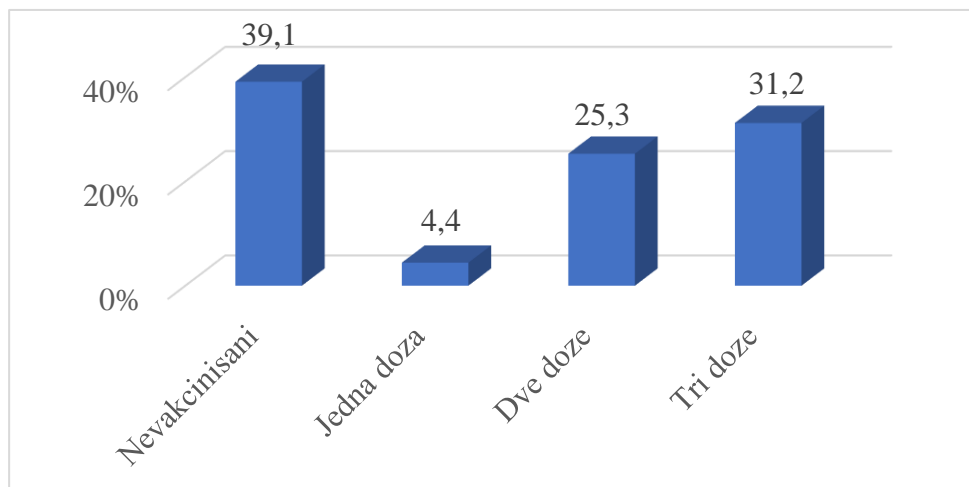
Leukociti $\times 10^9/l \pm SD$	12,4 \pm 8,05	*p
Minimalan broj limfocita $\times 10^9/l$ (IKO)	0,60 (0,69)	<0,001
Maksimalan broj limfocita $\times 10^9/l$ (IKO)	1,25 (4,47)	
D-dimer, mg/L (IKO)	2,16 (3,88)	
C-reaktivni protein, mg/l (IKO)	78,6 (153,3)	
Feritin, $\mu g/l$ (IKO)	1277,8 (3322,1)	
Fibrinogen, g/l $\pm SD$	5,6 \pm 1,82	
IL-6, gp/ml (IKO)	49,1 (164,25)	

* poređenje sa vrednostima pri prijemu u bolnicu

SD – standardna devijacija, *IKO* – interkvartilni opseg

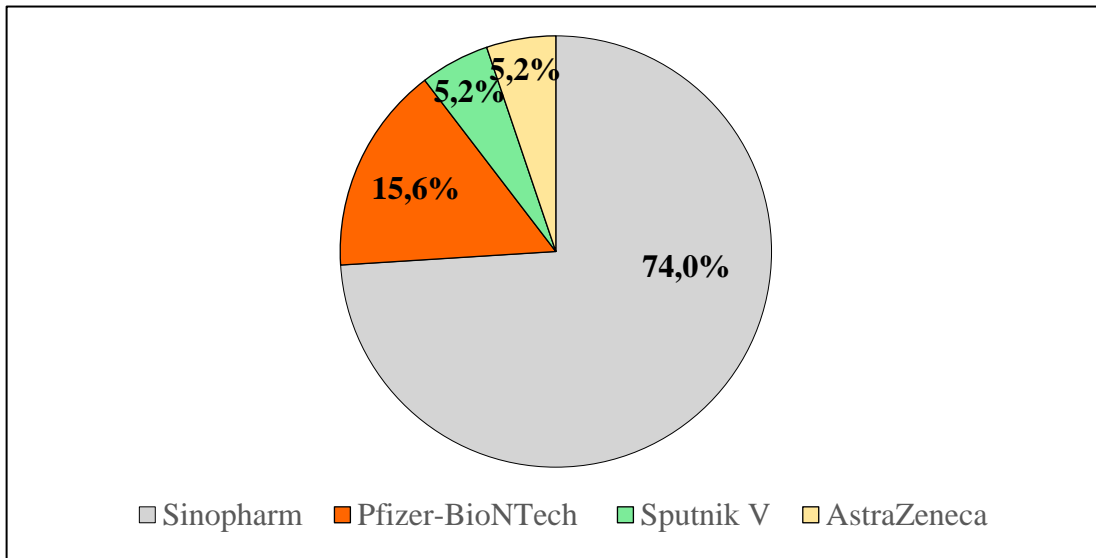
4.2. Vakcinalni status i vrste vakcina kod dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19

Distribucija bolesnika u odnosu na broj dobijenih doza vakcina do infekcije SARS-CoV-2 virusom je prikazan na grafikonu 3. Nije bilo vakcinisano 173 (39,1%) dijaliznih bolesnika, dok je 269 (60,9%) bolesnika primilo barem jednu dozu. Tri doze vakcine protiv kovid-19 je primilo 138 (31,2%) dijaliznih bolesnika obuhvaćenih ovom studijom. Sa dve doze je vakcinisano 112 (25,3%) bolesnika, a samo jednu dozu vakcine je primilo 19 (4,4%) bolesnika.



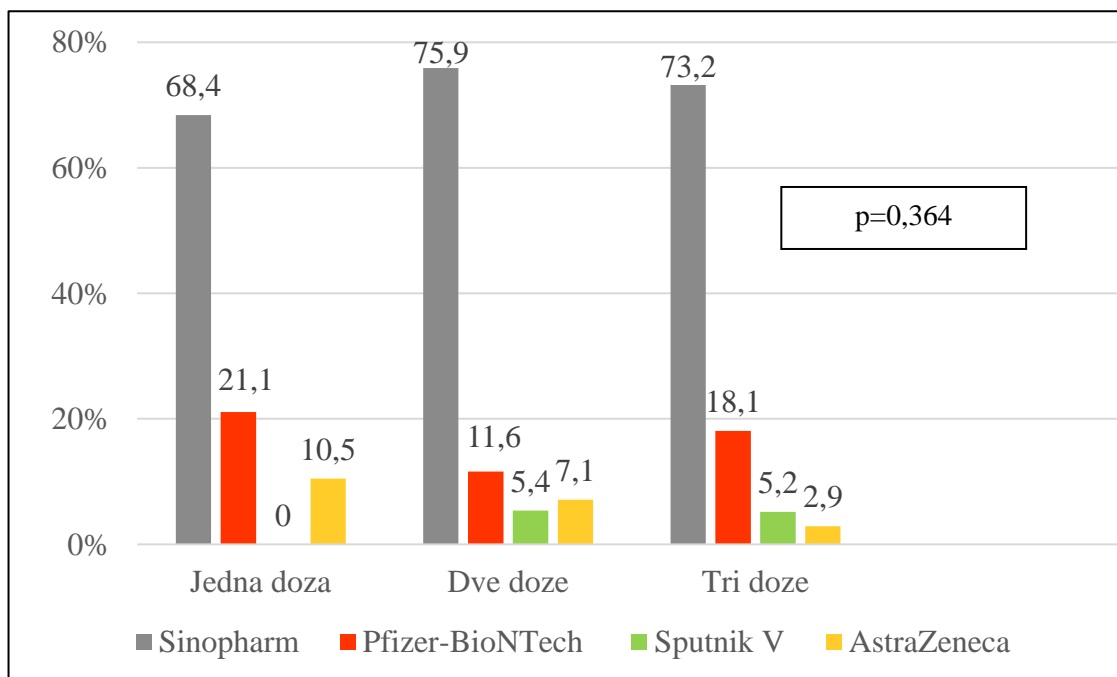
Grafikon 3. Distribucija bolesnika u odnosu na broj primljenih doza vakcine

U odnosu na vrstu vakcine, bilo je prilično neravnomerne distribucije među ispitivanim bolesnicima (grafikon 4). Najveći broj bolesnika 199 (74,0%) je primilo inaktivisanu vakcinu (Sinopharm), iRNK vakcinu Pfizer-BioNTech je dobilo 42 (15,6%) ispitanika, dok je po 14 (5,2%) bolesnika bilo vakcinisano vektorskom vakcinom Sputnik V ili AstraZeneca.



Grafikon 4. Zastupljenost različit vakcina kod dijaliznih bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom

Na grafikonu 5. je prikazana distribucija različitih vakcina u odnosu na broj primljenih doza. Sinofarm vakcina je najzastupljenija vakcina u svakoj od grupa formiranih na osnovu dobijenih doza sa učestalošću od 68,4-75,9%. Pfizer-BioNTech je primilo od 11,6-21,1% bolesnika, vakcinu AstraZeneca je primilo 2,9-10,5% bolesnika, dok je Sputnik V bila najmanje zastupljena vakcina. Nije bilo značajne razlike između grupa po distribuciji tipova vakcina ($p=0,364$).



Grafikon 5. Zastupljenost različitih vakcina u odnosu na broj ordiniranih doza

4.3. Kliničke i demografske karakteristike ispitanika u zavisnosti od vakcinalnog statusa

Nije bilo značajne razlike u demografskim karakteristikama bolesnika u zavisnosti od broja primljenih doza vakcine. Muškarci su bili zastupljeniji u svim grupama, osim u najmanjoj grupi gde spadaju bolesnici vakcinisani samo jednom dozom gde je bilo 47,4% muškaraca naspram 52,6% žena. Prosečna starost po grupama je bila 62-65 godina i svaki drugi bolesnik je bio na hroničnom programu hemodijalize duže od četiri godine (tabela 8).

Tabela 8. Demografske karakteristike ispitanika na osnovu vakcinalnog statusa

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	P
Muški pol, n (%)	118 (68,2)	9 (47,4)	68 (60,7)	90 (65,2)	0,240
Starost, godine ± SD	62 ± 14,3	63 ± 15,9	64 ± 13,9	65 ± 12,3	0,162
Dijalizni staž, godine (IKO)	4,73 (8)	3,75 (9)	4 (7)	4 (7)	0,920

SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

U tabeli 9 je prikazana distribucija osnovne bolesti bubrega u odnosu na grupe bolesnika formirane zavisno od broja primljenih doza vakcine i utvrđeno je da nema značajne razlike među grupama. Hipertenzija i dijabetes su bili najčešći uzročnici terminalne hronične slabosti bubrega i zajedno čine 66-68% etiološkog faktora nastanka HBB. Primarne i sekundarne glomerulske bolesti su kod 8-28% pacijenata bile uzročnik HBB, dok je policistična bolest bubrega bila razlog nastanka bubrežne insuficijencije kod 5-7% bolesnika.

Tabela 9. Zastupljenost osnovnih bubrežnih oboljenja i komorbiditeta na osnovu vakcinalnog statusa

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	P
Osnovno bubrežno oboljenje, n (%)					
Hipertenzija	62 (35,8)	9 (47,4)	43 (38,4)	55 (39,9)	0,502
Dijabetes melitus	42 (24,3)	3 (15,8)	33 (29,5)	37 (26,8)	
Glomerulonefritis	17 (9,8)	2 (10,5)	5 (4,5)	12 (8,7)	
Lupus nefritis i vaskulitis	9 (5,2)	3 (15,8)	4 (3,6)	5 (3,6)	
ADPB	9 (5,2)	1 (5,3)	7 (6,3)	10 (7,2)	
Nepoznato	34 (19,7)	1 (5,3)	20 (17,9)	19 (13,8)	
Komorbidity, n (%)					
Hipertenzija	144 (83,2)	16 (84,2)	94 (83,9)	120 (87,0)	0,831
Dijabetes melitus	47 (27,2)	3 (15,8)	35 (31,3)	40 (29,0)	0,554
Kardiomiopatija	64 (37,0)	9 (47,4)	32 (28,6)	50 (36,2)	0,295
Cerebrovaskularne bolesti	14 (8,1)	2 (10,5)	9 (8,0)	7 (5,1)	0,668
Karcinomi	15 (8,7)	2 (10,5)	12 (10,7)	16 (11,6)	0,857
HOBP	7 (4,0)	0 (0)	5 (4,5)	5 (3,6)	0,822

ADPB – autozomno dominantna policistična bolest bubrega, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

Takođe, nije bilo značajne razlike između grupa u prisutnim komorbiditetima kod dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19. Najveći broj bolesnika u svakoj grupi je imalo hipertenziju kao pridruženu bolest

(83,9-87,0%), potom dijabetes (15,8-31,3%), dok je najmanje zastupljen komorbiditet bila hronična opstruktivna bolest pluća (0-4,5%) (tabela 9).

U tabeli 10 su prikazane kliničke karakteristike bolesnika pri prijemu u Kovid bolnicu. Nije bilo značajne razlike u vremenu od početka bolesti do hospitalizacije među grupama bolesnika u zavisnosti od vakcinalnog statusa. Bilo je potrebno u proseku dva dana od nastanka simptoma ili epidemiološki rizičnog kontakta do potvrđivanja infekcije SARS-CoV-2 virusom i upućivanja u Kovid bolnicu. Sistolni krvni pritisak na prijemu među grupama je bio bez značajne razlike i iznosio je oko 130mmHg.

Međutim, utvrđena je razlika između grupa u odnosu na saturaciju kiseonika u krvi pri prijemu ($p=0,017$). Post hock analizom je ustanovljeno da su bolesnici koji su vakcinisani sa tri doze imali značajno veću saturaciju u odnosu na ostale grupe ($p<0,05$), dok se ostale grupe nisu međusobno razlikovale po ovom parametru.

Primena antivirusika i monoklonskih antitela protiv SARS-CoV-2 virusa je bila ravnomerno distribuirana među grupama.

Značajna razlika je utvrđena u vremenskom periodu od aplikovanja poslednje doze vakcine i početka bolesti ($p<0,001$), a ta razlika je napravljena usled značajno duže periode između druge doze i početka kovid-19 (medijana 168 dana) u poređenju sa bolesnicima koji su primili treću dozu (medijana 122,5 dana) i inficirali se SARS-CoV-2 virusom.

Tabela 10. Kliničke karakteristike ispitanika na prijemu, N=442

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	P
Vreme od početka simptoma do hospitalizacije, dani (IKO)	2 (3)	2 (2)	2 (3)	2 (2)	0,967
Sistolni krvni pritisak, mmHg \pm SD	134 \pm 25,4	130 \pm 24,3	133 \pm 17,7	130 \pm 23,4	0,401
Saturacija krvi O ₂ , % \pm SD	95 \pm 6,6	95 \pm 4,1	96 \pm 4,9	96 \pm 4,1	0,017*
Ordiniran antivirusik, n (%)	19 (11,0)	1 (5,3)	14 (12,5)	25 (18,1)	0,196
Ordinirano monoklonsko antitelo protiv SARS-CoV-2 virusa, n (%)	6 (3,5)	1 (5,3)	6 (5,4)	9 (6,5)	0,667
Vreme poslednja doza – simptom, dani (IKO)	-	14 (225)	168 (120)	122,5 (171)	<0,001*

SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

**Post hock analiza:*

Saturacija O₂: nevakcinisani vs. 3 doze $p<0,001$, 1 doza vs. 3 doze $p=0,019$, 2 doze vs. 3 doze $p=0,001$

Vreme poslednja doza – simptom: 2 doze vs. 3 doze $p=0,021$

Pri prijemu broj leukocita, limfocita i koncentracija hemoglobina se nije značajno razlikovala među bolesnicima u zavisnosti od broja primljenih doza vakcine. Broj leukocita je u proseku bio u referentnom opsegu, dok je prosečan broj limfocita u svim grupama prosečno bio ispod referentnih vrednosti, a medijana je iznosila 0,84-1,0x10⁹/l. Stepenn anemije je bio u skladu sa očekivanim za populaciju dijaliznih bolesnika i vrednost hemoglobina se kretala u proseku od 99-106g/l i nije bilo značajne razlike između grupa.

S druge strane, bolesnici koji su primili tri doze vakcine su imali značajno nižu koncentraciju serumskog CRP sa medijanom 25,9 mg/l (IKO 63,45) u poređenju sa nevakcinisanim bolesnicima čiji je CRP bio 57,1mg/l (IKO 98,05), $p=0,001$ i grupe bolesnika koji su primili dve doze koji su imali CRP 45,5mg/l (IKO 72,5), $p=0,001$. Između drugih grupa nije bili značajne razlike. Koncentracija serumskog feritina, kao jednog od parametara akutne faze inflamacije, je bila značajno veća kod nevakcinisanih

bolesnika sa medijanom 1108,0 μ g/l (IKO 1801,80) u poređenju sa grupom bolesnika koji su primili dve doze i čija je prosečna vrednost feritina bila 753,0 μ g/l (IKO 1678,1), $p < 0,001$ i bolesnika koji su primili tri doze sa prosečnim serumskim feritinom 624,8 (IKO 1287,0), $p < 0,001$. Takođe, značajna razlika u serumskoj koncentraciji feritina je bila i između bolesnika koji su dobili jednu dozu vakcine naspram grupe vakcinisanih sa tri doze ($p = 0,027$). Albuminemija se značajno razlikovala među bolesnicima u zavisnosti od vakcinalnog statusa. Utvrđeno je da su nevakcinisani bolesnici imali pri prijemu niže koncentracije serumskih albumina u odnosu na bolesnike koji su primili dve i tri doze ($p = 0,046$ i $0 < 0,001$).

