

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Boris S. Jegorović

**PROCENA ZNAČAJA SERUMSKOG
AMILOIDA A I DRUGIH REAKTANATA AKUTNE
FAZE KOD SARS-CoV-2 INFEKCIJE NA TEŽINU
KLINIČKE SLIKE, HOSPITALIZACIJU I SMRTNI
ISHOD**

Doktorska disertacija

Beograd, 2023.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Boris S. Jegorović

**SIGNIFICANCE ASSESSMENT OF SERUM
AMYLOID A AND OTHER ACUTE PHASE
REACTANTS DURING SARS-CoV-2 INFECTION
FOR SEVERITY OF THE CLINICAL
PRESENTATION, HOSPITALIZATION, AND
DEATH**

Doctoral thesis

Belgrade, 2023.

MENTORI I ČLANOVI KOMISIJE

Mentori:

- **Prof. dr Sandra Šipetić Grujić**
Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- **Prof. dr Svetlana Ignjatović**
Redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

Komisija:

- **Prof. dr Jadranka Maksimović**
Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- **Prof. dr Goran Stevanović**
Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- **Prof. dr Mirjana Bećarević**
Redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mojim mentorima, **profesorkama Sandri Šipetić Grujičić** i **Svetlani Ignjatović** na nesebičnoj pomoći koju su mi pružile tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se **asistentkinji Aleksandri Nikolić** na pomoći oko statističke obrade podataka.

Zahvaljujem se **kolegama sa Klinike za infektivne i tropske bolesti „Prof. dr Kosta Todorović“** koji su i pored mnogo posla za vreme epidemije COVID-19 bolesti, našli vreme da mi pomognu i regrutuju pacijente za studiju iz koje je proistekla ova doktorska disertacija.

Zahvaljujem se **osoblju biohemijske laboratorije Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije** i **osoblju biohemijske laboratorije Vojnomedicinske akademije** na pomoći oko određivanja laboratorijskih parametara bez kojih ova doktorska disertacija ne bi mogla biti realizovana.

Zahvaljujem se **doktorki Svetlani Miltenović** i njenim saradnicima iz Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd koji su mi izašli u susret i ustupili podatke iz registra njihove ustanove.

Zahvaljujem se **profesoru Miloradu Pavloviću**, mom velikom učitelju još od studentskih dana, na svemu što sam od njega naučio i koji mi je svojim primerom pokazao put u svetu medicine i infektologije.

Zahvaljujem se svojoj porodici na razumevanju, ogromnoj podršci, strpljenju i ljubavi.

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

1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, prof. dr Svetlana Ignjatović;
2. Formalnoj analizi: doc. dr Neda Milinković, Marija Sarić Matutinović, klin. assist. Aleksandra Nikolić;
3. Istraživanju: doc. dr Neda Miliniković, dr Marija Sarić Matutinović;
4. Metodologiji: prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, prof. dr Svetlana Ignjatović;
5. Superviziji: prof. dr Svetlana Ignjatović, prof. dr Sandra Šipetić Grujičić;
6. Pisanju – originalni nacrt: doc. dr Neda Miliniković;
7. Pisanju – recenzija i uređivanje: prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, prof. dr Svetlana Ignjatović, doc. dr Neda Miliniković

Istraživanje iz kog je proistekla ova doktorska disertacija je podržano sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekti broj 175042, 175036 i 200110).



*„Čovek je nestao, njegovo telo je prah,
Ali ga spisi čine da bude zapamćen, kroz usta onog ko ih čita.“*

*„Besmrtnost pisara“
Papyrus BM 10684
XII vek p.n.e*

PROCENA ZNAČAJA SERUMSKOG AMILOIDA A I DRUGIH REAKTANATA AKUTNE FAZE KOD SARS-CoV-2 INFEKCIJE NA TEŽINU KLINIČKE SLIKE, HOSPITALIZACIJU I SMRTNI ISHOD

SAŽETAK

Uvod: Krajem decembra 2019. godine u Kini je otkriven novi koronavirus, nazvan teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (eng. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* [SARS-CoV-2]), za koji je pokazano da je uzrok slučajeva pneumonije nepoznate etiologije koji su se javili početkom istog meseca. Ova nova bolest je nazvana Koronavirusna bolest 2019 (eng. *Coronavirus Disease 2019* [COVID-19]). Tri meseca kasnije je postala globalni problem kada je Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju ove bolesti. Bolest može imati različite kliničke manifestacije, a može dovesti i do nastanka različitih komplikacija i smrtnog ishoda. Uvidevši da je COVID-19 nepredvidiv, postalo je od suštinskog značaja otkriti pouzdane kliničko-laboratorijske markere za svakodnevnu upotrebu radi procene težine bolesti i potencijalno nepovoljnih ishoda. Cilj ovog istraživanja je procena značaja određivanja serumskog amiloida A (SAA), drugih reaktanata akutne faze (RAF) i ostalih inflamatornih parametara kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, kao i identifikacija povezanosti između ovih laboratorijskih markera sa jedne strane, i težine i ishoda bolesti sa druge.

Materijal i metode: Ovom prospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeni su pacijenti koji su u periodu od avgusta do novembra 2020. godine pregledani u Prijemnoj ambulanti Klinike za infektivne i tropske bolesti „Prof. dr Kosta Todorović“ u Beogradu i kod kojih je dokazan COVID-19. Na osnovu kliničkih kriterijuma sastavljenih od strane Svetske zdravstvene organizacije pacijenti su bili klasifikovani prema težini bolesti na ispitanike sa blagom, umereno teškom i teškom bolešću. Od ispitanika su prikupljeni demografski podaci, podaci o komorbiditetima, simptomima i znacima SARS-CoV-2 infekcije. Kod svakog ispitanika je urađen fizikalni pregled sa merenjem vitalnih parametara i radiografija pluća, na osnovu kojih su pacijenti svrstavani u različite grupe težine bolesti (blagi, srednje teški i teški oblik bolesti) prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije. U uzorcima periferne krvi merene su vrednosti SAA, C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 (IL-6), prokalcitonina (PCT), feritina, fibrinogena, D-dimera, albumina, transferina i gvožđa, kao i drugih inflamatornih parametara. Medijane vrednosti RAF i drugih inflamatornih parametara su poređene između ispitanika sa različitom težinom bolesti, hospitalizovanih i nehospitalizovanih, kao i između preživelih i umrlih. Korišćena je *Receiver operator characteristic* (ROC) kriva i *Area-under-curve* (AUC) za analizu klasifikacionih karakteristika pojedinačnih RAF za težinu bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod, dok su univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom identifikovani nezavisni prediktori teške i srednje teške bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda.

Rezultati: Kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti, kao i hospitalizovanih i umrlih bili su prisutni značajno viši nivoi SAA, CRP, IL-6, PCT i značajno niži nivoi transferina, albumina i gvožđa. Kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti i hospitalizovanih su takođe primćene značajno više vrednosti nivoa feritina, fibrinogena, brzine sedimentacije eritrocita, neutrofila, kao i niže vrednosti limfocita i eozinofila. ROC analizom, a na osnovu AUC, nivoi SAA su pokazali zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike u odnosu na težinu bolesti (0,794) i smrtni ishod (0,732), a za hospitalizaciju dobre klasifikacione karakteristike (0,853). Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da je uzrast značajan nezavistan prediktor srednje teškog i teškog oblika COVID-19, hospitalizacije i smrtnog ishoda, kako među svim ispitanicima, tako i po polu. Kod svih ispitanika vrednost SAA je identifikovana kao značajan nezavistan prediktor srednje teškog i teškog oblika COVID-19 i hospitalizacije, a kod osoba muškog i ženskog pola samo za teški oblik COVID-19 i hospitalizaciju. Za smrtni ishod, značajni nezavisni prediktori su uzrast, nivo albumina i broj trombocita.

Zaključak: Određivanje nivoa SAA, drugih RAF i ostalih inflamatornih parametara kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom može biti od velikog značaja za procenu težine i prognoze COVID-19.

Ključne reči: serumski amiloid A, reaktanti akutne faze, teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2, SARS-CoV-2, koronavirusna bolest 2019, COVID-19, ambulantni pacijenti, težina bolesti, smrtni ishodi

Naučna oblast: Medicina.

Uža naučna oblast: Epidemiologija.

UDK broj:

SIGNIFICANCE ASSESSMENT OF SERUM AMYLOID A AND OTHER ACUTE PHASE REACTANTS DURING SARS-COV-2 INFECTION FOR SEVERITY OF THE CLINICAL PRESENTATION, HOSPITALIZATION, AND DEATH

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, a new coronavirus was discovered in China. Named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), it was found that this virus is the cause of cases of pneumonia of previously unknown etiology that had occurred at the beginning of the same month. The disease was named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Three months later, COVID-19 became a global problem when the World Health Organization declared a pandemic. The disease can have various clinical manifestations and can also lead to the development of different complications and death. Recognizing that COVID-19 is unpredictable, it has become essential to identify reliable clinical and laboratory markers in everyday practice for disease severity assessment and for the detection of potentially unfavorable outcomes. This study aims to evaluate the significance of determining serum amyloid A (SAA), other acute phase reactants (APRs), and other inflammatory parameters in ambulatory care patients with SARS-CoV-2 infection, as well as to identify the correlation between these laboratory markers on the one hand, and disease severity and outcome on the other.

Material and methods: This prospective cohort study included patients examined at the Outpatient department of the Clinic for Infectious and Tropical Diseases "Prof. Dr. Kosta Todorović" in Belgrade between August and November 2020 and diagnosed with COVID-19. Based on clinical criteria developed by the World Health Organization, patients were classified according to the severity of the disease into those with mild, moderate, and severe disease. Demographic data, comorbidities, symptoms, and signs of SARS-CoV-2 infection were collected from the patients. Physical examination with measurement of vital signs and chest X-ray were performed in every patient. Based on these findings and World Health Organization criteria, patients were classified into disease severity groups (mild, moderate, and severe disease). Peripheral blood samples were taken to measure levels of serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), ferritin, fibrinogen, D-dimer, albumin, transferrin, iron, and other inflammatory parameters. The median values of acute-phase reactants (APRs) and other inflammatory parameters were compared between patients with different disease severity, hospitalized and non-hospitalized patients, and survivors and non-survivors. Receiver operator characteristic (ROC) curves and Area-under-curve (AUC) were used to analyze the classification characteristics of individual APRs for disease severity, hospitalization, and death. In contrast, univariate and multivariate logistic regression analysis was used to identify independent predictors of severe and moderately severe disease, hospitalization, and death.

Results: In patients with severe disease, hospitalized patients, and non-survivors, significantly higher levels of SAA, CRP, IL-6, PCT, and significantly lower levels of transferrin, albumin, and iron were present. Patients with severe disease and who were hospitalized also had significantly higher levels of ferritin, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, neutrophils, and lower levels of lymphocytes and eosinophils. ROC analysis, based on AUC, showed that SAA levels demonstrated satisfactory classification characteristics for disease severity (0.794) and mortality (0.732) and good classification characteristics for hospitalization (0.853). Multivariate logistic regression analysis showed that age was a significant independent predictor of moderate and severe COVID-19, hospitalization, and death among all patients but also in gender-specific groups. In all participants, SAA levels were identified as a significant independent predictor of moderate and severe COVID-19 and hospitalization, and for males and females, only for severe COVID-19 and hospitalization. For mortality, significant independent predictors were age, albumin levels, and platelet count.

Conclusion: Determination of the levels of SAA, other APRs, and inflammatory parameters in ambulatory care patients can be of great significance for assessing the severity and prognosis of COVID-19.

Key words: serum amyloid A, acute-phase reactants, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2, Coronavirus disease 2019, COVID-19, ambulatory care patients, illness severity, fatal outcomes

Scientific field: Medicine.

Scientific subfield: Epidemiology.

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Istorijat	2
1.2. Opšte informacije o SARS-CoV-2.....	2
1.3. Transmisija SARS-CoV-2.....	3
1.4. Patogeneza SARS-CoV-2 infekcije	4
1.5. Kliničke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije	5
1.6. Dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije	7
1.7. Faktori rizika za težak oblik SARS-CoV-2 infekcije i smrtni ishod	7
1.8. Reaktanti akutne faze i drugi inflamatorni parametri – karakteristike i klinički značaj	8
1.8.1. Opšti podaci o reaktantima akutne faze	8
1.8.2. Serumski amiloid A.....	9
1.8.3. Ostali reaktanti akutne faze i inflamatorni parametri	11
1.9. Reaktanti akutne faze i drugi inflamatorni parametri tokom SARS-CoV-2 infekcije	15
2. CILJEVI	17
3. MATERIJAL I METODE	18
3.1. Dizajn studije	18
3.2. Odabir ispitanika	18
3.2.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju	18
3.2.2. Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz studije	18
3.3. Postavljanje dijagnoze SARS-CoV-2 infekcije	18
3.4. Prikupljanje podataka.....	18
3.4.1. Lična anamneza	18
3.4.2. Anamneza sadašnje bolesti	19
3.5. Fizikalni pregled	19
3.6. Radiografija pluća	19
3.7. Klasifikacija težine bolesti	19
3.8. Uzrokovanje krvi za laboratorijske analize	20
3.9. Određivanje hematoloških i biohemijskih parametara	20
3.10. Prikupljanje podataka o smrtnim ishodima	23
3.11. Statistička analiza.....	23
3.11.1. Softverski paket	23
3.11.2. Deskriptivna statistika.....	23
3.11.3. Analiza proporcije	23
3.11.4. Analiza distribucije podataka i homogenosti varijansi	23
3.11.5. Analiza kategorijalnih podataka.....	23
3.11.6. Analiza numeričkih podataka.....	23
3.11.7. Analiza vrednosti laboratorijskih parametara sa polno- i uzrasno-zavisnim referentnim vrednostima.....	24
3.11.8. Poređenje nefelometrijske i ELISA metode za određivanje SAA	24
3.11.9. Računanje odnosa između SAA i drugih inflamatornih parametara.....	24
3.11.10. Određivanje optimalnih graničnih vrednosti reaktanata akutne faze.....	24
3.11.11. Odabir varijabli za univarijantnu i multivarijantnu logističku regresionu analizu	25

3.11.12. Interpretacija <i>p</i> -vrednosti	25
4. REZULTATI.....	26
4.1. Demografski profil pacijenata	26
4.2. Komorbiditeti	26
4.3. Karakteristike osoba sa SARS-CoV-2 infekcijom	27
4.3.1. Trajanje COVID-19 bolesti pre pregleda.....	27
4.3.2. Simptomi COVID-19 bolesti.....	27
4.4. Upotreba suplemenata i antibiotika	28
4.4.1. Upotreba suplemenata	28
4.4.2. Upotreba antibiotika	28
4.5. Fizikalni nalaz	28
4.5.1. Vitalni znaci.....	28
4.5.2. Auskultatorni nalaz na plućima	29
4.6. Radiografski nalaz.....	29
4.7. Dijagnoza pneumonije	29
4.8. Laboratorijski parametri u odnosu na karakteristike ispitanika sa COVID-19 bolešću.....	30
4.9. Korelacija između SAA i različitih laboratorijskih parametara kod COVID-19 bolesti.....	36
4.10. Karakteristike elektroforeze proteina seruma kod COVID-19 bolesti	37
4.11. Karakteristike COVID-19 u odnosu na težinu bolesti	38
4.11.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na težinu bolesti.....	38
4.11.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na težinu bolesti.....	43
4.11.3. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (srednje težak oblik COVID-19)....	47
4.11.4. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (težak oblik COVID-19).....	50
4.11.5. Elektroforeza proteina seruma kod COVID-19 u odnosu na težinu bolesti	53
4.12. Karakteristike COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju	54
4.12.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju	54
4.12.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju	58
4.12.3. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (hospitalizacija)	62
4.12.4. Elektroforeze proteina seruma kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju	65
4.13. Karakteristike COVID-19 u odnosu na smrtni ishod	66
4.13.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod.....	66
4.13.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod.....	70
4.13.3. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (smrtni ishod)	73
4.13.4. Elektroforeza proteina seruma kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod	74
4.14. Optimalne granične vrednosti SAA za težak oblik COVID-19 bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod	75
4.15. Odnosi SAA i drugih laboratorijskih parametara	76
4.16. Poređenje nefelometrijske i ELISA metode određivanja serumskog amiloida A	77
5. DISKUSIJA	78
6. ZAKLJUČCI	95
7. LITERATURA.....	96

1. UVOD

Virusi (lat. *vīrus* - otrov, sluz, toksin) su mali infektivni agensi koji mogu inficirati sve druge oblike života, od jednoćelijskih organizama, preko biljaka i životinja do čoveka, i kao takvi mogu izazvati širok spektar bolesti. Virusni se smatraju najmanjim poznatim oblicima života, mada ih naučnici ne smatraju živima jer im nedostaju mnoge karakteristike koje su povezane sa živim organizmima, kao što je sposobnost obavljanja sopstvenog metabolizma ili razmnožavanja. Osnovnu građu virusa čini genetski materijal (deoksiribonukleinska [DNK] ili ribonukleinska kiselina [RNK]) obavijen proteinskim omotačem koji se naziva kapsid, dok neki složeniji virusi poseduju spoljašnji omotač sačinjen od lipida. Poreklo ovog omotača je ćelijska membrana ćelije koju virus inficira, a koju dobija pri izlasku iz ćelije. Virusni se mogu samo replikovati (umnožavati) unutar ćelija domaćina uzurpiranjem ćelijskih metaboličkih procesa za svoje potrebe. Uprkos svojoj maloj veličini i neživom statusu, virusi su imali dubok uticaj na ljudsko zdravlje i tok istorije. Otkrivanje virusa počelo je krajem 19. veka, kada su naučnici prvi put počeli da proučavaju uzroke zaraznih bolesti. Ruski biolog Dmitrij Josifovič Ivanovski je 1892. godine otkrio novi infektivni agens kao uzrok mozaične bolesti duvana nakon što je primetio da tečnost dobijena od obolelih biljaka koja je proceđena kroz tzv. Paster-Čamberlandov filter (*Pasteur-Chamberland*), zadržava infektivna svojstva. Kako se prethodno pomenuti filter koristio za odstranjivanje bakterija i drugih mikroorganizama iz tečnog medijuma, Dimitrij je došao do zaključka da se radi o mnogo sitnijem infektivnom agensu što je iste godine objavio u časopisu *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten* (1). Godine 1898. holandski mikrobiolog Martinus Vilem Beijerink je potvrdio otkriće Dimitrija Ivanovskog da izazivač mozaične bolesti duvana nije bakterija, već nešto značajno manje veličine. Beijerink je taj agens nazvao *contagium vivum fluidum* ("živa tečna zaraza"), dok je naziv "virus" je kasnije usvojen kao naziv za ove infektivne agense. Poređenja radi, virusi su od 100 do 1000 puta manji od bakterija. Početkom 20. veka, naučnici su počeli da prave značajne korake u razumevanju prirode virusa i načina na koji izazivaju bolesti. Za humanu medicinu se jedno od prvih značajnih otkrića iz oblasti virusologije desilo 1900. godine kada je američki vojni lekar Valter Rid sa svojim kolegama otkrio da su komarci vrste *Aedes aegypti* primarni vektori žute groznice, kao i da je ova bolest uzrokovana filtrabilnim agensom koji se nalazio u krvi zaraženih pacijenata (2). Tokom 1930-ih, američki virusolog Tomas Rivers otkrio je da se virusi mogu uzgajati u laboratoriji korišćenjem ćelijskih linija dobijenih od životinja, što je u daljem toku otvorilo put daljem istraživanju virusa, kao i razvoju vakcina protiv virusnih infekcija. Sredinom 20. veka razvijen je elektronski mikroskop i naučnici su tada po prvi put mogli da vide viruse u mnogo većoj rezoluciji nego što je to ranije bilo moguće uz pomoć svetlosnog mikroskopa. To je dovelo do otkrića mnogih novih virusa, uključujući virus humane imunodeficijencije (HIV) koji izaziva sindrom stečene imunodeficijencije (eng. *acquired immunodeficiency syndrome*, [AIDS]), koji je otkriven 1983. godine. Sa pojavom modernih tehnika molekularne biologije, naučnicima je otvoren put za proučavanje genetike virusa do najsitnijih detalja, što je dovelo do razvoja novih terapijskih opcija, kao i vakcina protiv virusnih infekcija. Danas virusi i dalje predstavljaju pretnju za javno zdravlje, jer se novi virusi poput virusa izazivača teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2), uzročnika koronavirusne bolesti 2019 [COVID-19] pojavljuju i mogu imati potencijal da se brzo prošire na ceo svet. Pojava novih virusa zahteva iznova istraživanje i proučavanje, što osobina samog virusa, tako i interakcija između virusa i ljudskog organizma, sa posebnim osvrtom na moguće komplikacije bolesti, terapijske mogućnosti i prognozu.