Tabela 11. Krvna slika i parametri inflamacije dijaliznih bolesnika pri prijemu u bolnicu u zavisnosti od vakcinalnog statusa

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	p
Le $\times 10^9/l \pm SD$	7,3 \pm 4,39	5,8 \pm 1,82	7,1 \pm 3,51	7,0 \pm 3,30	0,371
Ly $\times 10^9/l$ (IKO)	0,84 (0,67)	0,95 (0,54)	0,91 (0,73)	1,0 (0,66)	0,207
Hgb, g/l $\pm SD$	103 \pm 19,6	99 \pm 16,4	106 \pm 16,0	104 \pm 15,0	0,213
D-dimer, mg/L (IKO)	1,89 (2,30)	1,64 (1,59)	1,30 (1,77)	1,22 (1,05)	0,073
CRP, mg/l (IKO)	57,1 (98,05)	45,9 (85,5)	45,5 (72,5)	25,9 (63,45)	<0,001*
Feritin, μ g/l (IKO)	1108,0 (1801,80)	1557,3 (1748,3)	753,0 (1678,1)	624,8 (1287,0)	<0,001*
Fibrinogen, g/l $\pm SD$	5,1 \pm 1,76	5,5 \pm 1,52	5,1 \pm 1,5	4,8 \pm 1,48	0,127
IL-6, gp/ml (IKO)	36,6 (63,75)	29,35 (40,38)	40,1 (156,22)	36,2 (190,61)	0,698
Albumin, g/l $\pm SD$	34 \pm 6,0	36 \pm 6,7	36 \pm 6,0	37 \pm 4,6	<0,001*

Le – leukociti, Ly – limfociti, Hgb – hemoglobin, CRP – C reaktivni protein, IL-6 – interleukin 6, SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

*Post hoc analiza:

CRP: nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 2 doze vs. 3 doze $p = 0,001$

Feritin: nevakcinisani vs. 2 doze $p < 0,001$, nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 1 doza vs. 3 doze $p = 0,027$

Albumini: nevakcinisani vs. 2 doze $p = 0,046$, nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$,

U tabeli 12 su prikazane maksimalne registrovane vrednosti leukocitoze i parametara inflamacije, kao i najviši i najmanji broj limfocita u krvi dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 tokom hospitalizacije. Razlika između grupa bolesnika nije registrovana samo za maksimalne vrednosti limfocita i koncentracije serumskog IL-6, dok su se razlikovale po vrednostima drugih parametara. Bolesnici vakcinisani sa tri doze su imali značajno niže vrednosti leukocita ($10,2 \pm 7,06 \times 10^9/l$) u poređenju sa nevakcinisanim bolesnicima ($13,5 \pm 7,95 \times 10^9/l$), $p = 0,002$ i onima koji su primili dve doze vakcine ($13,4 \pm 9,06 \times 10^9/l$), $p = 0,008$. Limfopenija je bila značajno manje izražena kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze naspram bolesnika koji su primili manji broj doza vakcine. Medijana broja limfocita u krvi kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze je bila $0,80 \times 10^9/l$, kod nevakcinisanih bolesnika je bila $0,49 \times 10^9/l$, u grupi bolesnika koji su samo započeli vakcinaciju limfopenija je išla do $0,47 \times 10^9/l$, a kod bolesnika revakcinisanih sa još samo jednom dozom broj limfocita je bio $0,56 \times 10^9/l$, što predstavlja značajnu razliku ($p < 0,001$, $p = 0,013$, $p = 0,001$, navedenim redosledom).

Vrednosti D-dimera su bile najniže u grupi bolesnika koji su dobili tri doze vakcine (medijana

1,42mg/l, IKO 2,54). Značajno više koncentracije su bile kod nevakcinisanih bolesnika (medijana 2,9 mg/l, IKO 4,81, $p < 0,001$) i kod bolesnika sa jednom revakcinacijom (medijana 2,20mg/L, IKO 3,80, $p = 0,019$). Sličan nalaz je i u vrednosti CRP čija je koncentracija bila najniža kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze (medijana 37,8mg/l, IKO 94,78), značajno viša kod nevakcinisanih (medijana 109,3mg/l, IKO 149,30, $p < 0,001$), vakcinisanih samo jednom dozom (medijana 100,3mg/l, IKO 153,3, $p = 0,029$) i sa dve doze (medijana 77,85mg/l, IKO 181,88, $p < 0,001$). Između drugih grupa nije bilo značajne razlike u koncentraciji CRP-a u serumu.

Nevakcinisani bolesnici su tokom kovid-19 imali značajno više koncentracije feritina (medijana 1976,2 $\mu\text{g/l}$, IKO 3853,70) u poređenju sa revakcinisanim bolesnicima još jednom dozom (medijana 1104,4 $\mu\text{g/l}$, IKO 3448,8, $p = 0,004$) i dve doze (medijana 766,3 $\mu\text{g/l}$, IKO 1893,4, $p < 0,001$). Značajna razlika je utvrđena u koncentraciji serumskog feritina između ispitanika koji su primili samo jednu dozu u odnosu na grupu sa primljene tri doze vakcine ($p = 0,002$). Takođe, razlika među grupama je registrovana i u koncentraciji serumskog fibrinogena ($p = 0,001$). Ispitanici u grupi koja je bila vakcinisana sa tri doze je imala značajno niže vrednosti fibrinogena u poređenju sa nevakcinisanim bolesnicima, grupom dijaliznih pacijenata vakcinisanih sa jednom i dve doze ($p = 0,016$, $p = 0,024$, $p = 0,010$, pomenutim redosledom).

Tabela 12. Maksimalne vrednosti broja leukocita, limfocita i parametara inflamacije dijaliznih bolesnika tokom hospitalizacije u zavisnosti od vakcinalnog statusa

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	P
Le $\times 10^9/\text{l} \pm \text{SD}$	13,5 \pm 7,95	12,8 \pm 6,36	13,4 \pm 9,06	10,2 \pm 7,06	0,001*
Ly min $\times 10^9/\text{l}$ (IKO)	0,49 (0,65)	0,47 (0,59)	0,56 (0,67)	0,80 (0,62)	<0,001*
Ly max $\times 10^9/\text{l}$ (IKO)	1,27 (1,05)	1,18 (0,71)	1,20 (0,83)	1,25 (0,80)	0,701
D-dimer, mg/l (IKO)	2,9 (4,81)	2,19 (1,98)	2,20 (3,80)	1,42 (2,54)	0,002*
CRP, mg/l (IKO)	109,3 (149,30)	100,3 (153,3)	77,85 (181,88)	37,8 (94,78)	<0,001*
Feritin, $\mu\text{g/l}$. (IKO)	1976,2 (3853,70)	2309,8 (3011,8)	1104,4 (3448,8)	766,3 (1893,4)	<0,001*
Fibrinogen, g/l \pm SD	5,7 \pm 1,89	6,4 \pm 1,69	5,8 \pm 1,78	5,1 \pm 1,69	0,001*
IL-6, gp/ml (IKO)	49,1 (231,25)	51,75 (71,82)	64,9 (186,84)	36,2 (190,61)	0,808

Le – leukociti, Ly max – maksimalan broj limfocita, Ly min – minimalan broj limfocita, Hgb – hemoglobin, CRP – C reaktivni protein, IL-6 – interleukin 6, SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

*Post hock analiza:

Le max.: nevakcinisani vs. 3 doze $p = 0,002$, 2 doze vs. 3 doze $p = 0,008$

Ly min.: nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 1 doza vs. 3 doze $p = 0,013$, 2 doze vs. 3 doze $p = 0,001$

D-dimer.: nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 2 doze vs. 3 doze $p = 0,019$

CRP.: nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 1 doza vs. 3 doze 0,029, 2 doze vs. 3 doze $p < 0,001$

Feritin.: nevakcinisani vs. 2 doze $p = 0,004$, nevakcinisani vs. 3 doze $p < 0,001$, 1 doza vs. 3 doze $p = 0,002$

Fibrinogen.: 0 doze vs. 3 doze $p = 0,016$, 1 doza vs. 3 doze $p = 0,024$, 2 doze vs. 3 doze $p = 0,010$

Dijalizni bolesnici obuhvaćeni ovim istraživanjem su se značajno razlikovali po kliničkim manifestacijama kovid-19, zavisno od vakcinalnog statusa (tabela 13). Bolesnici koji su primili tri doze vakcine su značajno ređe razvili pneumoniju verifikovanu radiografijom pluća u poređenju sa ostalim

grupama, koje se pak međusobno nisu razlikovale. U grupi bolesnika sa primljene tri doze, bilateralnu pneumoniju je imalo 34,1% bolesnika naspram 61,8% kod nevakcinisanih, 63,2% bolesnika sa primljenom jednom dozom i 54,5% sa primljene dve doze ($p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,002$, po navedenom redosledu).

U saglasju sa prethodnim nalazom, značajna je i razlika u indikovanosti primene oksigenoterapije među bolesnicima u zavisnosti od vakcinalnog statusa ($p<0,001$). Grupa ispitanika koja je bila vakcinisana sa tri doze je imala najveći procenat bolesnika sa adekvatnom saturacijom kiseonika u krvi i kojima nije bila potrebna kiseonična potpora (80,4%), naspram 48% u grupi nevakcinisanih, 52,6% bolesnika sa primljenom jednom dozom i 57,6% sa jednom revakcinom ($p<0,001$, $p=0,019$, $p=0,001$, po redosledu navođenja).

Tabela 13. Karakteristike respiratorne funkcije i kliničke komplikacije tokom hospitalizacije u zavisnosti od vakcinalnog statusa

	Nevakcinisani, n=173	1 doza, n=19	2 doze, n=112	3 doze, n=138	p
Radiografski znaci pneumonije, n (%)					
Bez pneumonije	50 (28,9)	5 (26,3)	46 (41,1)	88 (63,8)	<0,001*
Unilateralna pneumonija	16 (9,2)	2 (10,5)	5 (4,5)	3 (2,2)	
Bilateralna pneumonija	107 (61,8)	12 (63,2)	61 (54,5)	47 (34,1)	
Oksigenoterapija, n (%)					
Ambijentalni vazduh	83 (48,0)	10 (52,6)	64 (57,1)	111 (80,4)	<0,001*
Maska sa niskim protokom O ₂	40 (23,1)	7 (36,8)	22 (19,6)	14 (10,1)	
Maska sa visokim protokom O ₂	5 (2,9)	0 (0)	3 (2,7)	2 (1,4)	
NIV (neinvazivna ventilacija)	11 (6,4)	0 (0)	1 (0,9)	3 (2,2)	
Invazivna mehanička ventilacija	34 (19,7)	2 (10,5)	22 (19,6)	8 (5,8)	
Komplikacije, n (%)					
Bez komplikacija	140 (80,9)	16 (84,2)	98 (87,5)	129 (93,5)	0,022*
Klinički značajna hemoragija	20 (11,6)	3 (15,8)	6 (5,4)	5 (3,6)	
Klinički značajna tromboza	12 (6,9)	0 (0)	5 (4,5)	4 (2,9)	
I krvavljenje i tromboza	1 (0,6)	0 (0)	3 (2,7)	0 (0)	
Vreme simptom-ishod, dani (IKO)	15 (12)	15 (18)	17 (10)	14 (11)	0,110
Smrtni ishod, n (%)	60 (34,7)	7 (36,8)	35 (31,3)	17 (12,3)	<0,001*

**Post hoc* analiza:

Radiografski znaci pneumonije: nevakcinisani vs. 3. $p<0,001$, 1 doza vs. 3 doze $p=0,003$, 2 doze vs. 3 doze $p=0,002$

Oksigenoterapija: nevakcinisani vs. 3 doze $p<0,001$, 1. vs. 3 doze $p=0,019$, 2 doze vs. 3 doze $p=0,001$

Komplikacije: nevakcinisani vs. 3 doze $p=0,014$

Smrtni ishod: nevakcinisani vs. 3 doze $p<0,001$, 1. vs. 3 doze $p=0,005$, 2 doze vs. 3 doze $p<0,001$

Komplikacije usled poremećene hemostaze su znatno češće imali nevakcinisani bolesnici u poređenju sa grupom bolesnika koji su dobili tri doze vakcine ($p=0,014$). U grupi bolesnika sa primljene tri doze vakcine, 3,6% bolesnika je imalo klinički značajnu hemoragiju, a 2,9% bolesnika značajni trombotični događaj. U grupi nevakcinisanih, 11,6% bolesnika je imalo hemoragijsku komplikaciju, 6,9% trombozu, dok je jedan bolesnik (0,6%) tokom covid-19 imao kliničke manifestacije i krvavljenja i tromboze. Kod bolesnika sa primljenom samo jednom dozom, 15,8% bolesnika je imalo hemoragijsku komplikaciju, dok je u grupi ispitanika sa dve primljene doze vakcine 5,4% bolesnika imalo komplikaciju

u vidu klinički značajne hemoragije, a 4,5% bolesnika trombotički događaj. Najmanji broj bolesnika je imalo komplikacije i u vidu hemoragije i tromboze, sinhrono.

Nije bilo značajne razlike među grupama u vremenskom periodu od početka bolesti do ishoda (medijana 14-17 dana, $p=0,110$).

U grupi bolesnika vakcinisanih sa tri doze je bilo značajno manje smrtnih ishoda u poređenju sa drugim grupama ($p<0,05$), koje se međusobno nisu razlikovale u incidenci letalnog ishoda usled kovid-19 (tabela 13).

U tabeli 14 su prikazani ispitivani potencijalni demografski i klinički prediktori mortaliteta tokom trajanja kovid-19. Godine starosti (HR 1,025, CI 95% 1,010-1,040) i preegzistentna kardiomiopatija (HR 2,400, CI 95% 1,666-3,458) su se pokazali kao značajni prediktori letalnog ishoda ($p=0,001$ i $p<0,001$, po redosledu navođenja). Primena antivirusika i monoklonskih antitela protiv SARS-CoV-2 virusa nije rezultovalo protektivnim efektom u našoj kohorti ispitanika ($p=0,253$ i $p=0,176$), dok je prediktor značajno nižeg mortaliteta bila primena samo tri doze vakcine (HR 0,397, CI 95% 0,231-0,683). Bolesnici koji su primili jednu ili dve doze nisu se razlikovali u predikciji mortaliteta u poređenju sa nevakcinisanim (p=0,603 i p=0,399, po redosledu navođenja).

Tabela 14. Univarijatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza demografskih i kliničkih prediktora letalnog ishoda dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19

	B	p	HR	CI 95%
Godine starosti	0,025	0,001	1,025	1,010-1,040
Muški pol	-0,047	0,808	0,954	0,653-1,394
Dijalizni staž	0,015	0,323	1,015	0,968-1,044
Hipertenzija	0,303	0,288	1,354	0,774-2,371
Dijabetes	0,202	0,300	1,224	0,835-1,794
Kardiomiopatija	0,876	<0,001	2,400	1,666-3,458
Cerebrovaskularna bolest	0,471	0,115	1,604	0,892-2,874
Malignitet	-0,044	0,877	0,957	0,546-1,676
HOBP	0,021	0,968	1,021	0,375-2,776
Vakinalni status:				
Nevakcinisani	-	-	-	-
1 doza	-0,216	0,603	0,806	0,357-1,817
2 doze	-0,180	0,399	0,836	0,550-1,268
3 doze	-0,923	0,001	0,397	0,231-0,683
Antivirusik	-0,365	0,253	0,694	0,372-1,298
Monoklonska antitela	-0,805	0,176	0,447	0,139-1,435

Pacijenti koji su tokom bolesti razvili bilateralnu pneumoniju su bili pod dvadeset puta većim rizikom nastanka letalnog ishoda u poređenju sa obolelima od kovid-19 bez radiografskih znakova pneumonije (HR 19,888, CI 95% 6,312-62,664, $p<0,001$), dok unilateralna pneumonija nije pokazala značajnu predikciju mortaliteta u poređenju sa pacijentima bez pneumonije ($p=0,191$). S druge strane, svaki vid respiratorne insuficijencije koji je zahtevao kiseoničnu potporu je bio značajan prediktor mortaliteta (tabela 15). Najveći rizik su imali bolesnici kojima je bila neophodna mehanička ventilacija (HR 40,134, CI 95% 17,366-92,749, $p<0,001$), zatim bolesnici na visokoprotočnim kiseoničnim modalitetima suplementacije kiseonika (*High flow* maska, HR 38,105 i NIV – neinvazivna ventilacija,

HR 31,996). Značajan, ali manje izražen prediktor mortaliteta je bila indikacija upotreba kiseonične potpore niskog protoka (HR 7,846, CI 95% 3,210-19,176, $p < 0,001$). Kao faktor rizika letalnog ishoda se izdvojila hemoragijska komplikacija poremećaja hemostaze tokom kovid-19 (HR 2,401, CI 95% 1,539-3,745, $p < 0,001$) (tabela 15).

Tabela 15. Univarijatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza pulmoloških i kliničkih prediktora letalnog ishoda dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19

	B	p	HR	CI 95%
Radiografski znaci pneumonije				
Bez pneumonije	-	-	-	-
Unilateralna pneumonija	1,194	0,191	3,299	0,551-19,761
Bilateralna pneumonija	2,990	<0,001	19,888	6,312-62,664
Oksigenoterapija, n (%)				
Ambijentalni vazduh	-	-	-	-
Maska sa niskim protokom O ₂	2,060	<0,001	7,846	3,210-19,176
Maska sa visokim protokom O ₂	3,873	<0,001	38,105	16,629-139,161
NIV (neinvazivna ventilacija)	3,446	<0,001	31,996	12,089-84,687
Invazivna mehanička ventilacija	3,692	<0,001	40,134	17,366-92,749
Komplikacije				
Bez komplikacija	-	-	-	-
Krvavljenje	0,876	<0,001	2,401	1,539-3,745
Tromboza	0,515	0,108	1,674	0,893-3,140
Krvavljenje + tromboza	0,392	0,508	1,480	0,463-4,729

Ispitivani su parametri inflamacije pri prijemu u Kovid bolnicu kao prediktori mortaliteta primenom univarijatnog Cox-ovog modela. Leukocitoza i povišene vrednosti CRP-a, IL-6, feritina i D-dimera na prijemu su se pokazali kao značajni prediktori smrtnog ishoda (tabela 16). S druge strane, broj limfocita u krvi je u obrnutoj srazmeri sa predikcijom mortaliteta od kovid-19 infekcije (HR 0,425, CI 95% 0,274-0,660). Samo koncentracija serumskog feritina, od ispitivanih pokazatelja inflamacije, na početku bolesti nije bio značajan prediktor mortaliteta u ispitivanoj kohorti bolesnika ($p = 0,279$).

Tabela 16. Univarijatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza inflamatornih parametara na prijemu kao prediktora mortaliteta dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19

	B	p	HR	CI 95%
Leukociti	0,075	<0,001	1,077	1,038-1,118
Limfociti	-0,856	<0,001	0,425	0,274-0,660
CRP	0,006	<0,001	1,006	1,004-1,007
IL-6	0,001	0,024	1,001	1,000-1,002
Feritin	0,001	<0,001	1,001	1,001-1,002
Fibrinogen	0,063	0,279	1,065	0,950-1,193
D dimer	0,053	<0,001	1,054	1,033-1,076

CRP - C reaktivni protein, IL-6 – interleukin 6.

Prateći trend porasta parametara inflamacije tokom trajanja kovid-19, utvrđena je značajna prediktivna vrednost njihovih maskimalnih koncentracija u serumu. Svi ispitivani parametri inflamacije u univarijatnom Cox-ovom modelu su pokazali pozitivnu prediktivnu vrednost, osim limfocita gde je produbljivanje limfocitopenije povećavalo rizik nastanka smrtnog ishoda za 94% (HR 0,062, CI 95% 0,027-0,143, $p < 0,001$) (tabela 17).