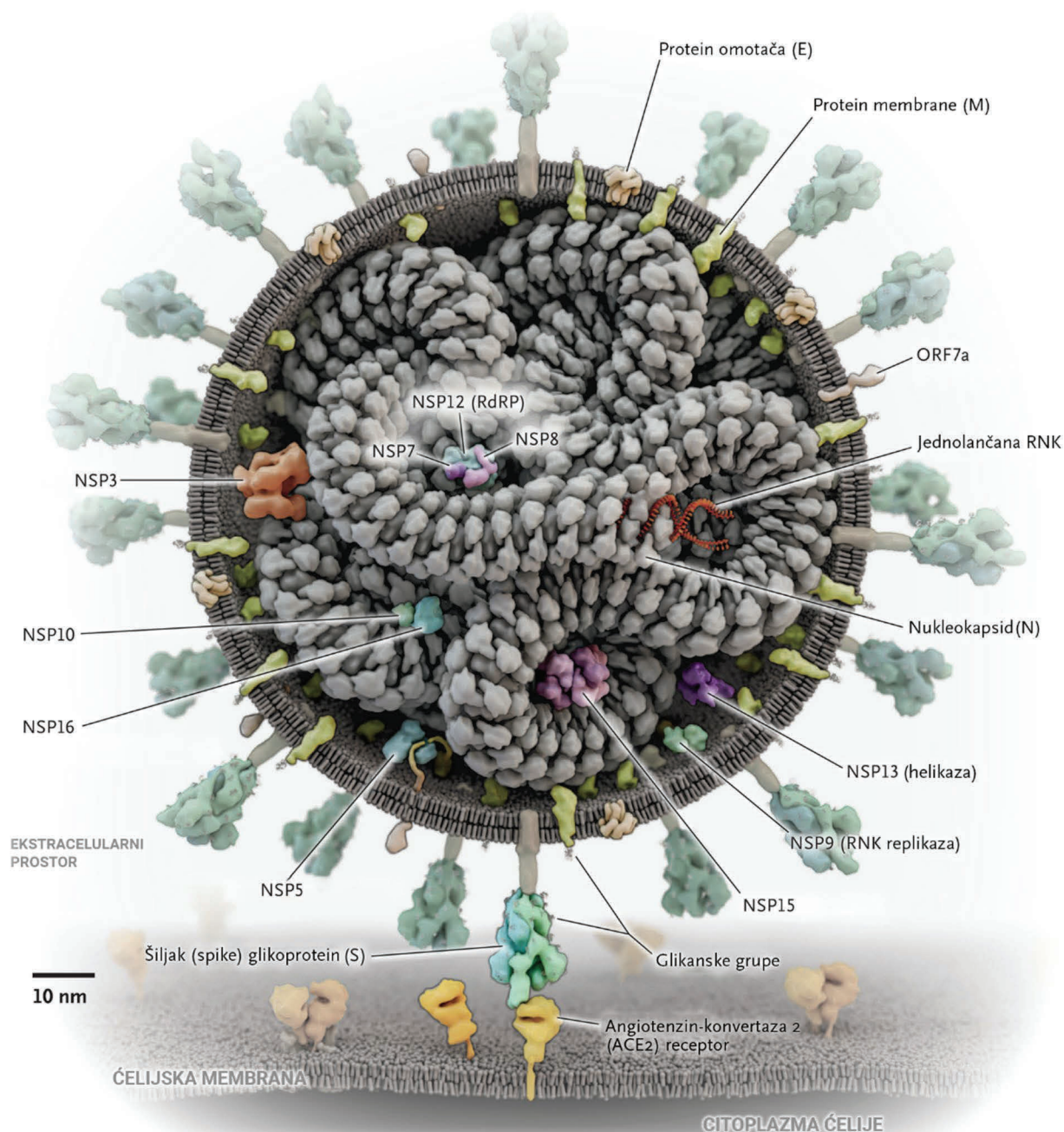
1.1. Istorijat

Pojava prvih slučajeva pneumonije nepoznatog uzroka detektovana je u drugoj polovini decembra 2019. godine u gradu Vuhan, u kineskoj provinciji Hubei, a poslednjeg dana istog meseca, kineske zdravstvene vlasti su obavestile Svetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) o pojavi 44 slučajeva ove nepoznate bolesti (1–3). Nedugo zatim, početkom januara 2020. godine, otkriven je novi, do tada nepoznati koronavirus, inicijalno nazvan 2019-*novel Coronavirus* (2019-nCoV) kao uzrok infekcije. Epidemiološkim istraživanjem je primećeno da su prve obolele osobe iz ove grupe pacijenata imale neku vrstu kontakta sa Huanan pijacom morskih plodova i životinjskih proizvoda koja se nalazi u centru Vuhana (2,4). Prvi slučaj infekcije izazvane novim koronavirusom van Kine detektovan je za manje od mesec dana od prvih slučajeva ove bolesti, na Tajlandu, a već do kraja januara 2020. su registrovani prvi slučajevi i u 19 drugih zemalja. Jedanaestog januara 2020. je zabeležen prvi smrtni slučaj izazvan novim koronavirusom, da bi do kraja istog meseca bilo već 213 smrtnih ishoda (5). S obzirom na brzo širenje virusa i prijave novih slučajeva u svim zemljama sveta, SZO je 11. marta 2020. godine proglasila pandemiju (6). Tokom sledećih meseci, nakon detaljnijeg istraživanja novog koronavirusa, ime je od strane Internacionalnog komiteta za taksonomiju virusa (eng. *International Committee on Taxonomy of Viruses* [ICTV]) promenjeno u *teški akutni respiratorni sindrom koronavirus-2* (eng. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*, skraćeno SARS-CoV-2) (7), a bolest je zvanično od strane SZO nazvana *koronavirusna bolest 2019* (eng. *Coronavirus Disease 2019*, skraćeno COVID-19) (8). U toku naredne tri godine, incifirano je preko 660 miliona ljudi sa preko 6,7 miliona smrtnih ishoda (9).

1.2. Opšte informacije o SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 pripada redu *Nidovirales*, podredu *Cornidoviridae*, familiji *Coronaviridae* i podfamiliji *Orthocoronavirinae* koja je podeljena na 4 roda i to: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, and *Deltacoronavirus* (10). SARS-CoV-2 je svrstan u rod *Betacoronavirus*, u koji takođe spadaju i drugi humani koronavirusi kao što su teški akutni respiratorni sindrom koronavirus (SARS-CoV) i srednje-istočni respiratorni sindrom koronavirus (MERS-CoV) (11). Filogenetski gledano, SARS-CoV-2 je u bliskom srodstvu sa drugim koronavirusima koji inficiraju slepe miševе, što govori u prilog toga da je SARS-CoV-2 najverovatnije inicijalno postojao kod ovih životinja, pre nego što je prešao na ljude, najverovatnije preko intermedijarnog domaćina (12). Genetska sličnost SARS-CoV-2 sa SARS-CoV je 79%, a sa MERS-CoV samo 50% (13). Genom SARS-CoV-2 čini jednolančana pozitivna RNK koja se sastoji od približno 30 kilobaza. SARS-CoV-2 ima sferični oblik zbog lipidnog omotača u koji su usađeni virusni proteini. Genom kodira četiri glavna proteina virusa, u koje spadaju šiljak protein (S – eng. *spike*), protein omotača (E – eng. *envelope*), protein membrane (M – eng. *membrane*) i protein nukleokapsida (N – eng. *nucleocapsid*) (14). Ostali proteini od značaja su nestrukturani proteini (NSP1-NSP16, ORF7a). S-protein je neophodan za vezivanje i ulazak virusa u ćelije domaćina. E i M proteini igraju ulogu u formiranju virusnih partikula i oslobađanju virusa iz ćelije, dok se N protein vezuje za virusnu RNK čime omogućava formiranje nukleokapsida, koji je od suštinskog značaja za replikaciju virusa. Nestrukturani proteini virusa (NSP) imaju različite uloge: NSP1 – degradacija ćelijske iRNK i inhibicija translacije, NSP2 – disrupcija progresija ćelijskog ciklusa, NSP3, NSP4 i NSP6 – formiranje vezikula sa duplom membranom (eng. *double-membrane vesicle*, DMV), NSP5 – glavna proteaza SARS-CoV-2; NSP7 – replikacioni kompleks, NSP8 – primaza; NSP9 – RNK vezujući protein; NSP10 – kofaktor za NSP14 i NSP16, NSP12 - RNK-zavisna RNK polimeraza; NSP13 - RNK helikaza/5' fosfataza, NSP14 - N7-metiltransferaza/3'-5' egzonukleaza; NSP15 – endonukleaza i NSP16–2'-O-metiltransferaza, dok funkcija NSP11 za sada nije jasna (15) (Slika 1). Ciklus replikacije SARS-CoV-2 čini nekoliko koraka koji uključuju vezivanje i ulazak virusa u ćeliju, replikaciju genetskog materijala, transkripciju i translaciju, formiranje i oslobađanje virusnih partikula iz ćelije. S-protein ima dve subjedinice, S1 i S2. S1 podjedinica se vezuje za angiotenzin-konvertujući enzim-2 (ACE2) receptor, dok S2 podjedinicu razgrađuje transmembranska serin proteaza-2 (TMPRSS2), čime se olakšava fuzija

virusa sa ćelijskom membranom (16). Nakon fuzije spoljašnjeg omotača virusa sa membranom ćelije, sledi oslobađanje virusnog genoma u citoplazmu. Tako oslobođen virusni genom (RNK) se zatim koristi kao šablon za replikaciju i transkripciju. Novosintetisana RNK se zatim uz pomoć ćelijske translacione mašinerije prevodi u virusne proteine, od kojih se strukturni udružuju i omogućavaju sklapanje novih viriona, dok nestrukturni učestvuju u procesu transkripcije i replikacije. Konačno, virioni se oslobađaju iz ćelije domaćina i navedeni ciklus virusa počinje ponovo (17).



Slika 1 | Šematski prikaz građe SARS-CoV-2 (reprodukovano i prilagođeno uz dozvolu iz članka Parks-a i saradnika [18], nosilac autorskih prava *Massachusetts Medical Society*).

1.3. Transmisija SARS-CoV-2

Transmisija SARS-CoV-2 sa inficirane na neinficiranu osobu se primarno događa kapljičnim putem (putem velikih respiratornih kapljica $\geq 5 \mu\text{m}$) i aerosolom $< 5 \mu\text{m}$) koji nastaju tokom

kijanja i kašljanja, kao i, mada u manjoj meri, tokom govora i disanja (19). Prenosenje drugim načinima kao što je npr. kontakt sa kontaminiranim površinama je manje čest, ali i dalje značajan. U studijama je pokazano da je za prenošenje preko vazduha potrebno da budu ispunjeni uslovi kao što su odgovarajuća ventilacija, ambijentalna temperatura i strujanje vazduha (20). Što se tiče prenošenja preko površina, eksperimentalnim istraživanjima je pokazano da je SARS-CoV-2 može da preživi na različitim površinama, različito dugo. Tako, npr. SARS-CoV-2 može da preživi na hirurškoj maski do 7 dana, dok je vreme preživljavanja značajno kraće kada je u pitanju pamučna odeća ili tkanina od poliestera gde ovo vreme iznosi manje od jednog dana. Osim vrste materijala, dužina opstanka na površinama takođe zavisi i od veličine inokuluma, u smislu da veća količina virusa na površinama duže ostaje vijabilna (21).

1.4. Patogeneza SARS-CoV-2 infekcije

Glavni receptor za vezivanje i ulaz SARS-CoV-2 u ćeliju, ACE2, je u najvećoj meri eksprimiran u tkivima respiratornog trakta i to prvenstveno na ćelijama respiratornog epitela (npr. tip 2 alveolarne ćelije, bronhijalne tranzitorne sekretorne epitelne ćelije), ali takođe i na ćelijama drugih tkiva, kao što su ćelije miokarda, endotelne ćelije, neuroni, ćelije proksimalnih tubula bubrega, različite epitelne ćelije digestivnog trakta, ćelije testisa i ovarijuma i druge (22), što može objasniti broje kliničke manifestacije i komplikacije SARS-CoV-2 infekcije. Nakon ulaska virusa u osetljive ćelije počinje proces replikacije, ali u prvim danima infekcije još uvek ne postoji aktivacija adaptivnog imunskog sistema. Nakon 2-14 dana, koliko može da traje inkubacija za ovu infekciju, dolazi do prepoznavanja celih virusnih partikula ili pak proteina virusa eksprimiranih na površini ćelija od strane ćelija urođenog imunskog sistema kao što su ćelije prirodne ubice (NK-ćelije) i makrofagi, i to u najvećoj meri pomoću Tolu-sličnih receptora (eng. *Toll-like receptors*, [TLR]). Pokazano je da E-protein SARS-CoV-2 aktivira TLR2 (23), dok S-protein biva prepoznat od strane TLR1, TLR4, TLR6, pri čemu ima najveći afinitet za TLR4 (24). Aktivacija ovih receptora pokreće intracelularnu signalnu kaskadu koja posledično dovodi do povećane produkcije interferona- γ (IFN- γ), faktora nekroze tumora- α (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) i 6 (IL-6), ali i drugih citokina (25). Ovi citokini imaju ulogu kako u aktivaciji drugih ćelija imunskog sistema, tako i sami po sebi mogu imati antivirusno dejstvo, što je svakako već dobro poznato kada su molekuli iz grupe interferona u pitanju (26). U daljem razvoju imunskog odgovora na SARS-CoV-2, glavnu ulogu imaju antigenprezentujuće ćelije (APC) koje prezentuju antigene virusa CD4+ T-limfocitima. CD4+ T-limfociti imaju značajnu ulogu u imunskom odgovoru protiv SARS-CoV-2, jer osim što aktiviraju citotoksične CD8+ T-limfocite, takođe utiču i na regulaciju njihove aktivnosti. Tome u prilog ide činjenica da su osobe kod kojih je broj CD4+ T-limfocita bio veći od broja CD8+ T-limfocita, imale blagu kliničku sliku, dok je klinička slika bila umerena kod osoba koje su imale veći procenat CD8+ T-limfocita (27). CD8+ T-limfociti direktno ubijaju ćelije inficirane SARS-CoV-2 čime ograničavaju replikaciju virusa i progresiju bolesti. U isto vreme sa aktivacijom CD8+ T-limfocita, dolazi do aktivacije i B-limfocita. B-limfociti bivaju aktivirani od strane APC i CD4+ T-limfocita, pri čemu nakon aktivacije dolazi do diferencijacije B-limfocita u plazma-ćelije i sinteze antigen-specifičnih antitela, i to istovremeno IgM, IgA i IgG klase, što se najčešće dešava u prve 2 nedelje bolesti (28). Sekretovana antitela deluju na nekoliko načina u imunskom odgovoru na SARS-CoV-2. Na prvom mestu, antitela neutrališu slobodan virus vezivanjem za S-protein čime sprečavaju vezivanje virusa za receptore osetljivih ćelija (29). Na drugom mestu, antitela se vezuju za S-protein eksprimiran na inficiranim ćelijama, što dovodi do aktivacije procesa antitelima-posredovane ćelijske citotoksičnosti uz pomoć NK-ćelija (30) i posledičnog ubijanja inficiranih ćelija. Svakako je važno napomenuti da su virus-specifična antitela produkovana od strane plazma-ćelija jedan od najvažnijih faktora u drugotrajnoj zaštiti domaćina od strane većine virusa, pa i od SARS-CoV-2, kako nakon infekcije, tako i nakon vakcinacije.

Od adekvatnosti, jačine i efikasnosti imunskog odgovora na prisustvo SARS-CoV-2 direktno zavise kliničke manifestacije bolesti. Poznato je da se tokom SARS-CoV-2 infekcije kod nekih osoba javlja limfopenija, čija je izraženost u direktnoj korelaciji sa težinom kliničke slike (31).

Limfopenija nastaje zbog istovremene deplecije i CD4+ i CD8+ T-limfocita, dok preostali limfociti mogu biti iscrpljeni, što posledično dovodi do neadekvatne kontrole infekcije (32). Produkcija antitela je takođe u korelaciji sa težinom kliničke slike pri čemu je primećeno da osobe sa težim formama bolesti imaju veće koncentracije antitela (33), ali je pokazano da i niski nivoi antitela takođe mogu korelirati sa težinom bolesti (34). Kod osoba sa težim oblicima bolesti, postoji disfunkcionalni imunski odgovor, sa izraženijom produkcijom brojnih citokina, čije su koncentracije značajno više u odnosu na one kod osoba koje imaju blaže oblike bolesti (35,36). Posledica preterane aktivacije imunskog sistema i njegove disfunkcije može biti nastanak tzv. citokinske oluje koja dovodi do oštećenja različitih organa, što u najtežim slučajevima može dovesti do smrtnog ishoda (37).

Treba imati u vidu da pored imunskog odgovora na prisustvo SARS-CoV-2, ulogu u kliničkim manifestacijama svakako ima i sposobnost SARS-CoV-2 da izbegne ili pak modifikuje imunski odgovor. Pokazano je da SARS-CoV-2 poseduje nekoliko mehanizama za izbegavanje imunskog odgovora, pri čemu su neki od najvažnijih kamuflaža S-proteina molekulima glikana (eng. *epitope masking*) (38), otežavanje prezentacije antigena SARS-CoV-2 pomoću molekula glavnog kompleksa tkivne kompatibilnosti tip I (eng. *major histocompatibility complex type I [MHC I]*) (39) i inhibicija sinteze interferona (40).

Na osnovu navedenog, evidentno je da je balansirani imunski odgovor ključan za adekvatnu kontrolu infekcije.

1.5. Kliničke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije

SARS-CoV-2 infekcija, odnosno COVID-19, može imati različite kliničke manifestacije. S jedne strane infekcija može biti potpuno asimptomatska, a sa druge se može manifestovati teškom upalom pluća, sa citokinskom olujom i otkazivanjem skoro svih organskih sistema što posledično dovodi do smrtnog ishoda (41). Istraživanja su pokazala da oko 30-45% inficiranih osoba ima asimptomatsku infekciju (42-44), mada je jedna meta-analiza pokazala da je interkvartilni raspon učestalosti asimptomatske infekcije mnogo veći i da iznosi 14-50%, a prediktivni interval 2-90% (45), što je zavisilo o vrste studije i metodologije istraživanja. Kada su simptomatski oblici kod odraslih u pitanju, od strane SZO je napravljena klasifikacija bolesti u odnosu na težinu kliničke slike (46) (Tabela 1). Kod osoba sa simptomatskom infekcijom, inkubacioni period traje prosečno oko 6 dana (1-19 dana), pri čemu pokazano da prosečno trajanje inkubacije zavisi od soja virusa (najduži za alfa-varijantu [oko 5 dana], dok je najkraći za omikron-varijantu [oko 3,5 dana]) (47). Simptomi SARS-CoV-2 infekcije se mogu podeliti na opšte simptome (povišena telesna temperatura, malaksalost, slabost, neodređeni bolovi u zglobovima, gubitak apetita), simptome porekla respiratornog sistema (kašalj, otežano disanje, bol u grlu, sekrecija iz nosa, zapušenost nosa) (48), kardiovaskularnog sistema (bol i/ili pritisak u grudima, palpitacije, poremećaj srčanog ritma), gastrointestinalnog sistema (mučnina, povraćanje, proliv, bolovi u trbuhu) (49), nervnog sistema (glavobolja, vrtoglavica, konfuznost, delirijum, konvulzije i različite vrste poremećaja svesti) (50) i simptomi porekla kože (makulopapulozna/vezikularna ospa, urtikarija, pernio-like lezije, akroishemija) (51). Pokazano je da su najčešći simptomi SARS-CoV-2 infekcije povišena temperatura, kašalj, zamaranje i dispnea, dok su drugi simptomi ređe prisutni (41). Sa progresijom bolesti ka težim oblicima, može biti prisutan veći broj simptoma i mogu se češće javiti simptomi afekcije različitih organskih sistema (52). Najveći broj pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom ima blagi oblik infekcije (oko 80% slučajeva u zavisnosti od studije) (53), pri čemu su najčešće prisutni opšti i respiratorni simptomi kao što su povišena telesna temperatura, umor, bolovi u telu, kašalj, bol u grlu, gubitak čula ukusa ili mirisa i zapušenost nosa. Povremeno mogu biti prisutne i gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje ili dijareja (49). Ovi simptomi obično traju nekoliko dana i mogu biti ublaženi primenom simptomatske terapije. U slučaju umereno teške bolesti, osim simptoma koji su prisutni kod blagog oblika, mogu biti prisutni i otežano disanje, bol ili pritisak u grudima, konfuznost i periferna cijanoza. Prisustvo navedenih simptoma ukazuje na ozbiljniju bolest sa zahvatanjem donjih disajnih puteva (pluća) i samo po sebi može biti

uvod u dalje pogoršanje stanja (54). Prema dostupnim podacima, težak oblik COVID-19 se javlja kod oko 5% slučajeva (53), a od ukupnog broja obolelih, nezavisno od težine bolesti, bolničko lečenje je potrebno u oko 14% slučajeva (55). Težak oblik bolesti karakteriše razvoj teške upale pluća sa posledičnim razvojem akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i/ili razvoja znakova sepse sa insuficijencijom različitih organa. Najizraženiji simptomi teške bolesti su gušenje, kvalitativni ili kvantitativni poremećaj svesti, smanjeno ili potpuni prestanak mokrenja i drugi ozbiljni simptomi. Osobe sa teškim oblikom bolesti zahtevaju hospitalizaciju, a često i lečenje u jedinicama intenzivne nege (56). Bitno je napomenuti da su sa prolaskom vremena i pojavom novih varijanti virusa, primećene razlike u kliničkim manifestacijama SARS-CoV-2 infekcije što se može značajno odraziti na prognozu i ishod bolesti (57).