Tabela 17. Univariatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza maskimalnih vrednosti inflamatornih parametara kao prediktora letalnog ishoda

	B	p	HR	CI 95%
Le max	0,053	<0,001	1,055	1,038-1,071
Ly min	-2,781	<0,001	0,062	0,027-0,143
Ly max	-0,371	0,024	0,690	0,500-0,952
D-dimer max	0,022	<0,001	1,022	1,012-1,033
CRP max	0,007	<0,001	1,007	1,005-1,009
Feritin max	0,001	<0,001	1,001	1,001-1,002
Fibrinogen max	0,205	<0,001	1,227	1,110-1,357
IL-6 max	0,001	<0,001	1,001	1,001-1,002

Le – leukociti, *Ly max* – maksimalan broj limfocita, *Ly min* – minimalan broj limfocita, *Hgb* – hemoglobin, *CRP* – C reaktivni protein, *IL-6* – interleukin 6

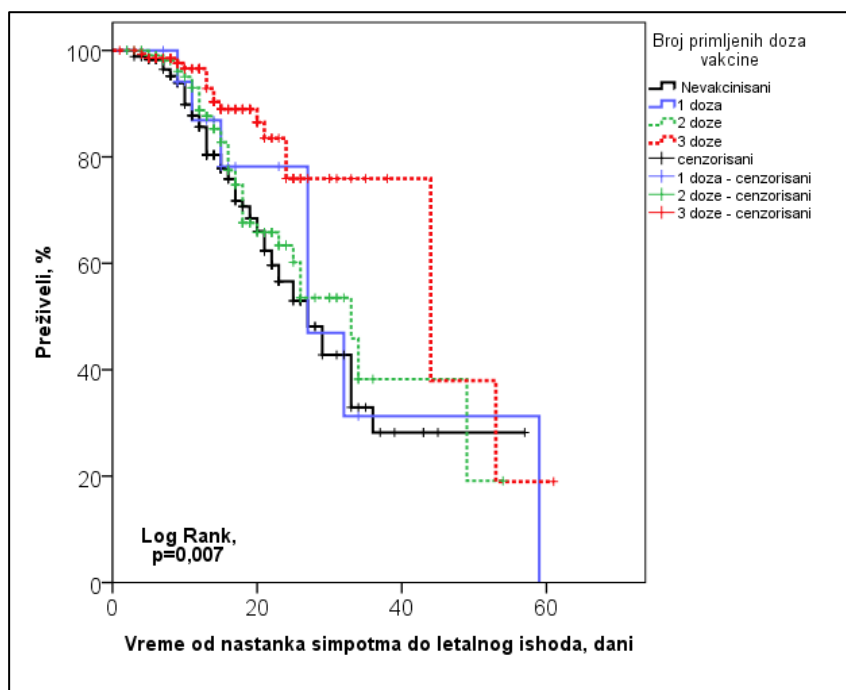
Testirajući sve kliničke i laboratorijske parametre koji su u univarijatnoj Cox-ovoj regresionoj analizi pokazali značajnost predikcije mortaliteta, primenom multivarijatnog Cox-ovog regresionog modela, kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda tokom kovid-19 su se izdvojili preegzistentna kardiomiopatija (HR 3,364, CI 95% 1,874-6,040, $p < 0,001$), CRP na prijemu (HR 1,004, CI 95% 1,001-1,008, $p = 0,005$), maksimalna vrednost CRP-a tokom hospitalizacije (HR 1,006, CI 95% 1,002-1,010, $p = 0,003$) i maksimalna vrednost IL-6 (HR 1,001, CI 95% 1,002-1,002, $p < 0,001$) (tabela 18).

Tabela 18. Multivarijatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza nezavisnih prediktora letalnog ishoda dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19

	B	p	HR	CI 95%
Kardiomiopatija	1,213	<0,001	3,364	1,874-6,040
CRP na prijemu	0,004	0,005	1,004	1,001-1,008
CRP maks.	0,006	0,003	1,006	1,002-1,010
IL-6 maks.	0,001	<0,001	1,001	1,001-1,002

CRP – C reaktivni protein, *maks* – maksimalne vrednosti, *IL-6* – interleukin 6

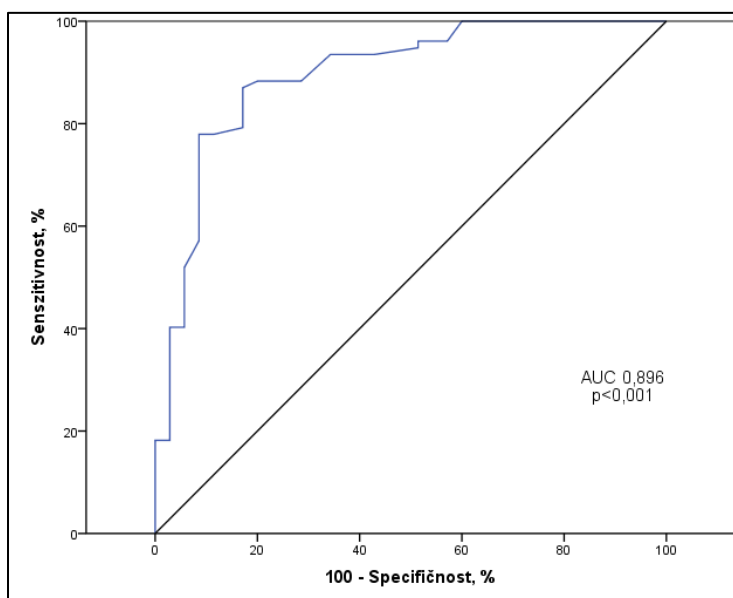
Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja je ukazala na značajnu razliku u mortalitetu tokom kovid-19 između bolesnika, u zavisnosti od vakcinalnog statusa ($p = 0,007$). Stepenn smrtosti je bio značajno niži kod bolesnika koji su primili tri doze vakcine u odnosu na nevakcinisane ($p = 0,001$) i bolesnike koji su primili dve doze ($p = 0,009$). Nije bilo značajne razlike u mortalitetu između ostalih grupa (grafikon 6).



Grafikon 6. Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 u zavisnosti od vakcinalnog statusa

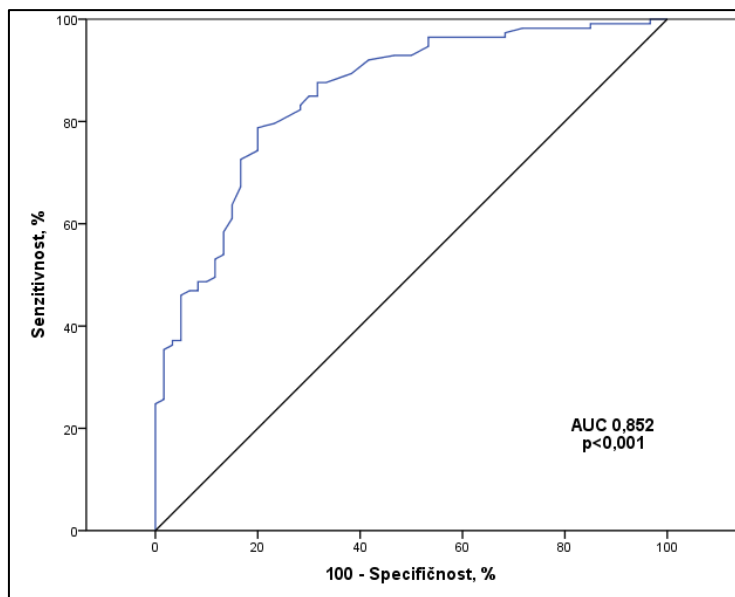
Post hock analiza: nevakcinisani vs. 3 doze $p=0,001$, 2 doze vs. 3 doze $p=0,009$

Primenom c-statistike, potvrđena je značajna prediktivna sposobnost limfocitopenije za mortalitet od kovid-19 sa dobrom diskriminacionom sposobnošću. Na grafikonu 7 je prikazana ROC kriva predikcije mortaliteta minimalnih vrednosti serumske koncentracije limfocita za sve dijalizne bolesnike obuhvaćene ovom studijom. Površina ispod krive (AUC) iznosi 0,896, $p<0,001$. Senzitivnost i specifičnost predikcije smrtnog ishoda pri vrednosti limfocita $0,395 \times 10^9/l$ je 84,2% tj. 81,5%.

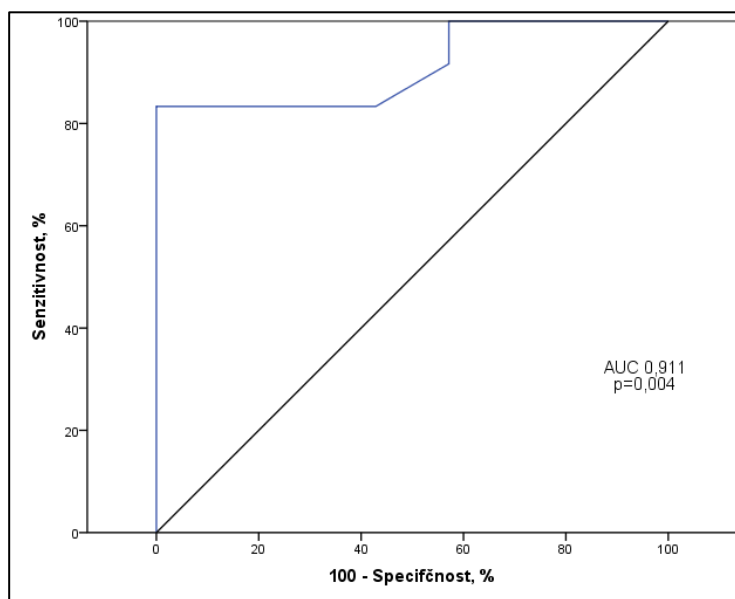


Grafikon 7. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti minimalne vrednosti limfopenije u predikciji mortaliteta, $N=442$

Subanalizom ROC krivih po kohortama bolesnika formiranih na osnovu vakcinalnog statusa, perzistira visoka diskriminaciona sposobnost minimalnih vrednosti limfocita tokom kovid-19 u predikciji mortaliteta. AUC kod nevakcinisanih bolesnika je 0,852, $p < 0,001$ (grafikon 8), a kod bolesnika koji su primili jednu dozu, AUC je 0,911, $p = 0,004$, mada je kriva nepravilnijeg oblika zbog male grupe ispitanika (grafikon 9).

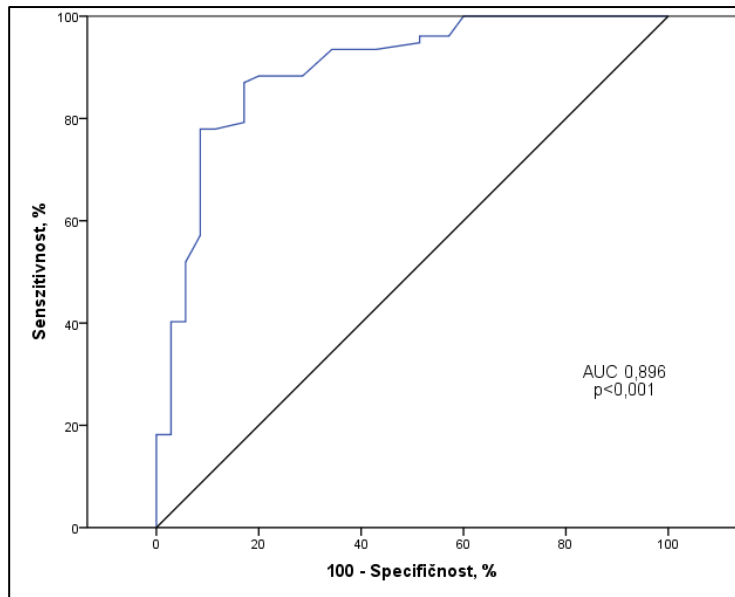


Grafikon 8. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti minimalne vrednosti limfopenije u predikciji mortaliteta nevakcinisanih bolesnika, $n=173$

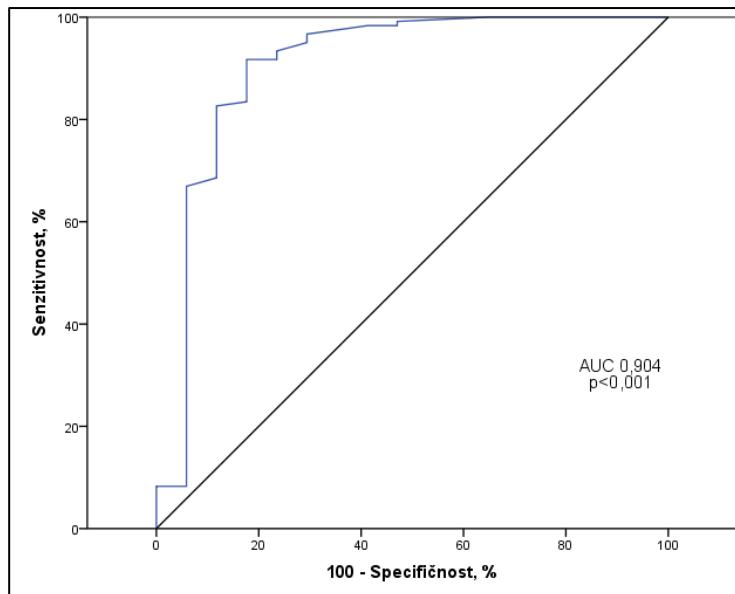


Grafikon 9. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti minimalne vrednosti limfopenije u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih jednom dozom, $n=19$

Pravilna zakrivljenost sa značajnom površinom ispod ROC krive se registruje i kod bolesnika vakcinisanih sa dve doze, na grafikonu 10 (AUC 0,896, $p < 0,001$) i sa tri doze vakcine, na grafikonu 11. (AUC 0,904, $p < 0,001$).



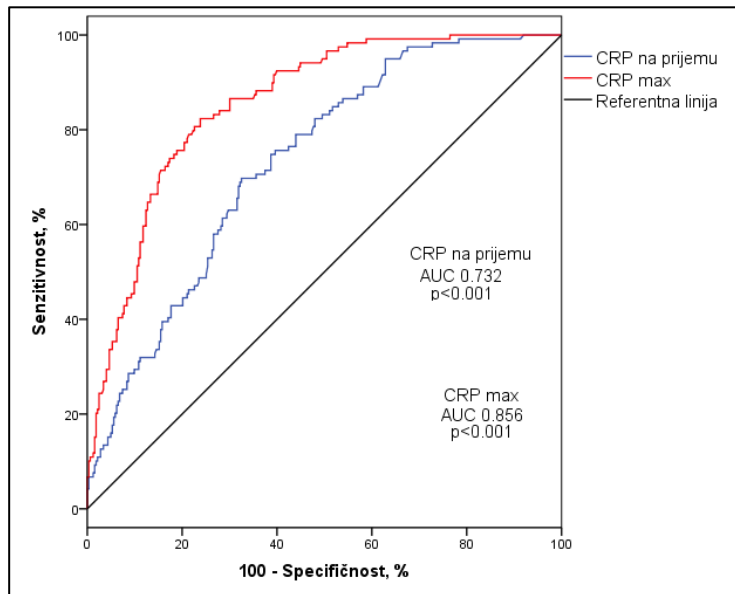
Grafikon 10. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti minimalne vrednosti limfopenije u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih sa dve doze, n=112



Grafikon 11. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti minimalne vrednosti limfopenije u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih sa tri doze, n=138

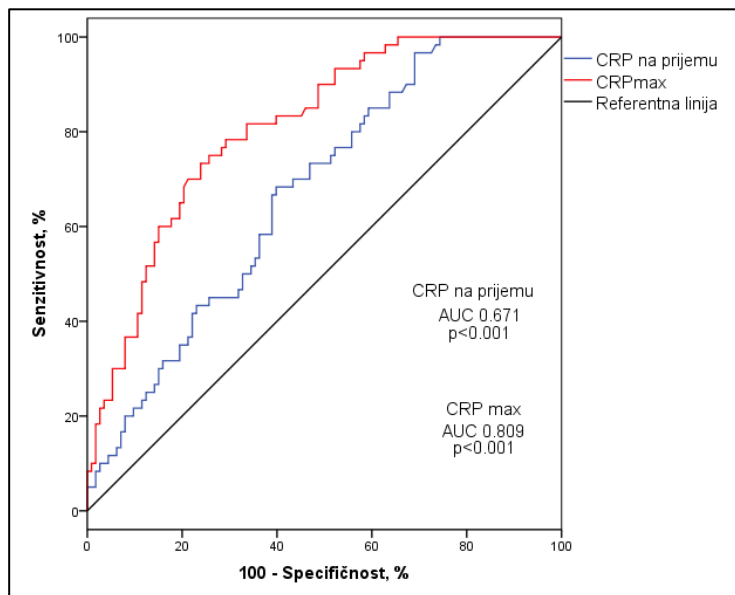
Na grafikonu 12 je prikazana uporedna analiza diskriminacione sposobnosti CRP-a na prijemu i maksimalne vrednosti CRP-a tokom kovid-19 u predikciji mortaliteta kod svih dijaliznih bolesnika obuhvaćenih ovom studijom. Iako obe AUC ukazuju na značane predikcije, maksimalne vrednosti CRP-

a imaju bolju diskriminacionu sposobnost u odnosu na CRP pri prijemu, u predikciji mortaliteta (AUC 0,856 naspram 0,732, po navedenom redosledu).



Grafikon 12. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti CRP-a u predikciji mortaliteta dijaliznih bolesnika, N=442

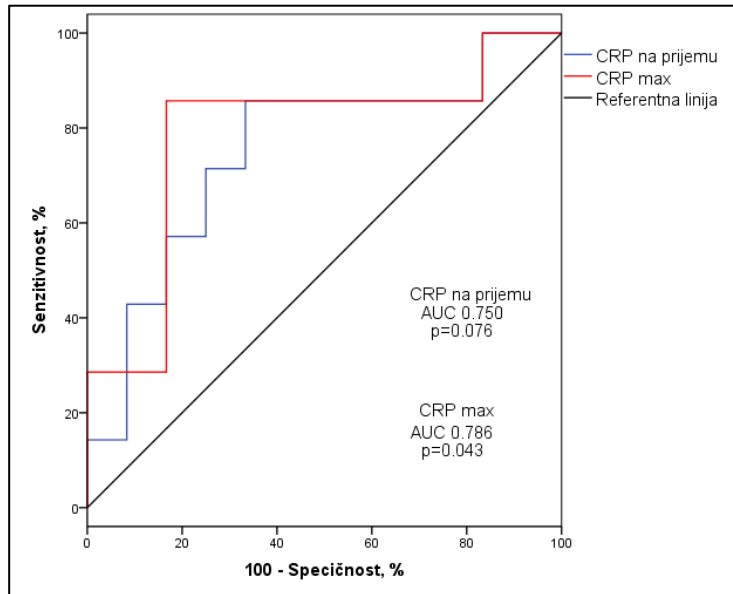
Pri vrednosti CRP na prijemu od 56,5mg/l senzitivnost predikcije mortaliteta je 69,7%, dok je specifičnost 67,5%. S druge strane pri graničnoj vrednosti maksimalne koncentracije CRP-a tokom bolesti od 108,15mg/l senzitivnost predikcije mortaliteta je 82,4%, dok je specifičnost 76,2%..



Grafikon 13. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti CRP-a u predikciji mortaliteta nevakcinisanih bolesnika, n=173

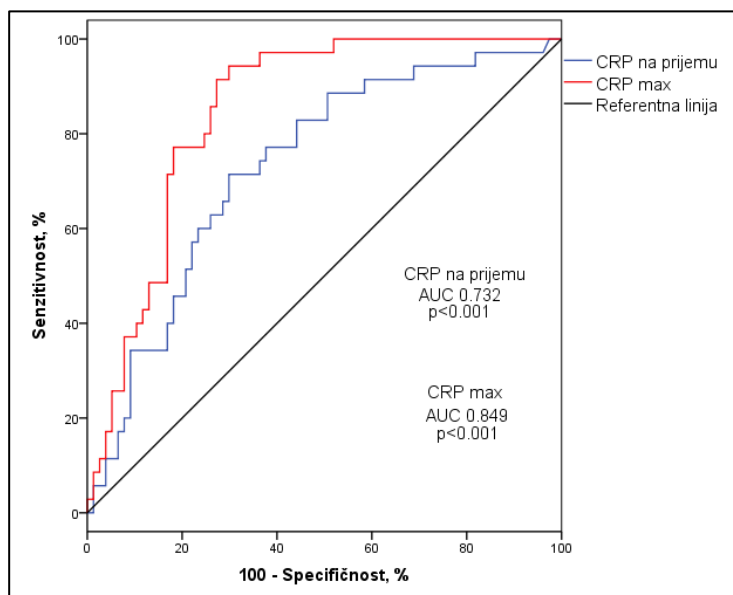
U stratumu nevakcinisanih bolesnika AUC za CRP na prijemu je 0,671, $p < 0,001$, dok je za maksimalne vrednosti CRP-a AUC 0,809, $p < 0,001$ (grafikon 13).

Kod bolesnika vakcinisanih samo jednom dozom, AUC za CRP na prijemu 0,750, $p = 0,076$, a za maksimalne vrednosti CRP-a tokom bolesti AUC je 0,786, $p = 0,046$. Visoka alfa greška u ovom stratumu bolesnika je posledica malog uzorka – samo 19 bolesnika je pripadalo grupi koja je primila jednu dozu vakcine (grafikon 14).



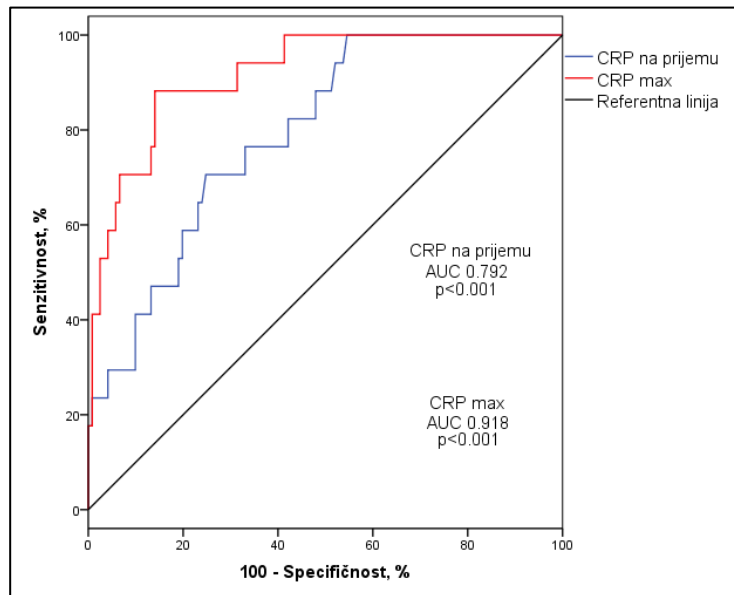
Grafikon 14. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti CRP-a u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih jednom dozom, $n = 19$

Kod bolesnika vakcinisanih sa dve doze, CRP pri prijemu ima značajnu sposobnost predikcije letalnog ishoda sa AUC 0,732, $p < 0,001$, dok još bolju diskriminacionu sposobnost predikcije imaju maksimalne vrednosti CRP sa AUC 0,849, $p < 0,001$ (grafikon 15).



Grafikon 15. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti CRP-a u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih sa dve doze, $n = 112$

Sličan nalaz je registrovan i u stratumu bolesnika koji su primili tri doze vakcine, AUC za CRP pri prijemu je 0,792, $p < 0,001$, dok je površina ispod krive za maksimalne vrednosti CRP-a tokom kovid-19 čak 0,918, $p < 0,001$, što upućuje na veoma visoku diskriminacionu sposobnost ovog parametra inflamacije u predikciji smrtnog ishoda dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19.



Grafikon 16. ROC kriva diskriminatorne sposobnosti CRP-a u predikciji mortaliteta bolesnika vakcinisanih sa tri doze, $n=138$

4.4. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika u zavisnosti od tipa primljene vakcine

Raspodela po polu je ravnomerno raspoređena po grupama bolesnika kreiranim na osnovu tipa primljene vakcine i bolesnici su bili dominantno muškog pola (59,3-78,6%, $p=0,367$). Nije bilo značajne razlike među njima u trajanju dijaliznog staža gde je polovina bolesnika bila lečena hroničnim programom hemodijalize četiri i više godina. Postojala je značajna razlika u godinama starosti bolesnika u odnosu na vrstu primljene vakcine ($p < 0,001$). Bolesnici koji su primili Sinopharm vakcinu imali su prosečno $67 \pm 11,8$ godina i bili su značajno stariji u odnosu na bolesnike vakcinisane Pfizer vakcinom (prosečno $58 \pm 14,2$ godina, $p=0,001$) i vakcinom AstraZeneca (prosečna starost $54 \pm 20,2$ godine, $p=0,003$). Prosečno vreme trajanja infekcije kovid-19 je bilo 12-18,5 dana, sa širokom disperzijom tog perioda, i nije bilo značajne razlike među grupama (tabela 19.).

Tabela 19. Demografske karakteristike ispitanika u zavisnosti od tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=199	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=42	AstraZeneca, n=14	p
Mušku pol, n (%)	118 (59,3%)	11 (78,6%)	28 (66,7%)	10 (71,4%)	0,367
Ženski pol, n (%)	81 (40,7%)	3 (21,4%)	14 (33,3%)	4 (28,6%)	
Starost, godine \pm SD	$67 \pm 11,8$	$65 \pm 12,0$	$58 \pm 14,2$	$54 \pm 20,2$	$< 0,001$
Dijalizni staž, godine (IKO)	4,67 (7)	3 (8)	4 (7)	3,5 (7)	0,234
Vreme simptom-ishod, dani (IKO)	15 (11)	18,5 (8)	12 (16)	16,5 (6)	0,405

Post hock analiza: Sinopharm vs. Pfizer $p=0,001$, Sinopharm vs. AstraZeneca $p=0,003$

Najčešći uzrok nastanka terminalne bubrežne insuficijencije u ispitivanoj populaciji su hipertenzija i dijabetes melitus i nije bilo značajne razlike u distribuciji osnovnih bubrežnih oboljenja po grupama kreiranih na osnovu tipa vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa (tabela 20). Bolesnici obuhvaćeni ovom studijom su bili opterećeni komorbiditetima. Najveći procenat njih je imalo hipertenziju (73,8-92,9%), kardiomiopatiju (31,0-57,1%) i dijabetes (26,2-29,6%), ali nije bilo razlike u distribuciji komorbiditeta po grupama ($p>0,05$) (Tabela 20.).

Tabela 20. Zastupljenost osnovnih bubrežnih oboljenja i komorbiditeta po grupama bolesnika kreiranih na osnovu tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=199	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=42	AstraZeneca, n=14	p
Osnovno bubrežno oboljenje, n (%)					
Hipertenzija	84 (42,2%)	6 (42,9%)	14 (33,3%)	3 (21,4%)	0,625
Dijabetes melitus	55 (27,6%)	4 (28,6%)	10 (23,8%)	4 (28,6%)	
Glomerulonefritis	11 (5,5%)	1 (7,1%)	5 (11,9%)	2 (14,3%)	
Lupus nefritis i vaskulitis	8 (4,0%)	0 (0%)	4 (9,5%)	0 (0%)	
ADPB	12 (6,0%)	2 (14,3%)	3 (7,1%)	1 (7,1%)	
Nepoznato	29 (14,6%)	1 (7,1%)	6 (14,3%)	4 (28,6%)	
Komorbiditeti, n (%)					
Hipertenzija	175 (87,9%)	13 (92,9%)	31 (73,8%)	11 (78,6%)	0,081
Dijabetes melitus	59 (29,6%)	4 (28,6%)	11 (26,2%)	4 (28,6%)	0,977
Kardiomiopatija	65 (32,7%)	8 (57,1%)	13 (31,0%)	5 (35,7%)	0,296
Cerebrovaskularne bolesti	16 (8,0%)	0 (0%)	2 (4,8%)	0 (0%)	0,417
Karcinomi	23 (11,6%)	3 (21,4%)	2 (4,8%)	2 (14,3%)	0,335
HOBP	7 (3,5%)	0 (0%)	2 (4,8%)	1 (7,1%)	0,765

HOBP – hronična opstruktivna bolet pluća

Bolesnici u svakoj od grupa su bili primljeni u Kovid bolnicu u proseku 1-2 dana po dijagnostikovanju kovid-19 i po tom parametru se nisu značajno razlikovali ($p=0,916$). Saturacija krvi kiseonikom i sistolni krvni pritisak na samom prijemu u bolnicu su bili bez značajne razlike među grupama ($p=0,200$ i $p=0,277$). Prosečna saturacija kiseonikom je bila 96-97%, dok je prosečna vrednost sistolnog pritiska iznosila 125-134mmHg (tabela 21).

Tabela 21. Kliničke karakteristike ispitanika na prijemu u zavisnosti od tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=199	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=42	AstraZeneca, n=14	p
Vreme od početka simptoma do hospitalizacije, dani (IKO)	2 (2)	1,5 (2)	2 (2)	1 (4)	0,916
Sistolni krvni pritisak, mmHg \pm SD	132 \pm 20,3	134 \pm 21,5	125 \pm 26,6	129 \pm 14,7	0,277
Saturacija krvi O ₂ , % \pm SD	96 \pm 4,6	97 \pm 2,9	97 \pm 2,9	97 \pm 2,5	0,200
Ordiniran antivirusik, n (%)	25 (12,6%)	1 (7,1%)	11 (26,2%)	3 (21,4%)	0,101
Ordinirano monoklonsko antitelo protiv SARS-CoV-2 virusa, n (%)	14 (7,0%)	0 (0%)	1 (2,4%)	1 (7,1%)	0,513
Vreme poslednja doza – simptom, dani (IKO)	135 (170)	149 (133)	152,5 (190)	164 (218)	0,471

SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

U tabeli 22 su prikazani laboratorijski nalazi pri prijemu bolesnika u bolnicu. Nije bilo značajne razlike u prosečnom broju leukocita po grupama ispitanika u zavisnosti od vrste primljene vakcine ($6,1-4,2 \times 10^9/l$, $p=0,759$), broju limfocita (medijana $0,90-1,15$, $p=0,324$) i stepenu anemije (Hgb $100-110g/l$, $p=0,234$). Takođe, bolesnici u ovim grupama se nisu značajno razlikovali ni po parametrima inflamacije. Koncentracija serumskog CRP je na prijemu u proseku bila $16,35-46,25mg/l$, ali sa širokom disperzijom vrednosti, tako da značajnost razlike nije utvrđena ($p=0,370$). Koncentracija serumskog D-dimera, feritina i fibrinogena u svim grupama je bila iznad referentnih vrednosti, ali bez značajne razlike među grupama ($p=0,788$, $p=0,626$ i $p=0,361$, po redosledu navođenja). Vrednosti interleukina-6 je takođe bila uniformno raspoređena po grupama ispitanika, ali je važno istaći da se ovaj parametar inflamacije nije rutinski merio pri prijemu i stoga ima dosta bolesnika bez registrovane koncentracije IL-6, i stoga analizu ovog parametra treba uzeti sa rezervom.

Tabela 22. Krvna slika i parametri inflamacije dijaliznih bolesnika pri prijemu u bolnicu u zavisnosti od tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=186	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=38	AstraZeneca, n=14	p
Le $\times 10^9/l \pm SD$	$7,0 \pm 3,38$	$6,8 \pm 3,45$	$7,2 \pm 3,33$	$6,1 \pm 2,14$	0,759
Ly $\times 10^9/l$ (IKO)	0,94 (0,74)	0,90 (0,41)	0,95 (0,62)	1,15 (0,54)	0,324
Hgb, g/l $\pm SD$	$105 \pm 15,5$	$110 \pm 20,4$	$100 \pm 14,8$	$104 \pm 12,9$	0,234
D-dimer, mg/L (IKO)	1,28 (1,30)	1,32 (1,81)	1,63 (1,87)	1,12 (1,43)	0,361
CRP, mg/l (IKO)	37,6 (77,5)	46,25 (74,80)	40,8 (68,30)	16,35 (62,65)	0,370
Feritin, $\mu g/l$ (IKO)	799,8 (1856,9)	452,3 (2718,1)	542,0 (1054,4)	722,0 (794,2)	0,788
Fibrinogen, g/l $\pm SD$	$5,0 \pm 1,53$	$4,8 \pm 1,35$	$4,8 \pm 1,56$	$4,7 \pm 1,17$	0,626
IL-6, gp/ml (IKO)	43,0 (141,90)	22,7 (50,88)	21,84 (78,96)	24,95 (*)	0,068
Albumin, g/l $\pm SD$	$37 \pm 5,5$	$36 \pm 6,6$	$36 \pm 4,8$	$36 \pm 5,0$	0,782

Le – leukociti, Ly - limfociti, Hgb – hemoglobin, CRP – C reaktivni protein, IL-6 – interleukin 6
SD – standardna devijacija, IKO – interkvartilni opseg

Tokom trajanja kovid-19, nije bilo značajne razlike među grupama u maksimalnim vrednostima parametara zapaljenja koji su dostignuti tokom trajanja bolesti (tabela 23). Prosečan broj leukocita po grupama je bio $8,6-12,2 \times 10^9/l$ ($p=0,265$), dok je minimalna leukocitopenija po grupama u proseku bila $0,62-0,83 \times 10^9/l$ ($0,264$).

Maksimalne vrednosti CRP-a su u proseku bile $22,2-92,7mg/l$ sa širokom disperzijom vrednosti koncentracije i statističke razlike među grupama nije bilo ($p=0,241$). Sličan nalaz je registrovan i kod serumske koncentracije feritina sa medijanom vrednosti po stratumima vrsta primljenih vakcina od $701,4-1106,7\mu g/l$. Prosečna vrednost serumskog feritina se kretala od $5,1-5,6g/l$ ($p=0,235$).

Tabela 23. Maksimalne vrednosti krvne slike i parametara inflamacije dijaliznih bolesnika tokom hospitalizacije u zavisnosti od tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=199	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=42	AstraZeneca, n=14	p
Le x10 ⁹ /l ± SD	12,2 ± 8,61	12,1 ± 7,83	10,4 ± 5,95	8,6 ± 3,43	0,265
Ly min. x10 ⁹ /l (IKO)	0,62 (0,77)	0,71 (0,68)	0,72 (0,64)	0,83 (0,43)	0,264
Ly max. x10 ⁹ /l (I KO)	1,20 (0,88)	1,18 (0,73)	1,35 (0,76)	1,37 (0,60)	0,677
D-dimer, mg/l (IKO)	1,83 (3,35)	1,46 (6,06)	2,06 (2,30)	1,28 (1,13)	0,169
CRP, mg/l (IKO)	66,7 (153,3)	92,7 (200,48)	66,0 (137,50)	22,2 (69,05)	0,241
Feritin, µg/l (IKO)	1106,7 (3467,4)	701,4 (2935,5)	776,3 (1420,7)	722,0 (734,8)	0,235
Fibrinogen, g/l ± SD	5,6 ± 1,82	5,6 ± 1,66	5,2 ± 1,64	5,1 ± 1,63	0,469
IL-6, gp/ml, (IKO)	72,1 (174,65)	22,7 (50,88)	21,9 (78,96)	6,4	0,086

Le – leukociti, *Ly max* – maksimalan broj limfocita, *Ly min* – minimalan broj limfocita, *Hgb* – hemoglobin, *CRP* – C reaktivni protein, *IL-6* – interleukin 6, *SD* – standardna devijacija, *IKO* – interkvartilni opseg

Analizom radiografskih snimaka pluća u ispitivanoj populaciji, distribucija promena je bila ravnomerna po grupama bolesnika u zavisnosti od vrste primljene vakcine. Iako je bilateralna pneumonija bila nešto zastupljenija kod bolesnika koji su primili Sinopharm vakcinu (49,2%), naspram drugih grupa gde se bilateralna pneumonija javljala kod 28,6-33,3% bolesnika, statistička značajnost nije potvrđena (p=0,084).

Takođe, nije utvrđena značajna razlika među grupama u modalitetu kiseonične potpore ovih bolesnika (p=0,137). Mada, kod bolesnika vakcinisanih Sinopharm vakcinom 14,6% bolesnika je iziskivalo mehaničku ventilaciju, dok je među bolesnicima koji su primili Pfizer vakcinu samo 1 (2,4%) bolesnik je bio na mehaničkoj ventilaciji, a nijedan bolesnik u kohorti dijaliznih bolesnika vakcinisanih AstraZenekom nije zahtevao mehaničku ventilacionu potporu. Razmatrajući komplikacije koagulacionog statusa, nije bilo značajne razlike među grupama (p=0,223).