Tabela 1 | Težina COVID-19 kod odraslih prema SZO (prilagođeno)

Težina bolesti	Dodatni podaci	Opis*
Blaga bolest		Pacijenti sa simptomima koji ispunjavaju definiciju slučajeva COVID-19 bez dokaza o postojanju virusne pneumonije ili hipoksije.
Srednje teška bolest	Pneumonija	Pacijenti sa kliničkim znacima pneumonije (povišena telesna temperatura, kašalj, dispnea, ubrzano disanje), bez znakova teške pneumonije, uključujući $SpO_2 \geq 90\%$ na sobnom vazduhu. Iako dijagnoza pneumonije može biti postavljena na osnovu kliničke evaluacije, snimanje pluća (radiografija, CT, ultrazvuk) mogu pomoći u postavljanju dijagnoze i identifikaciji ili isključenju postojanja plućnih komplikacija. Oprez: Granica saturacije kiseonikom od 90% za definiciju težine COVID-19 je arbitrarna i treba biti interpretirana oprezno. Na primer, kliničari moraju na osnovu sopstvene procene odrediti da li je niska periferna saturacija rani znak teške bolesti, ili pak normalna saturacija u sklopu hronične opstruktivne bolesti pluća. Shodno tome, saturacija između 94% i 90% na sobnom vazduhu je abnormalna (pacijenti sa zdravim plućima) i može biti rani znak teške bolesti ako postoji trend daljeg pada.
Teška bolest	Teška pneumonija	Pacijenti sa kliničkim znacima pneumonije (povišena telesna temperatura, kašalj, dispnea) plus jedno od sledećih: respiratorna frekvencija $>30/\text{min}$; težak respiratorni distres; ili $SpO_2 < 90\%$ na sobnom vazduhu. Iako dijagnoza pneumonije može biti postavljena na osnovu kliničke evaluacije, snimanje pluća (radiografija, CT, ultrazvuk) mogu pomoći u postavljanju dijagnoze i identifikaciji ili isključenju postojanja plućnih komplikacija.
Kritična bolest	ARDS	Početak: unutar 1 nedelje od poznatog kliničkog insulta (npr. pneumonija) ili novi ili pogoršanje već prisutnih respiratornih simptoma. Snimanje pluća (radiografija, CT, ultrazvuk): bilateralna zasenčenja koja ne mogu biti objašnjena u potpunosti preopterećenjem tečnošću, atelektazom lobusa ili celog plućnog krila ili nodulima. Poremećaj razmene kiseonika: respiratorna insuficijencija koja ne može biti objašnjena srčanom insuficijencijom ili preopterećenjem tečnošću. Potrebna je objektivna procena (npr. ehokardiografija) kako bi se isključio hidrostatski uzrok infiltrata/edema, ako drugi faktori rizika nisu prisutni. Poremećaj razmene kiseonika: <ul style="list-style-type: none"> • Blagi ARDS: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) • Umereni ARDS: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) • Teški ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
	Sepsa	Akutna, životno-ugrožavajuća disfunkcija organa izazvana poremećenim odgovorom organizma na suspektnu ili dokazanu infekciju. Simptomi i znaci organske disfunkcije uključuju: poremećaj stanja svesti (delirijum), otežano i ubrzano disanje, sniženu saturaciju krvi kiseonikom, smanjenu produkciju urina, ubrzan srčani rad, slab puls, hladne ekstremitete ili nizak krvni pritisak, mramorizaciju kože, laboratorijske dokaze koagulopatije, trombocitopeniju, acidozu, povišene laktate ili hiperbilirubinemiju.
	Septični šok	Prezistentna hipotenzija i pored nadoknade volumena koja zahteva primenu vazopresora kako bi se MAP održao $\geq 65 \text{ mmHg}$ ili nivo serumskih laktata $>2 \text{ mmol/L}$.

SpO_2 , saturacija krvi kiseonikom merena perifernom pulsnom oksimetrijom; CT, kompjuterizovana tomografija; ARDS, akutni respiratorni distres sindrom; PaO_2 , parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; FiO_2 , frakcija kiseonika u udahnutom vazduhu; PEEP, pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma (eng. *positive end-expiratory pressure*); MAP, srednji arterijski pritisak (eng. *mean arterial pressure*).

* Iz tabele je izostavljen tekst koji se odnosi na decu.

1.6. Dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije

Dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije se može postaviti na nekoliko načina. Na prvom mestu je svakako potrebno postaviti sumnju na ovu infekciju, kako na osnovu simptoma i kliničke prezentacije, tako i na osnovu odgovarajućih epidemioloških podataka, na prvom mestu kontakta sa zaraženim ili potencijalno zaraženim osobama. U kontekstu epidemije i velikog broja obolelih u jednom vremenskom periodu, svaku osobu sa simptomima respiratorne infekcije treba smatrati potencijalno zaraženom SARS-CoV-2 (46). Nakon postavljanja sumnje na SARS-CoV-2 infekciju, kao najjednostavniji metod za potvrdu dijagnoze je upotreba brzog antigenskog testa jer se rezultati testiranja mogu dobiti za 15-30 minuta. Brzi antigenski test detektuje prisustvo određenih proteina SARS-CoV-2 u uzorcima respiratornih sekreta, kao što je uzorak dobijen brisom nazofarinksa. Nakon što se uzme bris, isti se potapa u posebni medijum. Potom se nekoliko kapi ovog medijuma ukapava na posebno mesto sa jedne strane test-kasete. Nakon ukapavanja dolazi do difuzije ovog rastvora kroz posebnu traku u kojoj su na jednom mestu prisutna antitela na proteine SARS-CoV-2 (tzv. esej sa lateralnim tokom [eng. *lateral flow assay*]). Ako su virus i/ili proteini virusa prisutni u uzorku, vezaće se za antitela na traci. Ovo vezivanje će se prikazati kao vidljiva linija, pri čemu se njena pojava tumači kao pozitivan test (58). Brzi antigenski testovi su obično manje precizni od PCR testova, ali mogu biti korisni za rano otkrivanje infekcije kod ljudi sa i bez simptoma ili za skrining velikih populacija (59). Važno je napomenuti da brzi antigenski testovi mogu dati lažno-pozitivne ili lažno-negativne rezultate, pa se preporučuje da se rezultat testiranja uvek potvrdi PCR testom ako postoji sumnja na infekciju. Osetljivost i specifičnost ovih testova varira od proizvođača do proizvođača, tako da osetljivost iznosi prosečno oko 85%, dok je specifičnost nešto manja i iznosi oko 75% (60). Nešto kompleksnija sa aspekta principa rada, ali značajno osetljivija metoda dijagnostike je dokazivanje nukleinske kiseline SARS-CoV-2 u uzorku dobijenom od pacijenta uz pomoć lančane reakcije polimeraze (eng. *polymerase chain reaction* [PCR]). Princip ove reakcije se zasniva na eksponencijalnom umnožavanju specifičnog segmenta nukleinske kiseline, a potom vizualizacije amplifikovanog segmenta pomoću elektroforeze ili pak pomoću specijalnih uređaja. U kontekstu SARS-CoV-2 infekcije, posebna vrsta PCR metode – RT-PCR (reverzna transkriptaza-PCR) se koristi za otkrivanje prisustva virusa u uzorcima respiratornog trakta (bris nazofarinksa, trahealni aspirat, bronhoalveolarni lavat). Proces RT-PCR metode se zasniva na nekoliko koraka i to: 1) reverzne transkripcije RNK u DNK, 2) denaturacije kompleksa RNK-DNK, 3) sinteze komplementarnog lanca DNK i stvaranje dvolančane DNK, 4) denaturacije dvolančane DNK, 5) vezivanja prajmera i 6) elongacije. Koraci od 3 do 5 se potom ponavljaju obično oko 40 puta (61). U zavisnosti od broja ciklusa koji je potreban za detekciju nukleinske kiseline i takozvanog “praga ciklusa” (eng. *cycle threshold*) koji je optimalno iznosi između 25 i 28, tumači se rezultat. Rezultat je pozitivan ako je broj ciklusa manji od vrednosti “praga” ili negativan ako je broj ciklusa veći od vrednosti „praga“ (62). Produkt nastao RT-PCR se potom vizualizuje pomoću fluorescentnih boja čiju fluorescenciju detektuje aparat u kome se ova reakcija odvija, pri čemu je intenzitet boje jednak količini nukleinske kiseline (63). PCR testovi su visoko pouzdani i često se koriste kao zlatni standard za dijagnostiku SARS-CoV-2 infekcije. PCR takođe omogućava otkrivanje infekcija u ranoj fazi, što može pomoći u sprečavanju širenja virusa.

1.7. Faktori rizika za težak oblik SARS-CoV-2 infekcije i smrtni ishod

Kao i za svaku drugu bolest i infekciju, i za SARS-CoV-2 je pokazano da nisu sve osobe koje dobiju infekciju pod istim rizikom da razviju teži oblik bolesti i da imaju nepovoljan ishod. Faktori rizika se grubo mogu podeliti u tri grupe: 1) faktori domaćina, 2) faktori sredine i 3) faktori virusa. Do sada je sprovedenim istraživanjima nedvosmisleno utvrđeno da su faktori rizika za teži oblik bolesti porekla domaćina muški pol, stariji uzrast, trudnoća, komorbiditeti (respiratorne, kardiovaskularne, renalne, metaboličke i maligne bolesti), superinfekcije i koinfekcije (aspergiloza, kandidijaza, malarija), opšta slabost organizma (eng. *frailty*), navike (slaba fizička aktivnost, konzumacija alkohola, pušenje). Faktori sredine za koje je pokazano da mogu uticati na

težinu SARS-CoV-2 infekcije su socio-ekonomski status i zagađenje vazduha. Na kraju, ali ne manje važni, faktori samog virusa kao što su soj i veličina inokuluma igraju značajnu ulogu u kliničkim manifestacijama i prognozi ove infekcije (64).