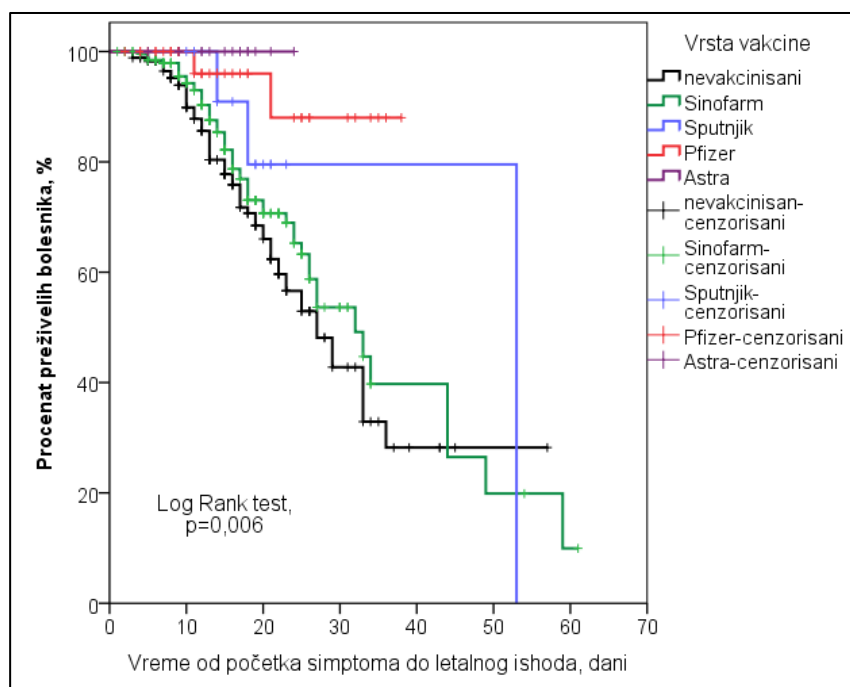
Utvrđena je značajna razlika u učestalosti smrtnog ishoda između grupa dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 u zavisnosti od vrste primljene vakcine (p=0,003). U gupi bolesnika vakcinisanih Sinopharm vakcinom 27,1% bolesnika je preminulo od kovid-19 naspram 4,8% vakcinisanih Pfizer vakcinom (p=0,002) i bez smrtnog ishoda u grupi bolesnika vakcinisanih AstraZeneca (p=0,024). Iako je evidentan trend razlike u mortalitetu između grupe koje je primila Sputnik V (21,4%) u odnosu na vakcinisane Pfizer i AstraZeneca vakcine, statistička značajnost nije dostignuta (p=0,058 i p= 0,067, po redosledu navođenja) (tabela 24).

Tabela 24. Karakteristike respiratorne funkcije i kliničke komplikacije tokom hospitalizacije u zavisnosti od tipa primljene vakcine

	Sinopharm, n=199	Sputnik V, n=14	Pfizer, n=42	AstraZeneca, n=14	p
Radiografski znaci pneumonije, n (%)					
Bez pneumonije	96 (48,2)	8 (57,1)	26 (64,3)	9 (64,3)	0,084
Unilateralna pneumonija	5 (2,5)	2 (14,3)	2 (4,8)	1 (7,1)	
Bilateralna pneumonija	98 (49,2)	4 (28,6)	14 (33,3)	4 (28,6)	
Oksigenoterapija, n (%)					
Ambijentalni vazduh	125 (62,8)	11 (78,6)	35 (83,3)	14 (100)	0,137
Maska sa niskim protokom O ₂	36 (18,1)	1 (7,1)	6 (14,3)	0 (0)	
Maska sa visokim protokom O ₂	5 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NIV	4 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Invazivna mehanička ventilacija	29 (14,6)	2 (14,3)	1 (2,4)	0 (0)	
Komplikacije, n (%)					
Bez komplikacija	178 (89,4)	11 (78,6)	40 (95,2)	14 (100)	0,223
Klinički značajna hemoragija	10 (5,0)	2 (14,3)	2 (4,8)	0 (0)	
Klinički značajna tromboza	9 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
I krvavljenje i tromboza	2 (1,0)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	
Smrtni ishod, n (%)	54 (27,1)	3 (21,4)	2 (4,8)	0 (0)	0,003

Post hock analiza: Sinopharm vs. Pfizer p=0,002, Sinopharm vs. AstraZeneca p=0,024

Primenom Kaplan Meier-ove krive preživljavanja utvrđena je značajna razlika u mortalitetu između grupa bolesnika zavisno od vrste primljene vakcine kao i u poređenju sa nevakcinisanim bolesnicima, p=0,006 (Grafikon 17.). Nevakcinisani bolesnici su imali značajno veću smrtnost od kovid-19 u poređenju sa grupom bolesnika vakcinisanih Pfizer vakcinom (p=0,002) i AstraZeneca vakcinom (p=0,047), dok bolesnici vakcinisani Sinofarm i Sputnik V vakcinom nisu pokazali značajnu razliku u preživljavanju u odnosu na nevakcinisane. Takođe, bolje preživljavanje su imali bolesnici koji su dobili Pfizer vakcinu u odnosu na vakcinisane Sinofarm vakcinom (p=0,012). Sličan trend je prikazalo poređenje Sinofarm i AstraZeneca grupe ali bez dostignute statističke značajnosti (p=0,079).



Grafikon 17. Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 u zavisnosti od vrste vakcine

Post hock analiza: nevakcinisani vs. Pfizer $p=0,002$, nevakcinisani vs. AstraZeneca $p=0,047$, Sinofarm vs Pfizer $p=0,012$, Sinofarm vs AsreaZeneca $p=0,079$

Primenom Cox-ovog regresionog modela, utvrđeno je da primena Pfizer vakcine kod dijaliznih bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom značajno smanjuje rizik od mortaliteta u odnosu na nevakcinisane bolesnike (HR 0,153, CI 95% 0,037-0,625, $p=0,009$), dok druge vakcine nisu pokazale takvu protektivnu funkciju u ispitivanoj populaciji (tabela 25).

Tabela 25. Univarijatna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza vrste vakcine kao prediktora letalnog ishoda

	B	p	HR	CI 95%
Nevakcinisan			-	-
Sinopharm	-0,255	0,177	0,775	0,535-1,123
Sputnik V	-0,679	0,254	0,507	0,158-1,628
Pfizer	-1,880	0,009	0,153	0,037-0,625
AstraZeneca	-12,313	0,03959	0,000	0,001-999,9

5. DISKUSIJA

Od pojave prvog registrovanog slučaja kovid-19 u kineskom gradu Vuhanu 8. decembra 2019. godine, broj novozaraženih se povećavao ogromnom brzinom tako da je Svetska zdravstvena organizacija 11. marta 2020.god. proglasila pandemiju kovid-19 infekcije (70,71). U Republici Srbiji je prvi bolesnik od kovid-19 registrovan 6. marta 2020.god.

Do kraja 2020. godine više od 50 vakcina je bilo u nekoj od faza kliničkog ispitivanja. Prva vakcina koja je dobila licencu za masovnu upotrebu je iRNK vakcina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 11. decembra 2020.god. u Sjedinjenim Američkim Državama, a ista vakcina je dobila dozvolu za masovnu upotrebu u Evropskoj uniji 21. decembra 2020.god. (124,125). Sledstveno su se pojavljivale i druge vrste vakcina (vektorske, inaktivisane) različitih proizvođača i započela je masovna vakcinacija širom sveta. Usledile su brojne naučne publikacije koje su ispitivale i prikazivale imunogenost vakcina, pre svega ogleđanih u formiranju adekvatnog titra antitela, kao i istraživanja na posebnim grupama ispitanika sa određenim kliničkim i imunskim specifičnostima kako bi se što bolje sagledala učinkovitost i bezbednost vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa.

Ova kohortna longitudinalna opservaciona studija je obuhvatila bolesnike na hroničnom programu lečenja hemodijalizama obolelih od kovid-19 lečenih u Kovid bolnici Batajnica Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u periodu od decembra 2020. do juna 2022. godine. Uključeno je 442 bolesnika prosečne starosti 63 godine od kojih je većina bila muškog pola (64,5%), što je najčešća polna i starosna distribucija ove grupe bolesnika obolelih od kovid-19 (108,126,127). Svaki drugi bolesnik bio je na hroničnom programu lečenja hemodijalizom duže od četiri godine, a trećina bolesnika duže od 7 godina, što predstavlja dodatni faktor rizika morbiditeta i mortaliteta (128). Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti je 30% veća kod bolesnika koji se leče hemodijalizom 5-10 godina u poređenju sa bolesnicima koji su na dijalizi kraće od dve godine, a mortalitet od infektivnih bolesti je veći za čak 52% (129).

Dijabetes i hipertenzija su bili najčešći uzroci terminalne hronične bubrežne slabosti u našoj grupi ispitanika, zbirno 64,3%, što ovu grupu bolesnika čini posebno vulnerabilnom, jer dijabetes i hipertenzija predstavljaju nezavisne faktore rizika ubrzane ateroskleroze i samim tim podložnosti multiorganskoj disfunkciji. Njihov patogeni uticaj je sinergistički, stoga je očekovan nalaz da su bolesnici uključeni u ovo istraživanje bili veoma opterećeni komorbiditetima. Svaki treći ispitanik naše kohorte je imao neki vid kardiomiopatije, a preko 84,6% je bolovalo od hipertenzije. Ovakva učestalost komorbiditeta se često nalazi kod dijaliznih bolesnika i zbog toga su oni pod povišenim rizikom nastanka komplikacija određenih patoloških stanja koja kod opšte populacije imaju blag ili umereni klinički tok (108,126).

Bolesnicima uključenim u ovu studiju je relativno brzo potvrđivana infekcija SARS-CoV-2 virusom, u proseku dva dana od početka simptoma ili anamnestički utvrđenim epidemiološki rizičnim kontaktima sa zaraženim osobama. Razlog tome je strategija dijaliznih centara naše ispitivane populacije tokom pandemije da se bolesnicima pri dolasku na dijalizu meri telesna temperatura i postavljaju ciljna pitanja usmerena ka potencijalnim rizicima za inficiranjem SARS-CoV-2 virusom. U slučaju postojanja sumnje na infekciju, bolesnici su testirani na prisustvo virusa i ako se ista potvrdila, upućivani su, bez obzira da li su postojali znakovi i simptomi bolesti, u Kovid bolnicu Batajnica.

Na samom početku bolesti, većina bolesnika je bila hemodinamski stabilna i sa prosečnom saturacijom kiseonika u krvi od 96%. Dobra respiratorna funkcija pri prijemu u Kovid bolnicu je posledica upravo pomenute rane dijagnostike kovid-19 i činjenica da akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) u proseku nastaje od 8-12 dana od početka bolesti (130). Slične nalaze pri prijemu su opisali i drugi autori gde je saturacija krvi kiseonikom bila 93-95% zavisno od toga da li su u konkretne studije bili uključeni bolesnici sa umereno teškim ili samo teškim formama kovid-19 (131). Međutim, tokom trajanja bolesti, više od polovine naših bolesnika je razvilo radiografski verifikovanu pneumoniju i to

dominantno bilateralnu (51,3%), što je komparabilno sa nalazima drugih autora koji su dijagnostikovali obostranu upalu pluća kod 59% bolesnika (108). Unilateralnu intersticijsku pneumoniju je imalo 5,9% bolesnika iz naše studije, dok 42,8% bolesnika nije imalo radiografski patološke promene na plućima. Posledično izraženim zapaljenjskim promenama u plućima, 40% naših bolesnika je imalo određeni stepen respiratorne insuficijencije koje je zahtevalo kiseoničnu potporu. Potrebu za visokoprotočnim kiseoničnim maskama (*high flow*) je imalo 2,3% bolesnika, neinvazivna mehanička ventilacija je ordinirana kod 3,4%, a 14,9% bolesnika je intubirano i bila im je neophodna mehanička ventilacija. U studiji Valeria i saradnika je prikazan veoma sličan nalaz, gde je od 59 (13,6%) dijaliznih bolesnika zahtevalo mehaničku ventilaciju, a 75% od njih je preminulo. Prosečno vreme od prijema do smrtnog ishoda u toj studiji je bilo 13 dana (IKO 18) (108). U studiji grupe poljskih autora prikazan je nešto veći procenat bolesnika (21,8%) sa izraženijom respiratornom insuficijencijom (131). U našoj kohorti, svih 66 bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji je preminulo, a prosečno vreme od prijema do smrtnog ishoda je 12 dana (IKO 10). Značajno bolje preživljavanje je bilo kod bolesnika na niskoprotočnoj kiseoničnoj masci (69,9%), dok je mortalitet bolesnika na *high flow* masci bio 80%, a na NIV-u 86,7%. Dakle, respiratorna insuficijencija je značajan prediktor mortaliteta ovih bolesnika i to izraženije sa napredovanjem ARDS-a (132).

Kao jedna od komplikacija kovid-19 utvrđen je poremećaj koagulacionog statusa koji se manifestuje povišenim rizikom i krvavljenja i tromboze (100). Incidenca ovih komplikacija je uglavnom validirana na populaciji bolesnika bez bubrežne slabosti, dok nedostaju studije sa dijaliznim bolesnicima (133). U metaanalizi Agarwala i saradnika kojom je obuhvaćeno 6053 bolesnika obolelih od kovid-19 infekcije kod 20,7% bolesnika je ustanovljena duboka venska tromboza (DVT). U pomenutoj analizi nije dokazan profilaktički značaj upotrebe antikoagulantne terapije za nastanak trombotičnih događaja (134). U našoj studiji su kod 13,3% bolesnika registrovane klinički značajne manifestacije poremećaja koagulacije. Hemoragijske komplikacije u vidu manifestnog krvavljenja iz respiratornog i digestivnog trakta, vidljivih hematoma koji su doveli do pada koncentracije hemoglobina $>10\text{g/l}$ i intrakranijalne hemoragije potvrđene kompjuterizovanom tomografijom imalo je 7,7% bolesnika. Klinički značajnu trombozu je imalo 4,8% dijaliznih bolesnika, dok je 0,9% njih imalo tokom bolesti i hemoragijski i trombotični događaj. Veći procenat hemoragijskih komplikacija u odnosu na tromboze kod naših bolesnika je verovatno posledica primene antikoagulantne terapije tokom kovid-19 kao protokola lečenja kod većine bolesnika, s tim što su dijalizni bolesnici izloženi dodatnoj antikoagulantnoj terapiji tokom hemodijalize i samim tim pod povišenim rizikom od krvavljenja (135). Moguće je da je niži procenat tromboza kod naših bolesnika u odnosu na podatke iz pomenute metaanalize posledica činjenica da su pacijenti obuhvaćeni metaanalizom bili sa težim oblikom kovid-19, lečeni u jedinicama intenzivne nege, što čini značajno rizičniju kohortu za nastanak komplikacija u odnosu na naše ispitanike. Nižu incidencu tromboze i hemoragije (2,2%) kod dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 je prikazano u studiji poljskih autora, što je verovatno posledica drugačijeg definisanja trombotičnih i hemoragijskih događaja u njihovoj ispitivanoj populaciji (131).

Ukupni mortalitet u našem uzorku bolesnika je bio 26,9%, a prosečno vreme od nastanka simptoma do letalnog ishoda je bilo 15 dana (IKO 11) što je u skladu sa nalazom većine drugih autora koji su izučavali karakteristike kovid-19 kod dijaliznih bolesnika (104,110,111).

Na početku bolesti, pri prijemu na hospitalno lečenje, već je postojala limfocitopenija sa prosečnim brojem limfocita $0,93 \times 10^9/\text{l}$ u našoj studijskoj grupi. Uz to, bili su povišeni i svi parametri inflamacije poput CRP-a, fibrinogena, feritina, D-dimera i IL-6. Tokom trajanja bolesti, došlo je do značajnog pada prosečnog broja limfocita ($p < 0,001$) i porasta serumske koncentracije pomenutih parametara zapaljenja ($p < 0,001$). Ovakav nalaz je podudaran sa drugim studijama, poput Hilbrands-a i sradnika koji su obradili podatke iz ERACODA baze podataka (136). Prosečan broj limfocita u njihovoj grupi ispitanika je bio $0,9 \times 10^9/\text{l}$ kod bolesnika koji su preživeli kovid-19, dok je kod bolesnika sa letalnim ishodom limfopenija bila izraženija i iznosila je $0,7 \times 10^9/\text{l}$. CRP kod bolesnika u njihovoj studiji je bio

nešto niži u poređenju sa našim podacima i medijana CRP kod preživelih bolesnika je bila 19mg/l, odnosno 34mg/l kod dijaliznih bolesnika koji su preminuli usled kovid-19, dok je u našoj studiji prosečna serumska koncentracija CRP-a iznosila 43,1g/l na prijemu i 78,6g/l pri maksimalnim vrednostima tokom bolesti. Komparabilne vrednosti CRP-a sa našom studijom su prikazali poljski istraživači u čijoj je kohorti bolesnika on iznosio 34,5-100,1mg/l, u zavisnosti od težine kliničke slike po kojoj su bolesnici bili stratifikovani (131).

Kod naših ispitanika, anemija na prijemu je bila umerenog stepena, vrednost hemoglobina je iznosila 104g/l što odgovara prosečnim vrednostima za populaciju dijaliznih bolesnika i smatra se dobro regulisanom anemijom (3). Takođe, albuminemija, kao surogat pokazatelj stepena uhranjenosti i stepena inflamacije dijaliznih bolesnika, nije bila značajno snižena, stoga možemo smatrati da su bolesnici ispitivani u ovoj studiji imali adekvatnu hemodijalizu, kontrolu anemije i praćenje opšteg kliničkog stanja pre kovid-19. (137).

U našoj ispitivanoj populaciji, nevakcinisanih bolesnika je bilo 39,1%, dok je onih koji su primili dve doze bilo 23,3%, a tri doze je dobilo 31,2% ispitanika. Najmanje je bilo bolesnika koji su do zaražavanja vakcinisani samo sa jednom dozom vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa (4,4%) što je posledica činjenice da je vremenski „prozor“ između prve i druge doze vakcine relativno kratak - tri nedelje za Sputnik V, Sinopharm i Pfizer vakcinu, odnosno 12 nedelja za vakcinu AstraZeneca. Takođe, u inače maloj grupi bolesnika koji su primili samo jednu dozu, bio je i manji broj bolesnika, ukupno petoro, koji su odustali od dalje vakcinacije zbog čega je medijana vremenskog perioda od vakcinacije do zaražavanja bila 14 dana sa opsegom između drugog i četvrtog kvartila od 9-234 dana. Analiza demografskih karakteristika bolesnika po stratumima u zavisnosti od broja primljenih doza vakcine nije ukazala na značajne razlike, odnosno grupe su bile uniformne po distribuciji pola, godina starosti i dijaliznog staža. Takođe, nije bilo značajne razlike između grupa po distribuciji osnovnog oboljenja bubrega i zastupljenosti komorbiditeta kod ovih bolesnika što ih čini homogenim i komparabilnim za uticaj broja primljenih doza vakcina.

Prosečno vreme dijagnostikovanja infekcije SARS-CoV-2 virusom se nije razlikovalo između grupa, kao ni vrednosti sistolnog krvnog pritiska na prijemu. Međutim, bolesnici koji su primili manje od tri doze vakcine i nevakcinisani bolesnici su imali značajno nižu saturaciju kiseonika na prijemu u odnosu na vakcinisane sa tri doze, što sugerise bržu progresiju teških oblika kovid-19 kod tih pacijenata. Nije bilo značajne razlike među grupama zavisno od vakcinalnog statusa u odnosu na broj leukocita, limfocita, serumske koncentracije D-dimera i stepena anemije na početku bolesti. S druge strane, serumska koncentracija CRP-a na prijemu u bolnicu je bila najniža kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze u poređenju sa drugim grupama, dok je koncentracija serumskog feritina i albumina bila veća kod nevakcinisanih i bolesnika sa primljenom jednom dozom u odnosu na druge dve grupe. Dakle izvestan je trend bržeg razvoja burnije inflamatorne reakcije, koja može dovesti i do citokinske oluje kod nevakcinisanih bolesnika. Tokom samog toka kovid-19 došlo je do značajne razlike i u broju maksimalno dostignutog broja leukocita, minimalnog broja limfocita i D-dimera između grupa. Ta razlika je u *post hock* analizi dokazana između grupe bolesnika vakcinisanih sa tri doze u poređenju sa druge tri grupe, među kojima pak nije bilo značajne rezlike u ovim parametrima. Isti trend razlike među grupama kao i na prijemu je utvrđen za parametre inflamacije poput CRP-a i feritina, s tim što je sada razlika pokazana i za serumsku koncentraciju fibrinogena koja je bila značajno niža kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze u poređenju sa ostalima.

Brojne studije su se bavile procenom imunskog odgovora dijaliznih bolesnika na vakcine protiv kovid-19 i poređenjem sa opštom populacijom. Pre svega su mereni titrovi antitela na S protein SARS-CoV-2 virusa i na osnovu tog paramtera su vršene procene imunogenosti, mada prema zaključcima FDA (*Food and Drug Administration*) u Americi testiranje titra antitela ne bi trebalo koristiti za pouzdanu procenu adekvatnosti stečenog imuniteta zbog nedovoljne standardizacije samih testova i varijabilne korelacije ishoda sa ovim nalazima (138). Studije su pokazale da bolesnici na hroničnom programu

hemodijalize imaju slabiji imunski odgovor u odnosu na opštu populaciju (139,140). Takođe, analiziran je i titar antitela u zavisnosti od broja primljenih doza (141). Utvrđeno je da je serokonverzija u zdravoj populaciji nakon druge doze vakcine postignuta kod 92-98% bolesnika naspram 49-82% kod dijaliznih bolesnika (142–144). Uočen je i značajno brži pad koncentracije antitela kod dijaliznih bolesnika nakon vakcinacije u poređenju sa opštom populacijom (139,140). U studiji Stumpf-a i saradnika detektabilan titar antitela je bio prisutan kod 98,1% dijaliznih bolesnika 2 meseca nakon druge doze, a samo kod 57,7% bolesnika 6 meseci nakon primljene druge doze vakcine (139). U drugim studijama koje su evaluirale imunski odgovor dijaliznih bolesnika nakon ordinirane treće doze vakcine, detektovan je značajno viši titar IgG antiteta protiv proteina S SARS-CoV-2 virusa (145,146). Utvrđeno je da je čak 75% dijaliznih bolesnika koji nisu postigli serokonverziju ili je ona bila veoma slaba (<150U/ml) nakon druge doze vakcine, imalo adekvatan titar antitela nakon primljene treće doze (147). Uz to, koncentracija opsonizujućih antitela u serumu ovih bolesnika je bila 58,6 puta veća, a neutrališućih antitela 18 puta veća u poređenju sa periodom nakon druge doze vakcine. Ipak, i posle treće doze vakcine beleži se brži trend pada titra antitela u odnosu na opštu populaciju, i nakon četiri meseca od primljene treće doze je čak tri puta niži od maksimalno postignutog (146).

U našoj studiji smo analizirali uticaj broja aplikovanih doza vakcina na nastanak klinički značajnih događaja poput razvoja pneumonije, respiratorne insuficijencije, komplikacija u vidu hemoragija, tromboze i smrtog ishoda. Utvrđena je značajna razlika između grupa u učestalosti nastanka radiografski verifikovane upale pluća ($p<0,001$). Najmanji procenat bolesnika sa pneumonijom je bio kod bolesnika koji su primili tri doze vakcine. U ovoj grupi, bez pneumonije je bilo 63,8% bolesnika, 34,1% je imalo bilateralnu pneumoniju, dok je samo tri bolesnika (2,2%) imalo unilateralnu pneumoniju. Značajno veći procenat bolesnika sa pneumonijom je bio među nevakcinisanim dijaliznim bolesnicima (61,8%) i onima koji su primili jednu ili dve doze (63,2% i 54,5%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku između ove tri grupe. Tako visok procenat bilateralne pneumonije među nevakcinisanim bolesnicima je utvrđen i u drugim studijama (108,148). U saglasju sa radiografskim nalazom, dokazana je značajna razlika u stepenu respiratorne insuficijencije među bolesnicima zavisno od vakcinalnog statusa ($p<0,001$). Bolesnici koji su primili tri doze vakcine protiv kovid-19 su imali značajno blažu kliničku sliku sa aspekta respiratorne funkcije u odnosu na ostale tri grupe. Bez potrebe za kiseoničnom potporom je bilo 80,4% bolesnika u ovoj grupi, dok je potrebu za mehaničkom ventilacijom imalo 5,8% bolesnika u poređenju sa 19,7% nevakcinisanih, 10,5% bolesnika sa primljenom jednom dozom i 19,6% bolesnika koji su primili dve doze vakcine. Nije bilo značajne razlike u broju bolesnika koji su zahtevali neki od vidova kiseonične potpore među grupama koje su primile manje od tri doze vakcine. Ashby i saradnici su prikazali uporednu analizu ishoda dijaliznih bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom u zavisnosti od vakcinalnog statusa, s tim što su u ovoj studiji bili uključeni nevakcinisani bolesnici i oni koji su primili jednu ili dve doze vakcine. Potrebu za mehaničkom ventilatornom potporom je imalo značajno manje bolesnika koji su vakcinisani sa dve doze (18 od 190 bolesnika, 9,5%), u odnosu na nevakcinisane (185 od 1047 bolesnika, 17,7%) i bolesnike koji su primili jednu dozu (12 od 86 bolesnika, 14,0%) (149). Sličan nalaz su imali i kanadski autori gde je mehanička ventilacija bila indikovana kod 45 od 318 nevakcinisanih (14%) bolesnika, 10 od 81 (12%) vakcinisanih sa jednom dozom dok je najmanje, 6 od 41 bolesnika (5%) koji su primili dve doze imali potrebu za mehaničkom ventilacijom. Potrebno je istaći da je u studiji Ashby-ja i saradnika samo 30% ispitanika bilo bele rase, dok je u kanadskoj studiji taj procenat iznosio 47%, što značajno razlikuje njihove kohorte ispitanika u odnosu na našu ispitivanu populaciju. U velikoj čileanskoj studiji na 942 dijalizna bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom, 35,4% nevakcinisanih bolesnika je zahtevalo hospitalizaciju zbog pogoršanja kliničke slike kovid-19, pre svega usled respiratorne insuficijencije, dok je hospitalno lečenje bilo indikovano kod 28,3% vakcinisanih jednom dozom, kod 52,0% bolesnika vakcinisanih sa dve doze, a samo dva bolesnika (1,2%) koji su primili tri doze. Ova studija je komparabilna sa našom jer je, između ostalog, vakcinacija sprovedena sa tri tipa vakcine: dominantno inaktivisanom kineskom vakcinom CoronaVac (Sinovac), a

manji procenat bolesnika sa iRNK (Pfizer) i vektorskom vakcinom AstraZeneca, i uz sličnu distribuciju bolesnika po godinama starosti, polu i komorbiditetima (132,148).

Incidenca smrtnog ishoda od kovid-19 kod naše ispitivane populacije je zavisila od vakcinalnog statusa ($p < 0,001$). Značajno manja smrtnost je bila kod bolesnika koji su primili tri doze vakcine (12,3%) u poređenju sa nevakcinisanim (34,7%), bolesnicima koji su primili samo jednu dozu (36,8%) i koji su primili dve doze (31,3%). Nije bilo razlike u stopi smrtnosti između grupa bolesnika koji su primili manje od tri doze vakcine. Naši nalazi se razlikuju u odnosu na neke druge studije. U američkoj studiji koja je obuhvatila 12.169 dijaliznih bolesnika koji su primili jednu dozu Pfizer vakcine, kovid-19 je dijagnostikovana kod 189 bolesnika tokom perioda praćenja od 82 dana (IKO 73-94) nakon vakcinacije. Smrtnost u grupi vakcinisanih je bila 4,2% naspram 12,1% kod nevakcinisanih ($p < 0,001$), a relativni rizik mortaliteta kod vakcinisanih bolesnika je bio 17% niži u odnosu na nevakcinisane i to nakon tri nedelje posle vakcinacije, za 39% niži u periodu 22-42 dana nakon vakcinacije i za 78% niži relativni rizik u periodu od 43 dana nakon primljene vakcine. Pomenuta razlika u odnosu na naše rezultate se delimično može objasniti time da je period praćenja bolesnika sa primljenom jednom dozom bio značajno duži, da je analizirana samo iRNK vakcina, kao i da je u ovoj studiji bilo zastupljeno više rasa od kojih su belci bili zastupljeni u manje od 50% slučajeva (132,150). U drugoj američkoj studiji koja je obuhvatila 1.225 dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19, bolesnici koji su primili jednu dozu Pfizer vakcine su imali 30%, a oni koji su dobili dve doze 59% manji rizik od letalnog ishoda u odnosu na nevakcinisane pacijente ($p < 0,05$). Takođe, i ova studija je retrospektivnog karaktera, podaci su uzeti iz baze koja objedinjuje podatke iz 260 dijaliznih centara u 29 država stoga je prisutna velika disperzija distribucije bolesnika po rasi, socijalnom statusu i drugim potencijalnim kofaktorima koje mogu da utiču na ishod bolesti (151,152). Nasuprot ovim rezultatima, studija italijanskih autora koja je uključila 109 dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 nije utvrdila statistički značajnu razliku u stopi smrtnosti u zavisnosti od vakcinalnog statusa, mada je trend razlike među grupama postojao. Stopa mortaliteta kod nevakcinisanih bolesnika je bila 20%, kod vakcinisanih sa manje od tri doze 8,3%, a kod bolesnika koji su primili tri doze 5,3% (OR 0,330, $p = 0,175$) (153). Ashby i saradnici su pokazali stopu mortaliteta od 14% (148/1047) nevakcinisanih bolesnika, 13,9% (12/86) bolesnika koji su dobili jednu dozu i 6,3% (12/190) bolesnika koji su primili dve doze vakcine (149). Interesantan je zaključak metaanalize koja je objedinila podatke iz 38 studija u kojima su analizirani ishodi dijaliznih bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom i koji su primili iRNK ili vektorsku vakcinu. Nije utvrđena značajna razlika u stopi mortaliteta između bolesnika koji su primili dve odnosno tri doze (OR 0,63 CI 95 0,35-1,12) (154).

Kod naših bolesnika je registrovana i značajna razlika u učestalosti tromboza i hemoragija u zavisnosti od broja primljenih doza vakcine ($p = 0,022$). *Post hock* analizom je pokazano da je statistički značajna razlika samo između nevakcinisanih i bolesnika sa primljene tri doze vakcine, dok nije bilo značajne razike između ostalih grupa, što je verovatno posledica relativno malog broja događaja. Moguće je da je u našoj studiji veća prevalenca težih formi kovid-19 i smrtnih ishoda kod bolesnika vakcinisanih sa dve doze posledica i činjenica da je prosečno vreme od primljene poslednje doze vakcine bilo duže u odnosu na period nakon treće doze, jer je nedvosmisleno utvrđeno da titar antitela znatno brže opada nakon vakcincije kod dijaliznih bolesnika (139,140,146).

Primenom univarijatne Cox-ove regresione analize, ispitivani su prediktivni faktori mortaliteta i utvrđeno je da su bolesnici starije životne dobi pod značajnim rizikom nastanka smrtnog ishoda (HR 1,025, CI 95% 1,010-1,040). Ovaj nalaz je u saglasnosti sa gotovo svim drugim studijama koje su proučavale ovu problematiku (132,155). U našoj studiji pol nije bio od prediktivnog značaja za smrtni ishod, poput nalaza nekih drugih autora (109,131,136,156), dok su rezultati pojedinih studija istakli muški pol kao faktor rizika (155,157). Prema našim nalazima, preegzistentna kardiomiopatija povećava smrtnost od kovid-19 dva i po puta (HR 2,400, CI 95% 1,666-3,458), a dijalizni bolesnici koji tokom bolesti razviju bilateralnu pneumoniju imaju 20 puta veći rizik letalnog ishoda u odnosu na bolesnike bez pneumonije (HR 19,888, CI 95% 1,010-1,040). U nalazima drugih autora varira prediktivni značaj

komorbiditeta za smrtni ishod. U pojedinim studijama je dijabetes akcentovan kao bitan faktor rizika za nastanak mortaliteta (131,158), dok u našoj studiji dijabetes nije bio značajan prediktor, što je u saglasnosti nalazima ERACODA i drugih studija (109,131,132,136,155). Kardiomiopatija je značajan faktor rizika mortaliteta od kovid-19 i u studiji iz evropskog registra (HR 1,39, CI 95% 1,02-1,89) i po rezultatima metaanalize koja je obuhvatila 2.898 dijaliznih pacijenata (136,155).

Svaki vid respiratorne insuficijencije je povećavao letalitet kod naših bolesnika i to izraženije sa težinom respiratorne insuficijencije. Bolesnici koji su morali biti intubirani i stavljeni na mehaničku ventilaciju imali su 40 puta veći rizik od smrtnog ishoda (HR 40,134, CI 95% 17,366-92,749) u odnosu na bolesnike kojima nije trebala kiseonična potpora. Respiratorna insuficijencija je u većini studija apostrofirana kao značajan prediktor mortaliteta sa različitim stepenom relativnog rizika (136,156,157).

Naši bolesnici koji su imali komplikaciju u vidu klinički značajnog krvavljenja su imali značajan rizik smrtnog ishoda (HR 2,41, CI 95% 2,401-3,745), dok takav prediktivni značaj nisu pokazale komplikacije u vidu tromboza. Ovaj nalaz je verovatno u skladu sa činjenicom da su dijalizni bolesnici već anemični i sa većom učestalošću kardiovaskularnih komorbiditeta i da hemoragija dodatno pogoršava status anemije i povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija.

Izraženija leukocitoza na prijemu je imala značajnu predikciju mortaliteta u našoj studiji (HR 1,077, CI 95% 1,038-1,118). Takođe povišene vrednosti CRP-a, D-dimera i feritina na prijemu su bile značajni faktori rizika nastanka smrtnog ishoda. S druge strane, izraženija limfopenija je bila udružena sa većom stopom smrtnosti u našoj studiji (HR 0,425, CI 95% 0,274-0,660). Analizirajući prediktivni značaj maksimalnih vrednosti parametara inflamacije i leukocitoze, kao i najniži broj limfocita u krvi bolesnika tokom kovid-19, pokazano je da su leukocitoza i izražena limfopenija značajni prediktori smrtnog ishoda, kao i progresija koncentracija svih ispitivanih faktora zapaljenja poput CRP-a, fibrinogena, feritina, D-dimera i IL-6. U nalazima drugih studija bilo je različitih zaključaka po pitanju prediktivnog značaja parametara zapaljenja. Tylicki i saradnicu su utvrdili da je veća serumska koncentracija CRP-a i D-dimera bila povezana sa višom stopom mortaliteta, dok to nije bio slučaj sa limfopenijom (131). U studiji koja je analizirala bolesnike iz Vuhana, nije utvrđen značaj leukocitoze, limfopenije i D-dimera u predikciji letaliteta, već su to bili starosna dob, respiratorna insuficijencija na prijemu, CRP i razvoj ARDS-a (156). Međutim, u španskoj studiji koja je analizirala 676 dijaliznih bolesnika, limfopenija je bila značajan prediktor mortaliteta (HR 3,56, CI 95% 2,27-5,59) (157). Slično našoj studiji su nalazi Ng i saradnika gde su bolesnici sa leukocitozom, limfopenijom i povišenim vrednostima CRP-a i feritina imali lošije preživljavanje (109). Podaci iz ERACODA studije su potvrdili prediktivni značaj leukocitoze, limfopenije i povišene koncentracije serumskog CRP-a (136).

Primenom multivarijantne Cox-ove regresione analize, kao nezavisni prediktori mortaliteta su se izdvojili CRP na prijemu i maksimalne vrednosti CRP-a tokom bolesti, maksimalna koncentracija IL-6 i preegzistentna kardiomiopatija. Ovaj nalaz verovatno ukazuje da nastanak citokinske oluje ili pak superponirane bakterijske infekcije preovlađuje u predikciji mortaliteta u odnosu na druge kovarijate u primenjenom logističkom modelu.