1.8. Reaktanti akutne faze i drugi inflamatorni parametri – karakteristike i klinički značaj

1.8.1. Opšti podaci o reaktantima akutne faze

Reaktanti akutne faze (RAF) predstavljaju grupu različitih serumskih proteina čija se brzina sinteze može menjati kao odgovor organizma na oštećenje tkiva usled traume, ishemije i inflamacije infektivnog ili neinfektivnog porekla. Da bi neki protein bio svrstan u grupu RAF, potrebno je da se njegova koncentracija promeni minimum za 25% od referentne tokom reakcije akutne faze (65). Ovi proteini imaju ključnu ulogu u odbrambenom sistemu domaćina i uključeni su u modulaciju imunološkog odgovora, reparaciju tkiva i homeostazu. RAF se sintetiše prevashodno u jetri, a značajno manje u drugim organima i tkivima, pri čemu je njihova sinteza regulisana citokinima i drugim medijatorima imunskog odgovora (66). Kada nastane oštećenje tkiva, dolazi do povećane sinteze proinflamatornih citokina od strane različitih vrsta ćelija na mestu patološkog procesa (npr. makrofagi, monociti). Primarni citokini koje ove ćelije sintetiše, a koji imaju direktan uticaj na sintezu RAF su faktor nekroze tumora (TNF), interleukin-1-beta (IL-1 β) i interleukin-6 (IL-6) (67). Ovi inflamatorni medijatori potom krvotokom dospevaju do jetre i drugih organa, gde dovode do povećanja ili smanjenja sinteze RAF, što se direktno odražava na njihovu koncentraciju u serumu (68). Uzevši u obzir ovu osobinu RAF, prepoznata je korist određivanja njihove koncentracije u svakodnevnom kliničkom radu u smislu procene težine inflamatornih bolesti, jer su serumski nivoi većine ovih parametara u direktnoj korelaciji sa oštećenjem tkiva i intenzitetom inflamacije (69).

RAF se prema svojim osobinama najčešće dele na dva načina – na osnovu smeru promene koncentracije i na osnovu izraženosti promene koncentracije. Najčešća podela RAF se bazira na smeru promene serumske koncentracije pri oštećenju tkiva, tj. u zavisnosti od toga da li se njihova koncentracija povećava – *pozitivni RAF* (npr. SAA, CRP, fibrinogen) ili smanjuje – *negativni RAF* (npr. transferin, albumin, transtiretin). U odnosu na izraženost promene serumske koncentracije, RAF se mogu podeliti u tri grupe – *major RAF* čija se koncentracija menja više od 10-100 puta (npr. SAA, CRP); *umereni RAF* čija se koncentracija menja 2-10 puta u odnosu na referentnu (npr. fibrinogen, albumin, α_1 -antitripsin); i *minor RAF* čija se koncentracija menja do 2 puta (npr. transferin) (67). Spisak značajnih reaktanata akutne faze i njihova podela je prikazana u Tabeli 2. Povremeno se radi jednostavnosti i primenljivosti u kliničkoj praksi u grupu RAF svrstavaju i brzina sedimentacije eritrocita (SE), gvožđe, interleukini (IL), kao i leukociti (ukupni i/ili pojedinačne vrste) i trombociti, s obzirom da se njihova brzina (SE), koncentracija (IL, gvožđe) i broj (leukociti, trombociti) može menjati u toku reakcije akutne faze. Svakako, treba imati na umu da ovi parametri nisu RAF *per se*. S tim u vezi, SE i IL-6 bi se mogli smatrati pozitivnim RAF, dok bi gvožđe bilo negativan RAF. Leukociti i trombociti mogu biti svrstani i u pozitivne i u negativne RAF, s obzirom da mogu biti sniženi ili povišeni u zavisnosti od oboljenja koje je izazvalo oštećenje tkiva i posledičnu aktivaciju imunskog sistema.

U daljem tekstu će biti pojedinačno obrađeni reaktanti akutne faze i drugi inflamatorni parametri (SAA, CRP, IL-6, prokalcitonin, feritin, fibrinogen, D-dimer, transferin, albumin, gvožđe, SE, leukociti, trombociti) i biće predstavljen njihov klinički značaj.

Tabela 2 | Neki od najznačajnijih reaktanata akutne faze

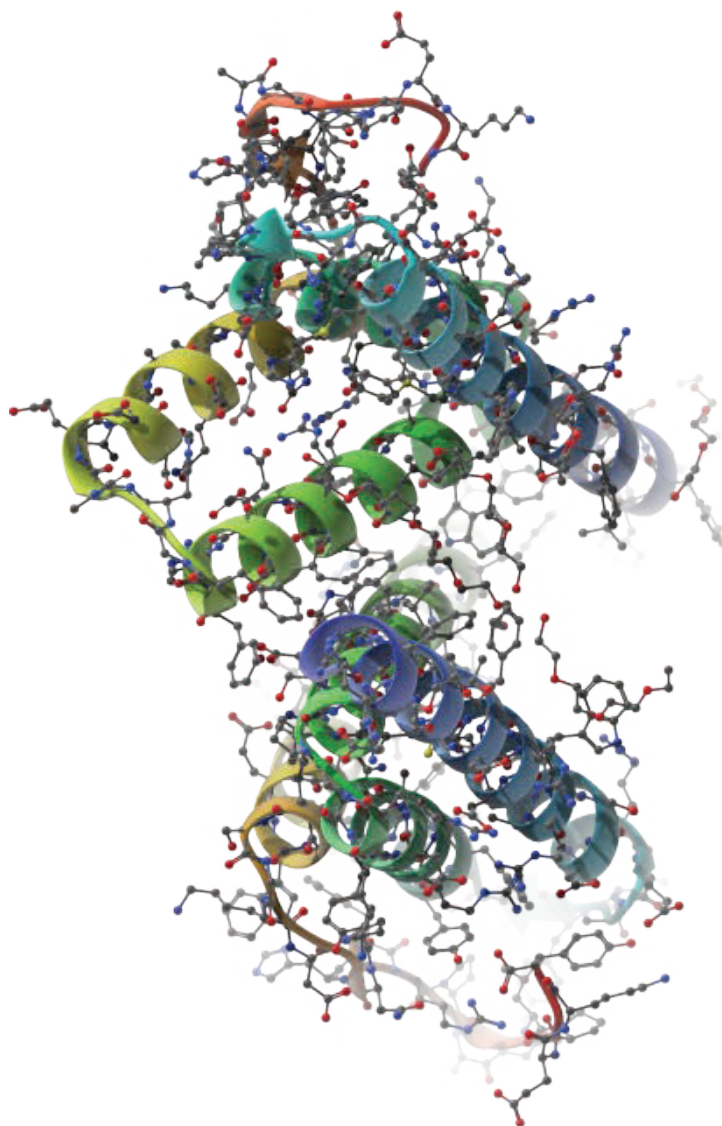
Pozitivni RAF	Negativni RAF
Major (>10-100 puta)	
Serumski amiloid A	
C-reaktivni protein	
Prokalcitonin	
Umereni (2-10 puta)	
Haptoglobin	Albumin
Fibrinogen	
Feritin*	
D-dimer*	
α_1 -antitripsin	
α_1 -antihimotripsin	
α -kiselni glikoprotein	
Minor (do 2 puta)	
Ceruloplazmin	Transferin
C3	Transtiretin
C4	Retinol-vezujući protein
C1-inhibitor	

* U ređim situacijama koncentracije mogu da budu veće od 10 puta u odnosu na referente vrednosti

1.8.2. Serumski amiloid A

Serumski amiloid A (SAA) predstavlja grupu nekoliko veoma sličnih proteina koji se u odsustvu inflamacije sintetisaju u minimalnim količinama. Kod čoveka, SAA se može podeliti na dva načina. Prvi način podrazumeva podelu SAA na osnovu sekvence aminokiselina pri čemu su do sada prepoznati SAA1, SAA2 i SAA4 (70), dok drugi način podrazumeva podelu zasnovanu na fiziološkom ponašanju – konstitutivni SAA i SAA akutne faze (71). Kod čoveka je dokazano postojanje gena za SAA3, ali nije jasno dokazano postojanje proteinskog produkta ovog gena što se smatra posledicom postojanja prevremenog stop-kodona u samom genu (72). Konstitutivni SAA (u koji spada SAA4) je eksprimiran konstantno, uglavnom u hepatocitima, i ulazi u sastav lipoproteina velike (eng. *high-density lipoprotein* [HDL]) i veoma male gustine (eng. *very low-density lipoprotein* [VLDL]), pri čemu reakcija akutne faze ne utiče na njegovu sintezu. Sa druge strane, SAA akutne faze u koji spadaju SAA1 (Slika 2) i SAA2, su takođe normalno eksprimirani u jetri i u drugim tkivima, pri čemu je njihova koncentracija u serumu minimalna i bez većih fluktuacija (71,73). Međutim, u toku reakcije akutne faze transkripcija gena za ova dva proteinska produkta se značajno ubrzava, te samim tim dolazi do proporcionalnog povećanja sinteze SAA1 i SAA2 (71,74) i porasta njihove koncentracije u serumu. Sineza SAA je stimulisana citokinima kao što su faktor nekroze tumora- α (TNF- α), interleukini (npr. 1α , 1β i 6), transformišući faktor rasta- β (TGF- β) i interferon- γ (INF- γ) (70), pri čemu njegova serumska koncentracija dostiže maksimum 24-36 sati nakon početka inflamatornog procesa. U daljem toku, kada krene stišavanje zapaljenskog procesa, dolazi do relativno brzog pada vrednosti koncentracije SAA u serumu s obzirom na njegov kratak prosečan poluživot u toku inflamacije od oko 35 h (75). Ako inflamatorni proces traje duže vreme, postoji mogućnost precipitacije SAA u tkivima, što posledično može dovesti do nastanka amiloidoze AA tipa (76).