Analizirajući Kaplan Meier-ovu krivu preživljavanja utvrdili smo da postoji značajna razlika u mortalitetu tokom trajanja kovid-19 u zavisnosti od vakcinalnog statusa ($p=0,007$). *Post hoc* analiza Log rank testom je pokazala da statistički značajna razlika postoji između nevakcinisanih bolesnika i bolesnika koji su primili dve doze u odnosu na dijalizne bolesnike vakcinisane sa tri doze protiv SARS-CoV-2 virusa. Statistički značajna razlika nije utvrđena u odnosu na grupu bolesnika koja je primila samo jednu dozu vakcine što je posledica disproporcionalno malog broja bolesnika u toj grupi čime se verovatno prevazilazi robustnost primenjenog matematičkog modela same statističke metode. U studijskoj grupi obuhvaćenoj našim istraživanjem samo je vakcinacija sa tri doze imala protektivni značaj od smrtnog ishoda i to za 60% u odnosu na nevakcinisane (HR 0,397, CI 95% 0,231-1,298).

Imajući u vidu da je i u našoj kohorti ispitanika limfopenija pokazala značajnu predikciju mortaliteta, i to pre svega minimalan broj limfocita tokom bolesti kovid-19, upotrebom c-statistike smo

odredili granične vrednosti limfopenije sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti u predikciji mortaliteta. U ukupnoj populaciji dijaliznih bolesnika obuhvaćenih ovom studijom, pri broju limfocita od $0,395 \times 10^9/l$ senzitivnost predikcije smrtnog ishoda je 84,2%, a specifičnost 81,5% (AUC = 0,896, $p < 0,001$). Visoka diskriminaciona sposobnost limfocitopenije za predikciju smrtnog ishoda od kovid-19 se održavala po svim stratumima bolesnika u zavisnosti od vakcinalnog statusa (AUC < 0,800, $p < 0,005$). U studiji Rista i saradnika je takođe dokazana značajna prediktivna vrednosti limfopenije u mortalitetu dijaliznih bolesnika, ali su oni analizirali procentualnu zastupljenost limfocita u krvnoj slici, a ne apsolutni broj, nisu imali jasno prikazanu strukturu bolesnika po vakcinalnom statusu i studija je bila na znatno manjem uzorku bolesnika (52 dijalizna bolesnika sa kovid-19) (159).

Koncentracija CRP-a u krvi na početku bolesti kao i njegove maksimalne vrednosti tokom kovid-19 su u našoj studiji nezavisni prediktori mortaliteta. Senzitivnost predikcije mortaliteta CRP-a je 69,7%, a specifičnost 67,5% pri njegovoj vrednosti na prijemu od 56,5mg/l, odnosno pri maksimalnoj serumskoj koncentraciji tokom bolesti od 108,2mg/l senzitivnost predikcije mortaliteta je 82,4%, dok je specifičnost 76,2%. Po svim stratumima bolesnika u zavisnosti od broja primljenih vakcina, maksimalne vrednosti CRP-a tokom bolesti imaju bolju diskriminacionu sposobnost predikcije mortaliteta u odnosu na CRP pri prijemu. Dakle, povišene vrednosti CRP-a u serumu bolesnika na početku bolesti mogu nagovestiti rizik od razvoja teških formi kovid-19, a ukoliko dođe do progresivnog porasta ovog parametra inflamacije, naročito preko 108mg/l, rizik od mortaliteta se značajno uvećava.

Među vakcinisanim bolesnicima u našoj studiji, bila je neravnomerna distribucija u odnosu na vrstu primljene vakcine. Najveći broj pacijenata je vakcinisan Sinopharm vakcinom (74,0%), Pfizer-BioNTech je primilo 15,6% bolesnika, dok je po 5,2% bolesnika bilo vakcinisano Sputnik V ili AstraZeneca vakcinom. Verovatan razlog ovakvoj distribuciji je redosled nabavke i dostupnosti vakcina različitih proizvođača u zdravstvenim ustanovama Republike Srbije, gde je za masovnu upotrebu od 16. januara 2021. godine prvo bila dostupna Sinopharm vakcina, potom Pfizer, a od 29. januara 2021. godine pristigao je prvi kontigent Sputnik V vakcine (160). Analizirajući po stratumima broja primljenih doza, nije bilo značajne razlike u zastupljenosti vakcina određenih proizvođača ($p = 0,364$).

Distribucija po polu i dužini dijaliznog staža je bila ravnomerno raspoređena po grupama u zavisnosti od vrste vakcine, ali su bolesnici koji su primili Pfizer i AstraZeneca vakcinu bili prosečno mlađi od pacijenata vakcinisanih Sinopharm vakcinom. Nije bilo značajne razlike u učestalosti osnovnih oboljenja bubrega po grupama, kao ni razlike u zastupljenosti određenih komorbiditeta. Takođe, vreme od poslednje doza vakcine do početka bolesti je bilo ujednačeno među bolesnicima vakcinisanih različitim vakcinama, a na prijemu nije bilo razlike u prosečnim vrednostima sistolnog krvnog pritiska i saturacije krvi kiseonikom. Broj leukocita i limfocita kao i koncentracija ispitivanih parametara inflamacije se nije značajno razlikovao među grupama bolesnika ni na prijemu, niti njihove maksimalne vrednosti tokom trajanja kovid-19. Uporedivši značajna klinička stanja poput razvoja pneumonije i respiratorne insuficijencije koja je zahtevala supstitucionu terapiju kiseonikom, nismo registrovali značajnu razliku između bolesnika u zavisnosti od vrste primljene vakcine. Takođe, incidenca trombotičnih i hemoragijskih komplikacija je bila ravnomerno distribuirana između sve četiri grupe bolesnika u zavisnosti od vrste ordiniranih vakcina. Međutim, utvrđena je značajna razlika između pomenutih stratumata bolesnika u mortalitetu ($p = 0,003$). *Post hock* analizom je utvrđeno da je incidenca smrtnog ishoda od kovid-19 bila značajno veća kod bolesnika vakcinisanih Sinopharm vakcinom 27,1% u odnosu na bolesnike vakcinisane Pfizer vakcinom (4,8%), $p = 0,002$, odnosno vakcinom AstraZeneca (0%), $p = 0,024$. Jedan od mogućih razloga ovog nalaza je činjenica da je grupa bolesnika koja je primila Pfizer i AstraZeneca vakcinu bila prosečno mlađa ($58 \pm 14,2$ godine i $54 \pm 20,2$, po redosledu navođenja) naspram $67 \pm 11,8$ godina kod bolesnika vakcinisanih Sinopharm vakcinom.

Do sredine 2023. godine odobrenje za masovnu upotrebu u barem jednoj zemlji sveta je dobilo 30 vakcina protiv kovid-19, a Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je do sredine 2023. godine odobrila 10 vakcina protiv kovid-19, gde je vakcina Sputnik V ruskog proizvođača u statusu odobrenja.

Verovatno zbog te okolnosti, najmanje ima dostupnih studija koje su evaluirale Sputnik V vakcinu u realnim uslovima, kao i njenog poređenja sa drugim vakcinama (138,161). Takođe, nema studija koje su poredile mortalitet kod četiri različite vrste vakcine uključujući i vektorsku Sputnik V. U opštoj populaciji pokazano je da iRNK vakcine indukuju jači imunski odgovor procenjen titrom antitela nakon vakcinacije u poređenju sa vektorskim, ali je održivost visokog titra antitela kraće, dok je kod vektorskih vakcina produkcija antitela niža, ali se duže održava zaštitni titar (162). Štaviše, utvrđena je razlika u titru indukovanih antitela nakon vakcinacije istim tipom, ali različitog proizvođača iRNK vakcina. Tako je grupa rumunskih istraživača utvrdila značajno viši titar antiteta kod dijaliznih bolesnika vakcinisanih mRNA-1273 (Moderna) u poređenju sa BNT162b2 vakcinom (Pfizer) (126). S druge strane, u drugim studijama je dokazano da obe vakcine značajno smanjuju mortalitet kod dijaliznih bolesnika u poređenju sa nevakcinisanim – Pfizer (HR 0,22, CI 95% 0,13-0,36), Moderna (HR 0,27, CI 95% 0,17-0,42) (150). Brunelli i saradnici su poredili stopu mortaliteta od kovid-19 kod dijaliznih bolesnika vakcinisanih iRNK (Pfizer) vakcinom i vektorskom vakcinom Ad26.CoV2.S (Johnson and Johnson). U prvoj navedenoj grupi smrtnost je bila 7,4% (5 od 75 bolesnika), dok je u drugoj grupi mortalitet bio 3,7% (3 od 83 bolesnika), što nije predstavljalo značajnu razliku ($p=0,33$) (163). Sličan rezultat je dobijen i u drugoj studiji gde je poređen protektivni efekat Pfizer i AstraZeneca vakcine nakon aplikovanja druge doze vakcine. Nije bilo značajne razlike u stopi smrtnosti između ove dve grupe ispitanika vakcinisanih različitim vakcinama ($p>0,05$) (149). U velikoj američkoj studiji Manley-a i saradnika, kojom je obuhvaćeno 1.225 dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19, nakon vakcinacije je utvrđen značajno manji rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika koji su vakcinisani Pfizer vakcinom (OR 0,44, CI 95% 0,33-0,58) i Moderna (OR 0,27, CI 95% 0,20-0,36), dok bolesnici koji su primili vektorsku vakcinu Johnson and Johnson nisu imali bolje preživljavanje u odnosu na nevakcinisane bolesnike (OR 0,81, CI 95% 0,41-1,48) (151). U studiji Torres-a i saradnika je poređena iRNK vakcina Pfizer i inaktivisana kineska vakcina Sinovac kod dijaliznih bolesnika. Tokom perioda praćenja, 1.362 bolesnika se inficiralo SARS-CoV-2 virusom. Preživljavanje je bilo značajno manje kod bolesnika vakcinisanih Sinovac vakcinom (HR 0,65, CI 95% 0,853-0,924), naspram onih koji su primili Pfizer (HR 0,90, CI 95% 0,586-0,700) (164). U našoj studiji Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19 je ukazala na značajnu razliku u stopi smrtnosti u odnosu na vrstu primljene vakcine ($p=0,006$). Bolesnici koji su primili iRNK vakcinu Pfizer i vektorsku vakcinu AstraZeneca su imali značajno manji mortalitet u odnosu na nevakcinisane ($p=0,002$ i $p=0,047$, po navedenom redosledu). Uz to, pacijenti vakcinisani Pfizer vakcinom su imali bolje preživljavanje u poređenju sa onima koji su primili Sinopharm vakcinu ($p=0,012$), dok je ta razlika između AstraZenece i Sinopharma bila na granici statističke značajnosti ($p=0,079$). Ali, evidentan je trend boljeg preživljavanja bolesnika vakcinisanih AstraZeneca vakcinom u odnosu na Sinopharm, što bi se verovatno pokazalo statistički značajnim u slučaju većeg broja bolesnika vakcinisanih AstraZeneca. Bolesnici koji su primili Sputnik V vakcinu nisu pokazali bolje preživljavanje u odnosu na nevakcinisane, ali nije bilo ni značajne razlike u odnosu na vakcine Pfizer i AstraZeneca, što je verovatno posledica malog i asimetričnog uzorka, čime se prevazilazi robusnost primenjenog matematičkog modela. Upotreba Cox-ovog regresionog modela je ukazala da primena Pfizer vakcine smanjuje rizik od nastanka smrtnog ishoda za 84,7%, dok druge vakcine nisu pokazale značajnost u prevenciji mortaliteta.

Ograničenje ove studije je u njenom ospervacionom karakteru bez mogućnosti randomizacije vrste vakcina koje bi bile date bolesnicima. Takođe, značajna je asimetrična distribucija između grupa kreiranih na osnovu vrste dobijene vakcine protiv kovid-19, kao i grupa koja je primila samo jednu dozu. Postojanje podataka o ukupnom broju vakcinisanih dijaliznih bolesnika u populaciji koja je gravitirala ka Kovid bolnici Batajnica, a ne samo inficiranih, bi znatno unapredila ovu studiju jer bi se mogle proceniti i protektivni efekti broja i vrsta vakcina i na samo zaražavanje SARS-CoV-2 virusom, kao i bolju stratifikaciju na osnovu razvoja kliničke slike.

6. ZAKLJUČCI

1. Vakcinacija protiv SARS-CoV-2 virusa ima velikog značaja u smanjenju nastanka smrtnog ishoda usled kovid 19.
2. Jedino primena tri doze vakcine je dovela do značajno nižeg mortaliteta od kovid-19 kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.
3. Pokazana je značajna razlika u protektivnom efektu od mortaliteta između različitih vrsta vakcina. Najbolje preživljavanje su imali bolesnici koji su dobili iRNK vakcinu Pfizer i vektorsku vakcinu AstraZeneca.
4. Bolesnici vakcinisani sa tri doze vakcine protiv SARA-CoV-2 virusa su imali značajno nižu stopu teške kliničke slike kovid-19.
5. Mortalitet dijaliznih bolesnika je znatno veći u odnosu na opštu populaciju.
6. Neophodnost kiseonične potpore je bila značajno manja kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze u odnosu na ostale bolesnike.
7. Pol i osnovno bubrežno oboljenje nisu imali uticaj na mortalitet od kovid-19.
8. Povišene serumske koncentracije CRP-a i IL-6 su značajni prediktori mortaliteta.
9. Maksimalne vrednosti serumske koncentracije CRP-a i minimalan broj limfocita u krvi tokom kovid-19 imaju visoku diskriminacionu sposobnost u predikciji mortaliteta sa visokom senzitivnošću i specifičnošću.

7. LITERATURA

1. 2023 KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf.
2. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825–30.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17–28.
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019 Nov;96(5):1048–50.
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 2020 Feb 29;395(10225):709–33.
6. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl.* 2018 Nov 10;392(10159):2052–90.
7. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. *PLOS ONE.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
9. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020 Mar;10(1):107–11.
10. Kidney Disease Surveillance System [Internet]. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://nccd.cdc.gov/ckd/>
11. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022 Apr;12(1):7–11.
12. Annual Reports [Internet]. ERA. [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.era-online.org/research-education/era-registry/annual-reports/>
13. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating

- blood by means of dialysis. *Transactions of the Association of American Physicians*, 1913.
Transfus Sci. 1990;11(2):164–5.
14. Eknoyan G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the “artificial kidney.” *Semin Dial.* 2009;22(3):287–96.
 15. Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1997 Dec;8(12):1959–65.
 16. United States Renal Data System. Annual Data Report. End Stage Renal Disease: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. <https://usrds-aadr.niddk.nih.gov/2023/end-stage-renal-disease>.
 17. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet.* 2012 Sep;380(9844):807–14.
 18. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017 Mar;69(3 Suppl 1):A7–8.
 19. Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2003 Jul;14(7):1863–70.
 20. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1758–64.
 21. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009 Jul;54(1):24–32.
 22. Nordio M, Limido A, Maggiore U, Nichelatti M, Postorino M, Quintaliani G. Survival in Patients Treated by Long-term Dialysis Compared With the General Population. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jun;59(6):819–28.
 23. Stedman MR, Kurella Tamura M, Chertow GM. Using Relative Survival to Estimate the Burden of Kidney Failure. *Am J Kidney Dis.* 2024 Jan;83(1):28-36.e1.
 24. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):428–35.
 25. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, Van Der Sande FM, Schalkwijk CG, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2017 Oct 1;313(4):F938–50.
 26. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):1938–46.

27. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Nov;20(6):662–8.
28. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. Ronco C, editor. *Contrib Nephrol*. 2017;191:58–71.
29. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018 Jul;31(4):388–97.
30. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35–40.
31. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz A, Ramos A, Sanchez-Niño M, Martin-Cleary C, et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: “Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son.” *Toxins*. 2017 Mar 23;9(4):114.
32. Campo S, Lacquaniti A, Trombetta D, Smeriglio A, Monardo P. Immune System Dysfunction and Inflammation in Hemodialysis Patients: Two Sides of the Same Coin. *J Clin Med*. 2022 Jun 28;11(13):3759.
33. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):338–44.
34. Kalantar-Zadeh K, Brennan ML, Hazen SL. Serum Myeloperoxidase and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):59–68.
35. Sardenberg C, Suassuna P, Andreoli MCC, Watanabe R, Dalboni MA, Manfredi SR, et al. Effects of uraemia and dialysis modality on polymorphonuclear cell apoptosis and function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan 1;21(1):160–5.
36. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M, Mancini M, Dapino P, Russo R, et al. Leptin as a Uremic Toxin Interferes with Neutrophil Chemotaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Sep;15(9):2366–72.
37. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, et al. SuperSAGE evidence for CD14++CD16+ monocytes as a third monocyte subset. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):e50–61.
38. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, et al. CD14++CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):622–9.
39. Ulrich C, Heine GH, Seibert E, Fliser D, Girndt M. Circulating monocyte subpopulations with high expression of angiotensin-converting enzyme predict mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul 1;25(7):2265–72.
40. Trojanowicz B, Ulrich C, Seibert E, Fiedler R, Girndt M. Uremic Conditions Drive Human Monocytes to Pro-Atherogenic Differentiation via an Angiotensin-Dependent Mechanism. Da Costa Martins PA, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 8;9(7):e102137.
41. Dopheide J, Zeller G, Kuhlmann M, Girndt M, Sester M, Sester U. Differentiation of Monocyte Derived Dendritic Cells in End Stage Renal Disease is Skewed Towards Accelerated Maturation.

Adv Clin Exp Med. 2015;24(2):257–66.

42. Delves PJ, Roitt IM. The Immune System. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med*. 2000 Jul 6;343(1):37–49.
43. Kim JU, Kim M, Kim S, Nguyen TT, Kim E, Lee S, et al. Dendritic Cell Dysfunction in Patients with End-stage Renal Disease. *Immune Netw*. 2017;17(3):152.
44. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Aug 1;15(8):1217–23.
45. Caprara C, Kinsey GR, Corradi V, Xin W, Ma JZ, Scalzotto E, et al. The Influence of Hemodialysis on T Regulatory Cells: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Blood Purif*. 2016;42(4):307–13.
46. Pernice F, Floccari F, Nostro L, Caccamo C, Belghity N, Mantuano S, et al. Oxidative stress, sister chromatid exchanges and apoptosis in the pathogenesis of lymphocytopenia in ESRD patients. *J Nephrol*. 2006;19(5):613–20.
47. Buemi M, Floccari F, Costa C, Caccamo C, Belghity N, Campo S, et al. Dialysis-Related Genotoxicity: Sister Chromatid Exchanges and DNA Lesions in T and B Lymphocytes of Uremic Patients. *Genomic Damage in Patients on Hemodiafiltration*. *Blood Purif*. 2006;24(5–6):569–74.
48. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):83–100.
49. Andre F, Booy R, Bock H, Clemens J, Datta S, John T, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb 1;86(2):140–6.
50. Baxby D. Edward Jenner’s Inquiry; a bicentenary analysis. *Vaccine*. 1999 Feb;17(4):301–7.
51. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2832–8.
52. Kosmadakis G, Albaret J, Correia EDC, Somda F, Aguilera D. Vaccination practices in dialysis patients: A narrative review. *Semin Dial*. 2018 Sep;31(5):507–18.
53. Lin SY, Liu JH, Wang SM, Wang IK, Tsai CA, Liu Y lung, et al. Association of response to hepatitis B vaccination and survival in dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2012 Dec;13(1):97.
54. He Q, Wu F, Zhang P, Chen J. Effect of High-Flux Hemodialysis on Delayed Hepatitis B Virus Vaccination Response in Hemodialysis Patients. *Postgrad Med*. 2011 May;123(3):150–2.
55. Mulley WR, Le STT, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jan 12;gfv443.
56. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(6):584–92.