Biološka funkcija SAA nije u potpunosti shvaćena, ali je poznato da ima nekoliko uloga u imunološkom odgovoru. SAA se može vezati za ćelijske zidove bakterija i lipopolisaharide, aktivirajući sistem komplementa i promovšući fagocitozu od strane makrofaga (77,78). Takođe SAA ima ulogu u odbrani organizma od virusnih infekcija. Pokazano je npr. da SAA ima antivirusno dejstvo tako što inhibira replikaciju i vezivanje hepatitis C virusa za ćeliju. Osim navedenog, pokazano je da SAA ispoljava i antigljivično dejstvo protiv *Candida* spp. indukcijom degranulacije i povećanjem efektivnosti fagocitoze od strane polimorfonuklearnih ćelija (79). Osim navedenih funkcija u infekciji, SAA ima ulogu u zarastanju rana u kombinaciji sa HDL-om (80), kao i proinflamatorna (81) i imunomodulatorna svojstva (82,83).



Slika 2 | Tercijarna struktura humanog serumskog amiloida A1 (SAA1). Sekvenca aminokiselina je preuzeta iz RCSB PDB baze podataka (<https://www.rcsb.org/structure/4ip9>), dok je struktura vizualizovana pomoću SAMSON softvera.

Osim navedenih korisnih funkcija, SAA se povezuje sa patogeneom brojnih bolesti kao što su bolesti jetre (84), autoimune bolesti (npr. reumatoidni artritis [RA], Crohn-ova bolest) (85,86), metaboličke bolesti (npr. dijabetes melitus, gojaznost) (87,88) i kardiovaskularne bolesti (npr. ateroskleroza) (89). Kako je prethodno navedeno, SAA igra glavnu ulogu u nastanku AA amiloidoze kao komplikacije dugotrajnih inflamatornih stanja.

Određivanje koncentracije SAA kao parametra inflamacije se pokazalo kao korisno sredstvo u kliničkoj praksi za dijagnozu zapaljenskih procesa, procenu njihove aktivnosti kao i monitoring uspešnosti terapije. SAA se, na primer, pokazao mnogo osetljivijim od CRP-a kada su u pitanju virusne infekcije, akutni pankreatitis ili pak odbacivanje transplantiranog bubrega, kao i u situacijama kada postoji imunosupresija, primena kortikosteroida ili pak neonatalna sepsa sa ranim početkom (90). Kada su infektivne bolesti i infekcije u pitanju, nekoliko studija je pokazalo da je SAA osetljiviji od CRP-a kod stanja gde može postojati nizak nivo inflamacije, kao što su virusne infekcije, naročito one koje zahvataju respiratorni trakt (91). Uzevši u obzir da do sada nije otkriven idealni pojedinačni marker za dijagnozu i procenu aktivnosti inflamatornih bolesti, pokazano je da SAA ima najveću dijagnostičku vrednost kada se kombinuje sa drugim zapaljenskim parametrima. Tako je, na primer, pokazano da istovremeno određivanje SAA, CRP-a i PCT-a može sa velikom preciznošću da razgraniči postojanje virusne od bakterijske infekcije, ili pak virusne infekcije bez od one sa bakterijskom superinfekcijom (92).

Međutim, iako je SAA izuzetno osetljiv parametar inflamacije pri čemu njegove koncentracija može obuhvatati značajan opseg, njegovi serumski nivoi se za sada nisu pokazali dovoljno dijagnostičkim, s obzirom na nedostatak dovoljne specifičnosti za određenu grupu bolesti. S tim u vezi, važno je imati na umu da koncentraciju SAA u serumu treba tumačiti u kontekstu kliničke slike i postojanja sumnje na određenu dijagnozu ili više njih. Takođe je potrebno sprovesti još studija i kliničkih ispitivanja jer su trenutno dostupni podaci većinom dobijeni iz istraživanja koja su uključivala relativno mali broj ispitanika (93).

1.8.3. Ostali reaktanti akutne faze i inflamatorni parametri

CRP je jedan od najčešće upotrebljivanih RAF u kliničkoj praksi. CRP je pentamerni protein iz porodice pentraksina, koji se sastoji od pet identičnih podjedinica, od kojih svaka ima molekulsku masu od približno 23 kDa (94). Spada u major RAF i sličnog je biološkog ponašanja kao SAA u toku reakcije akutne faze u smislu da nakon inflamatornog stimulusa dolazi do njegove povećane sinteze i posledično porasta njegove koncentracija u serumu, povremeno i preko 1000 puta (95), koja dostiže maksimum u roku od oko 48 h. Njegova koncentracija je najčešće u korelaciji sa stepenom inflamacije i ekstenzivnošću oštećenja tkiva (96). Sa stišavanjem inflamatornog procesa, koncentracija CRP-a se relativno brzo smanjuje jer mu vreme polu-života u toku inflamacije iznosi oko 46 sati (75). Kao i SAA, sinteza CRP se odvija u hepatocitima kao odgovor na prisustvo proinflamatornih citokina, prvenstveno IL-6 (97). Odavno je poznato da CRP predstavlja deo urođenog imunskog odgovora koji predstavlja prvu liniju odbrane organizma od različitih patoloških procesa koji dovode do oštećenja tkiva (98). Do sada je prepoznato više funkcija CRP-a, uključujući aktivaciju sistema komplementa i opsonizaciju patogena. Takođe, CRP ima antiinflamatorna svojstva i može inhibirati proizvodnju proinflamatornih citokina (99). Kao i drugi RAF, tumačenje koncentracije CRP-a treba da bude u skladu sa kliničkom prezentacijom. Neke od kliničkih situacija gde se CRP pokazao potencijalno korisnim su razlikovanje bakterijskih od virusnih infekcija (100), praćenje aktivnosti inflamatornih bolesti kao što je RA (101), dugoročna prognoza kardiovaskularnih bolesti (102), detekcija postoperativnih komplikacija (103), i kao pomoćno sredstvo u svrhu racionalne upotrebe antibiotika (104).

IL-6 je među prvim citokinima koji se pojavljuju na mestu oštećenja tkiva. Sintetisan je od strane tkivnih makrofaga, monocita i fibroblasta (105) i kao takav predstavlja jedan od glavnih promotera reakcije akutne faze, pored TNF i IL-1. Nakon sinteze u tkivima, IL-6 se krvotokom transportuje u jetru, gde svoje efekte ispoljava stimulacijom hepatocita da povećaju sintezu pozitivnih RAF kao što su npr. CRP, SAA, fibrinogen, feritin i hepcidin, dok istovremeno dovodi do smanjenja sinteze negativnih RAF, kao što je npr. albumin (106). IL-6 pored uticaja na sintezu RAF, takođe dovodi do stimulacije različitih delova imunskog sistema i u ekstremnim situacijama kada su njegove koncentracije visoke, može dovesti do preteranog imunskog odgovora i nastanka tzv. citokinske oluje (107). Klinički značaj određivanja IL-6 je pokazan do sada u različitim stanjima kao što su autoimune i neoplastične bolesti (108), ali i u različitim infekcijama (109,110). Kako je IL-6 važan faktor u patogenezi nekih oboljenja kao što je npr. RA, lekovi koji blokiraju njegove biološke efekte (npr. monoklonska antitela na IL-6 receptor [tocilizumab]) su pokazali zadovoljavajuć terapijski učinak usporavanjem ili čak zaustavljanjem progresije ovih bolesti (111).

PCT je polipeptid od 116 aminokiselina koji se proizvodi prvenstveno u C-ćelijama štitaste žlezde. U početku se sintetiše kao veći prekursorski molekul nazvan pre-prokalcitonin, koji prolazi kroz nekoliko post-translacionih modifikacija da bi nastao PCT. U normalnim fiziološkim uslovima, većina PCT-a koji proizvodi štitasta žlezda brzo hidrolizuje pri čemu nastaje kalcitonin i kalcitoninu-sličan peptid, te PCT ne dospeva u krvotok. Međutim, u toku reakcije akutne faze dolazi do povećane sinteze PCT-a te se ovaj molekul kao takav pojavljuje u cirkulaciji (112). Tačni mehanizmi koji leže u osnovi regulacije sinteze PCT-a u toku reakcije akutne faze nisu do sada razjašnjeni. Sinteza PCT-a je regulisana složenom interakcijom citokina, pri čemu TNF ima jednu od najvažnijih uloga (113). Kada se nađe slobodan u cirkulaciji, PCT može da aktivira različite komponente urođenog imunskog sistema, uključujući monocite, neutrofile i endotelne ćelije. Ovo

posledično može dovesti do oslobađanja proinflammatoryh citokina i regrutovanja ćelija imunskog sistema na mesta oštećenja tkiva (114). Što se kliničke upotrebe tiče, PCT se u do sada sprovedenim studijama pokazao kao dobar marker za razlikovanje virusne od bakterijske infekcije, pri čemu je kod bakterijskih infekcija njegova koncentracija značajno povišena, dok je kod virusnih ona u referentnom opsegu, ili pak minimalno povišena. Ovo se objašnjava činjenicom da se tokom virusnih infekcija sintetiše IFN- γ koji ima inhibitorno dejstvo na produkciju PCT-a (115). Međutim, osim razlikovanja etiologije infekcije, ono čemu se danas posvećuje značajna pažnja jeste ispitivanje potencijalne koristi merenja koncentracije PCT-a u svrhu racionalne primene antibiotske terapije. Pokazano je da su nivoi PCT-a u krvi veoma niski u odsustvu inflamatornih procesa, ali se njegova koncentracija može brzo povećati kao odgovor na prisustvo bakterijske infekcije. Samim tim se, na osnovu koncentracije PCT-a u svetlu odgovarajućeg kliničkog scenarija, može zaključiti da li treba započeti, ili pak prekinuti terapiju antibioticima. Dosadašnjim istraživanjima je pokazano da PCT-om vođena antibiotska terapija može rezultovati kraćim trajanjem iste, ređim neželjenim efektima i nižim troškovima u poređenju sa standardnim protokolima lečenja (116). Međutim, još uvek postoji određena nepoznanica o optimalnim graničnim vrednostima i pravom momentu kada treba uzorkovati krv za određivanje nivoa PCT-a. Važno je napomenuti da nivoi PCT-a takođe mogu biti povišeni u neinfektivnim inflamatornim stanjima, kao što su trauma, renalna insuficijencija, hirurške intervencije i autoimuni poremećaji (117), te treba imati u vidu ove faktore pri tumačenju vrednosti PCT-a u kliničkoj praksi.