57. Gilbert CL, Stek JE, Villa G, Klopfer SO, Martin JC, Schödel FP, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine manufactured by a modified process in renal pre-dialysis and dialysis patients. *Vaccine*. 2014 Nov;32(48):6521–6.
58. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The Use of Vaccines in Adult Patients With Renal Disease. *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec;46(6):997–1011.
59. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017 Aug 25;66(2):1–20.
60. Public Health England: Chapter 19: Influenza. In *The Green Book*. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19>
61. Mastalerz-Migas A, Steciwko A, Brydak LB. Immune Response to Influenza Vaccine in Hemodialysis Patients with Chronic Renal Failure. In: Pokorski M, editor. *Respiratory Regulation - The Molecular Approach* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cited 2024 Feb 20]. p. 285–90. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 756). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-4549-0_35
62. Lertdumrongluk P, Changsirikulchai S, Limkunakul C, Prachukthum P, Punpiput P, Bupphanharun R, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 influenza A (H1N1) vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine*. 2012 Feb;30(6):1108–14.
63. Ott U, Sauerbrei A, Lange J, Schäfler A, Walther M, Wolf G, et al. Serological response to influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) and seasonal influenza vaccine 2009/2010 in renal transplant recipients and in hemodialysis patients. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2012 Aug;201(3):297–302.
64. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Methodological quality of systematic reviews on influenza vaccination. *Vaccine*. 2014 Mar;32(15):1678–84.
65. Mitra S, Stein GE, Bhupalam S, Havlichek DH. Immunogenicity of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Patients 50 Years and Older with End-Stage Renal Disease and on Dialysis. Edwards KM, editor. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Nov;23(11):884–7.
66. Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lessan-Pezeshki M, Pourmand G, Mohagheghi MA, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw*. 2009 Jun;20(2):69–74.
67. Knuf M, Vetter V, Celzo F, Ramakrishnan G, Van Der Meeren O, Jacquet JM. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; *BoostrixTM* IPV). *Hum Vaccin*. 2010 Jul;6(7):554–61.
68. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Mar 2;5(4):536–44.

69. Brian DA, Baric RS. Coronavirus Genome Structure and Replication. In: Enjuanes L, editor. *Coronavirus Replication and Reverse Genetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [cited 2023 Nov 25]. p. 1–30. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 287). Available from: https://link.springer.com/10.1007/3-540-26765-4_1
70. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239.
71. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---51>
72. COVID-19 epidemiological update – 22 December 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023>
73. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Available from: <https://www.batut.org.rs/index.php?content=2026>
74. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):667–73.
75. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2024 Feb 12]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/29670-a-comprehensive-literature-review-on-the-clinical-presentation-and-management-of-the-pandemic-coronavirus-disease-2019-covid-19>
76. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372.
77. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–74.
78. Van De Veerdonk FL, Netea MG, Van Deuren M, Van Der Meer JW, De Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife*. 2020 Apr 27;9:e57555.
79. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021 Jan 15;8:582932.
80. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020 Jul;163(1):3–11.
81. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;277(7):1885–97.
82. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic’s ‘happy hypoxia.’ *Science*. 2020 May;368(6490):455–6.

83. Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO. Covid-19 med stille hypoksemi. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 12]; Available from: <https://tidsskriftet.no/2020/04/kort-kasuistikk/covid-19-med-stille-hypoksemi>
84. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
85. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381–9.
86. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 May;14(3):247–50.
87. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648–55.
88. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1443–55.
89. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 May;31(5):1003–8.
90. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802.
91. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):843–51.
92. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28;8(1):1–7.
93. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219–27.
94. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jun;16(6):308–10.
95. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):209–18.
96. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829–38.
97. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1549.e3-1549.e7.
98. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683.
99. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19.

Cureus [Internet]. 2020 May 18 [cited 2024 Feb 12]; Available from:
<https://www.cureus.com/articles/32076-a-review-of-neurological-complications-of-covid-19>

100. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e438–40.
101. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020 Jun 25;58(7):1131–4.
102. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2283–5.
103. Rodríguez-Molinero A, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF, Robles MT, et al. Association between COVID-19 prognosis and disease presentation, comorbidities and chronic treatment of hospitalized patients. Tan W, editor. *PLOS ONE*. 2020 Oct 15;15(10):e0239571.
104. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, De Vriese AS, et al. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):385–96.
105. Andhika R, Huang I, Wijaya I. Severity of COVID -19 in END-STAGE kidney disease patients on chronic dialysis. *Ther Apher Dial*. 2021 Oct;25(5):706–9.
106. Bacharaki D, Karagiannis M, Sardeli A, Giannakopoulos P, Tziolos NR, Zoi V, et al. Clinical presentation and outcomes of chronic dialysis patients with COVID-19: A single center experience from Greece. *World J Nephrol*. 2022 Mar 25;11(2):58–72.
107. Creput C, Fumeron C, Toledano D, Diaconita M, Izzedine H. COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. *Kidney Med*. 2020 Nov;2(6):716-723.e1.
108. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;31(7):1409–15.
109. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1530–9.
110. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis*. 2021 May;77(5):748-756.e1.
111. Puchalska-Reglińska E, Dębska-Ślizień A, Biedunkiewicz B, Tylicki P, Polewska K, Jagodziński P, et al. Extremely high mortality in COVID-19 hemodialyzed patients in before anti-SARS-CoV-2 vaccination era. The first large database from Poland. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2021 Jun 9 [cited 2024 Feb 11]; Available from:
<https://www.mp.pl/paim/issue/article/16028>
112. Li P, Guan Y, Zhou S, Wang E, Sun P, Fei G, et al. Mortality and risk factors for COVID-19 in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2022

Jul;105(3):003685042211108.

113. Hannah R; Mathieu E, Rodés-Guirao L, Cameron A, Giattino C, Ortiz-Ospina E, Hasell J, Macdonald B, Beltekian D, Dattani S, Roser Max. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
114. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccines Immunother.* 2023 Jan 2;19(1):2191577.
115. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
116. Basta NE, Moodie EMM. on behalf of the VIPER (Vaccines, infectious disease prevention, and epidemiology research) Group COVID-19 vaccine development and approvals tracker team. COVID-19 vaccine development and approvals tracker. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/our-team/>
117. Food and Drug Administration. COVID-19 Vaccines for 2023-2024. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines-2023-2024>
118. Jahn M, Korth J, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Tyczynski B, et al. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines.* 2021 Apr 8;9(4):360.
119. Miyazaki R, Miyagi K, Yoshida M, Suzuki Y. Humoral response after BNT162b2 vaccine in Japanese hemodialysis patients. *Ren Replace Ther.* 2023 Feb 20;9(1):13.
120. El-Hameed AA, Ahmed MF, Ehmemeed AOA, Mokhtar A, Abdelhamid WAR. Assessment of humoral immune response to different COVID-19 vaccines in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Braz J Nephrol.* 2023 Dec;45(4):417–23.
121. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
122. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
123. Hayek S, Ben-shlomo Y, Dagan N, Reis BY, Barda N, Kepten E, et al. Effectiveness of REGEN-COV antibody combination in preventing severe COVID-19 outcomes. *Nat Commun.* 2022 Aug 2;13(1):4480.
124. FDA Approves First COVID-19 Vaccine. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>
125. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Germany, Fortner A, Schumacher D, Department of Anesthesiology, University Hospital RWTH Aachen, Germany. First COVID-19 Vaccines Receiving the US FDA and EMA Emergency Use Authorization. *Discoveries.* 2021 Mar 5;9(1):e122.

126. Ionita C, Marcelli D, Nita C, Anton C, Berca S, Vacar S, et al. Comparison of antibody response to two different mRNA Covid-19 vaccines in patients on hemodialysis. *J Nephrol.* 2022 Jan;35(1):143–51.
127. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Puchalska-Reglińska E, Gellert R, Burnier M, Wolf J, et al. COVID-19 vaccination reduces mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Front Med.* 2022 Sep 8;9:937167.
128. Iseki K, Tozawa M, Takishita S. Effect of the duration of dialysis on survival in a cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Apr 1;18(4):782–7.
129. Sumida K, Yamagata K, Iseki K, Tsubakihara Y. Different impact of hemodialysis vintage on cause-specific mortality in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Dec 13;gfv402.
130. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020 Dec;24(1):198.
131. Tylicki L, Puchalska-Reglińska E, Tylicki P, Och A, Polewska K, Biedunkiewicz B, et al. Predictors of Mortality in Hemodialyzed Patients after SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med.* 2022 Jan 6;11(2):285.
132. Brkovic V, Nikolic G, Baralic M, Kravljaca M, Milinkovic M, Pavlovic J, et al. A Study on Mortality Predictors in Hemodialysis Patients Infected with COVID-19: Impact of Vaccination Status. *Vaccines.* 2023 Dec 19;12(1):2.
133. Del Vecchio L, Balafa O, Dounousi E, Ekart R, Fernandez BF, Mark PB, et al. COVID-19 and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Jan 31;39(2):177–89.
134. Agarwal G, Hajra A, Chakraborty S, Patel N, Biswas S, Adler MK, et al. Predictors and mortality risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2022 Jan;16:175394472211050.
135. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020 May;7(5):e362–3.
136. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Nov 1;35(11):1973–83.
137. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW, et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Jun;61(6):2240–9.
138. Sam R, Rankin L, Ulasi I, Frantzen L, Nitsch D, Henner D, et al. Vaccination for Patients Receiving Dialysis. *Kidney Med.* 2023 Dec;100775.
139. Stumpf J, Schwöbel J, Lindner T, Anders L, Siepmann T, Karger C, et al. Risk of strong

- antibody decline in dialysis and transplant patients after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: Six months data from the observational Dia-Vacc study. *Lancet Reg Health - Eur.* 2022 Jun;17:100371.
140. Hsu CM, Weiner DE, Manley HJ, Aweh GN, Ladik V, Frament J, et al. Seroreponse to SARS-CoV-2 Vaccines among Maintenance Dialysis Patients over 6 Months. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Mar;17(3):403–13.
 141. Ma BM, Tam AR, Chan KW, Ma MKM, Hung IFN, Yap DYH, et al. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines in Patients Receiving Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2022 Mar 9;9:827859.
 142. Van Praet J, Reynders M, De Bacquer D, Viaene L, Schoutteten MK, Caluwé R, et al. Predictors and Dynamics of the Humoral and Cellular Immune Response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Hemodialysis Patients: A Multicenter Observational Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Dec;32(12):3208–20.
 143. Kho MML, Reinders MEJ, Baan CC, Van Baarle D, Bemelman FJ, Diavatopoulos DA, et al. The RECOVAC IR study: the immune response and safety of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine in patients with chronic kidney disease, on dialysis or living with a kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Aug 27;36(9):1761–4.
 144. Bassi J, Giannini O, Silacci-Fregni C, Pertusini L, Hitz P, Terrot T, et al. Poor neutralization and rapid decay of antibodies to SARS-CoV-2 variants in vaccinated dialysis patients. Ito E, editor. *PLOS ONE.* 2022 Feb 10;17(2):e0263328.
 145. Clavero R, Parra-Lucare A, Méndez-Valdés G, Villa E, Bravo K, Mondaca E, et al. Humoral Immune Response of BNT162b2 and CoronaVac Vaccinations in Hemodialysis Patients: A Multicenter Prospective Cohort. *Vaccines.* 2022 Sep 16;10(9):1542.
 146. Becker M, Cossmann A, Lürken K, Junker D, Gruber J, Juengling J, et al. Longitudinal cellular and humoral immune responses after triple BNT162b2 and fourth full-dose mRNA-1273 vaccination in haemodialysis patients. *Front Immunol.* 2022 Oct 6;13:1004045.
 147. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera MDM, Marcos MÁ, Egri N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2021 Oct;78(4):571–81.
 148. Sanhueza ME, San Martín P, Brantes L, Caro S, Carrasco G, Machuca E. Efficacy of vaccination against the SARS-CoV-2 virus in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Hum Vaccines Immunother.* 2023 Jan 2;19(1):2173904.
 149. Ashby DR, Caplin B, Corbett RW, Asgari E, Kumar N, Sarnowski A, et al. Severity of COVID-19 after Vaccination among Hemodialysis Patients: An Observational Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Jun;17(6):843–50.
 150. Sibbel S, McKeon K, Luo J, Wendt K, Walker AG, Kelley T, et al. Real-World Effectiveness and Immunogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jan;33(1):49–57.
 151. Manley HJ, Li NC, Aweh GN, Hsu CM, Weiner DE, Miskulin D, et al. SARS-CoV-2 Vaccine

- Effectiveness and Breakthrough Infections Among Patients Receiving Maintenance Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2023 Apr;81(4):406–15.
152. Salerno S, Messina JM, Gremel GW, Dahlerus C, Hirth RA, Han P, et al. COVID-19 Risk Factors and Mortality Outcomes Among Medicare Patients Receiving Long-term Dialysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 17;4(11):e2135379.
153. Mosconi G, Fantini M, Righini M, Flachi M, Semprini S, Hu L, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients: Epidemiological Analysis and Evaluation of the Clinical Progress. *J Clin Med.* 2022 Aug 12;11(16):4723.
154. Yang X, Zhang H, Bao W, Fu S, Jin H. Immunogenicity Rates after SARS-CoV-2 Three-Dose Vaccination in Patients under Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines.* 2022 Dec 2;10(12):2070.
155. Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021 Jan 1;43(1):1394–407.
156. Tang H, Tu C, Xiong F, Sun X, Tian J, Dong J, et al. Risk factors for the mortality of hemodialysis patients with COVID-19: A multicenter study from the overall hemodialysis population in Wuhan. *Semin Dial.* 2022 Jan;35(1):71–80.
157. Vergara A, Molina-Van Den Bosch M, Toapanta N, Villegas A, Sánchez-Cámara L, Sequera P, et al. The Impact of Age on Mortality in Chronic Haemodialysis Population with COVID-19. *J Clin Med.* 2021 Jul 7;10(14):3022.
158. Baptiste CS, Adegbulugbe E, Shankaranarayanan D, Izzi Z, Patel S, Nakity R, et al. Prevalence and predictors of outcomes among ESRD patients with COVID-19. *BMC Nephrol.* 2023 Mar 22;24(1):67.
159. Rista E, Dervishi D, Cadri V, Akshija I, Saliak K, Bino S, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients with COVID-19: A single-center experience. *J Infect Dev Ctries.* 2023 Apr 30;17(04):454–60.
160. Nabavka vakcina u Republici Srbiji. Available from: <http://paris.mfa.gov.rs/lat/newstext.php?subaction=showfull&id=1621590844&ucat=118&template=HeadlinesLat&>
161. Higdon MM, Wahl B, Jones CB, Rosen JG, Truelove SA, Baidya A, et al. A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Efficacy and Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jun 1;9(6):ofac138.
162. Barouch DH. Covid-19 Vaccines — Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):1011–20.
163. Brunelli SM, Sibbel S, Karpinski S, Marlowe G, Walker AG, Giullian J, et al. Comparative Effectiveness of mRNA-based BNT162b2 Vaccine versus Adenovirus Vector-Based Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19 among Dialysis Patients. *J Am Soc*

Nephrol. 2022 Apr;33(4):688–97.

164. Torres R, Toro L, Sanhueza ME, Lorca E, Ortiz M, Pefaur J, et al. Clinical Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2022 Oct;7(10):2176–85.

Publikovani radovi iz teze:

1. Brkovic V, Nikolic G, Baralic M, Kravljaca M, Milinkovic M, Pavlovic J, Lausevic M, Radovic M. A Study on Mortality Predictors in Hemodialysis Patients Infected with COVID-19: Impact of Vaccination Status. *Vaccines (Basel)*. 2023 Dec 19;12(1):2. doi: 10.3390/vaccines12010002.
2. Voin Brković, Milan Radović. Specifičnost KOVID-19 kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama. *Medicinski podmladak*, Vol 76, Br 2 (2025), VOI 10,5937/mp76-49070.

Biografija autora:

Voin Brković, rođen 13.2.1978. godine u Boru, osnovnu školu i gimnaziju završio je u Negotinu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2005. godine sa prosečnom ocenom 9,31. Od 2012. godine je zaposlen u Klinici za nefrologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Specijalistički akademski rad iz kardiologije je odbranio 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, 2014. godine je položio specijalistički ispit iz Interne medicine sa odličnim uspehom, a užu specijalizaciju iz nefrologije je završio 2018. godine. U zvanje kliničkog asistenta na predmetu Interna medicina – nefrologija, Medicinskog fakultetu Univerziteta u Beogradu je izabran 2015. godine.

Autor je i koautor više od 90 publikacija koje su publikovane ili prezentovane na stručnim sastancima u Srbiji i inostranstvu od kojih je 24 rada indeksirano na JCR listi, *h*-indeks 9, citiranih više od 230 puta. Koautor je više poglavlja u udžbenicima Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Воин Брковић

Број индекса НФ 2017/5186

Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

Утицај вакцинације против SARS-CoV-2 вируса на клиничке догађаје код болесника на хроничном програм лечења хемодијализама оболелих од ковид-19

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 9.4.2024.год



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Воин Брковић

Број индекса НФ 2017/5186

Студијски програм Нефрологија

Наслов рада: Утицај вакцинације против SARS-CoV-2 вируса на клиничке догађаје код болесника на хроничном програм лечења хемодијализама оболелих од ковид-19

Ментор Проф. др Милан Радовић


Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 9.4.2024.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај вакцинације против SARS-CoV-2 вируса на клиничке догађаје код болесника на хроничном програм лечења хемодијализама оболелих од ковид-19

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 9.4.2024.