Feritin kao glavni protein za skladištenje gvožđa, ključan je za homeostazu ovog elementa i ima ulogu u širokom spektru fizioloških i patoloških procesa. Sastavljen je od 24 podjedinice koje mogu da skladište do 4500 atoma gvožđa (118). U kliničkoj praksi, feritin se uglavnom koristi kao serumski marker ukupnih zaliha gvožđa u telu, ali zbog činjenice da njegova koncentracija može biti povišena tokom inflamacije izazvane različitim patofiziološkim procesima, smatra se jednim od RAF (119). Feritin se sintetiše u različitim tipovima ćelija, uključujući hepatocite, makrofage i enterocite, a nalazi se i u citoplazmi i u jedru ćelija. Ekspresija feritina je regulisana nivoima gvožđa u ćeliji (visoki nivoi gvožđa povećavaju sintezu feritina, a niski smanjuju), ali i proinflammatoryh citokinima kao što su TNF i IL-6 koji povećavaju sintezu feritina i posledično njegovu koncentraciju u serumu (118). Povišeni nivoi feritina u serumu primećeni su kod raznih inflamatornih bolesti kao što su RA, sistemski eritemski lupus (SLE) i inflamatorna bolest creva (IBC) (120). Za sada nije jasna tačna uloga feritina u ovim bolestima. Što se kliničke upotrebe tiče, osim za procenu metabolizma gvožđa, pokazano je da je feritin značajan parametar za dijagnozu nekih bolesti, kao što su adultni oblik Still-ove bolest i hemofagocitni sindrom (121). Pored navedenog, pokazano je da merenje koncentracije feritina može biti od koristi u praćenju aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju kod pacijenata sa RA i SLE (122,123).

Fibrinogen je protein koji se kao i drugi RAF, sintetiše u jetri i uključen je u brojne fiziološke procese, kao što su zgrušavanje krvi, interakcija između ćelija i matriksa, inflamacija, zarastanje rana i nastanak maligniteta. Svi efekti fibrinogena su u velikoj meri posredovani formiranjem fibrina kao i međusobnim interakcijama između fibrin(ogen)a i različitih molekula kao što su proenzimi, faktori koagulacije, enzimski inhibitori i ćelijski receptori (124). Na mestu povrede tkiva, fibrinogen olakšava agregaciju aktiviranih trombocita vezivanjem za njihov IIb/IIIa ćelijski receptor. Potom trombin hidrolizuje fibrinogen, pri čemu nastaju monomeri fibrina koji brzo polimerizuju, čime se kao krajnji produkt formira koagulum. Koagulum potom biva stabilizovan pod dejstvom faktora XIII (125). Tokom reakcije akutne faze dolazi do povećanja sinteze fibrinogena, ali se ovo, za razliku od drugih RAF, dešava kasnije, te porast njegove koncentracije biva kasnije detektovan u odnosu na početak inflamatornog procesa (126). Iako nespecifičan marker inflamacije sa niskom osetljivošću, fibrinogen se u kliničkoj praksi najviše koristi kod stanja gde može postojati poremećaj koagulacije, kao što je diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) kod pacijenata sa sepsom. DIK predstavlja tzv. potrošnu koagulopatiju, gde dolazi do patološke aktivacije koagulacionog sistema krvi, što se između ostalog manifestuje smanjenjem koncentracije fibrinogena u krvi (127). Ako se ne reaguje na vreme primenom odgovarajuće terapije, može doći do pojave smrtonosnih krvarenja, te je iz ovog razloga jako važno pratiti nivo

fibrinogena kod ovih pacijenata (128). Pored ovoga, pokazano je da fibrinogen može biti korišćen i u dijagnostičke svrhe kada je u pitanju npr. sumnja na postojanje periprostetične infekcije zgloba (129). Osim navedenog, pokazano je da su povišeni nivoi fibrinogena povezani sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnog insulta i venske tromboembolije (130). Nivo fibrinogena se takođe može koristiti za praćenje inflamatornih stanja, kao je na primer IBC (131).

D-dimer predstavlja dva kovalentno vezana D domena fibrina koja su prethodno bila unakrsno povezana faktorom XIII tokom formiranja koaguluma. D-dimer nastaje tokom fibrinolize koja predstavlja proces razgradnje fibrina pomoću plazmina što ima za zadatak razgadnju koaguluma. D-dimer se prvenstveno koristi kao dodatni kriterijum za postavljanje dijagnoze plućne embolije i duboke venske tromboze (132). Kod bolesti sa preteranim i neregulisanim inflamatornim odgovorom, kao što je sepsa, može doći i do patološke aktivacije koagulacione kaskade i posledičnog nastanka DIK-e kako je već navedeno u prethodnom pasusu. Osim što dolazi do smanjenja koncentracije fibrinogena, dolazi i do povećanog stvaranja D-dimera, te se s tim u vezi D-dimer, zajedno sa fibrinogenom, koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi za procenu rizika od nastanka ovog stanja (133). Osim navedenog, važno je napomenuti da koncentracija D-dimera može biti povišena kod različitih maligniteta, uključujući karcinom dojke, želuca i debelog creva. Nivo D-dimera se može koristiti kao prognostički marker kod ovih maligniteta, pošto su povišeni nivoi povezani sa lošijom prognozom i povećanim rizikom od metastaza (134).

Albumin je najzastupljeniji protein krvi kod ljudi. Za razliku od prethodno navedenih, albumin spada u negativne RAF, odnosno njegova koncentracija u serumu se smanjuje tokom reakcije akutne faze usled smanjenja njegove sinteze u jetri, a pod dejstvom proinflamatornih citokina. Neke od njegovih glavnih uloga su održavanje mikrovaskularne permeabilnosti, održavanje pH vrednosti i transport različitih supstanci. Pošto je vreme polu-života albumina oko 25 dana, smanjena sinteza u toku inflamacije se ne odražava odmah na njegovu serumsku koncentraciju (135). Albumin igra ključnu ulogu u održavanju ravnoteže tečnosti u telu, tako što utiče na održavanje osmotskog pritiska krvi, koji je neophodan za razmenu tečnosti i hranljivih materija između krvi i tkiva. Smanjena koncentracija albumina u krvi, koja se može javiti kao posledica insuficijencije jetre, bubrega ili pak neuhranjenosti, može dovesti do akumulacije tečnosti u tkivima i nastanka edema, što posledično dovodi do disfunkcije tkiva i organa (136). Takođe, albumin kao glavni transportni molekul ima, pored transporta endogenih materija i produkata metabolizma, i ulogu u transportu egzogenih supstanci kao što su npr. lekovi. U slučajevima kada postoji smanjena koncentracija albumina u serumu, može doći do promene farmakoloških osobina lekova i bioraspodivnosti istih, što neposredno može dovesti pojave neželjenih dejstava i toksičnosti, sa jedne, ili pak izostanka terapijskog efekta s druge strane (137). Pokazano je da albumin ima antioksidativna i antiinflamatorna svojstva, što može objasniti rezultate različitih istraživanja gde je primećeno da je snižena koncentracija albumina povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (138), kao i sa povećanom smrtnošću kod kritično bolesnih pacijenata (139). Iz navedenog se može zaključiti da je praćenje nivoa albumina značajno jer omogućava bolju procenu koji će pacijenti biti u većem riziku za nepovoljan ishod bolesti.

Transferin je serumski glikoprotein molekularne težine 76 kDa, čija je glavna uloga u transportu gvožđa do različitih ćelija, pri čemu ćelije preuzimaju gvožđe nakon vezivanja transferina za njegov receptor (TfR) na ćelijskoj membrani. U toku reakcije akutne faze dolazi do smanjene sinteze transferina u jetri pod uticajem različitih citokina (140), te samim tim i smanjenja njegove koncentracije u serumu. S obzirom da se serumska koncentracija transferina minimalno menja u toku postojanja inflamatornog procesa, odnosno da spada u minor RAF, transferin se retko upotrebljava za procenu stepena inflamacije i težine inflamatornih bolesti. I pored ovih osobina, pokazano je da stepen smanjenja koncentracija transferina u serumu može korelirati sa inflamatornim procesom kod nekih bolesti, kao što je npr. IBC (141). Za razliku od akutnih inflamatornih stanja, hronična inflamacija često dovodi do nastanka tzv. anemije hronične bolesti

kod koje se javljaju povišeni nivoi transferina u serumu, ali je njegova saturacija značajno smanjena, te ovo treba imati u vidu kod tumačenja njegove koncentracije (142).

Gvožđe je jedan od esencijalnih elemenata za skoro sve organizme, jer učestvuje u nizu različitih metaboličkih procesa, kao što su transport kiseonika, transport elektrona i sinteza DNK. U toku akutnog i hroničnog zapaljenja dolazi do smanjenja nivoa gvožđa u serumu pod uticajem inflamatornih citokina, prvenstveno IL-6 (143). Smanjenje koncentracije gvožđa u serumu nastaje iz nekoliko razloga, od kojih se izdvajaju supresija oslobađanja gvožđa iz depoa kao što su jetra i slezina, i sekvestracija gvožđa unutar ćelija retikulo-endotelnog sistema uz smanjenu reapsorpciju gvožđa u crevima. Ovo smanjenje nivoa gvožđa u serumu je posredovano hepcidinom, proteinom koji takođe spada u RAF (144). Kada je infekcija u pitanju, ove promene koncentracije gvožđa imaju za cilj da ograniče dostupnost gvožđa patogenim mikroorganizmima, i na taj način uspore njihovo razmnožavanje. U prilog ovome ide i činjenica da primena preparata gvožđa može biti faktor rizika za nastanak infekcije (145), kao i da povećana koncentracija gvožđa u serumu omogućava brže razmnožavanje bakterija (146). Kao i u slučaju transferina, određivanje koncentracije serumskog gvožđa se retko koristi za procenu težine i aktivnosti inflamatornih bolesti, ali je pokazano da ipak može imati značaja. Na primer, pokazano je da serumske koncentracije gvožđa mogu imati prediktivnu vrednost u razlikovanju pacijenata sa bakterijskom i virusnom infekcijom (147), kao i da gvožđe može imati ulogu u patofiziologiji nastanka artritisa (148).

Brzina sedimentacije eritrocita (SE) je ime za laboratorijski test kojim se, kao što mu samo ime kaže, meri brzina kojom dolazi do taloženja (sedimentacije) eritrocita na dno staklenog suda tokom određenog vremenskog perioda, nakon što je u uzorak krvi prethodno dodat antikoagulans. Sam po sebi, ovaj test nije RAF, i ne meri prisustvo specifičnih susptanci u krvi, ali s obzirom da se SE povećava tokom inflamatornih procesa u organizmu, ovaj test se određuje zajedno sa ostalim RAF. Ono što utiče na SE jesu prvenstveno proteini rastvoreni u krvi od kojih su najvažniji fibrinogen i imunoglobulini. Kako u toku inflamacije dolazi do povećane sinteze ovih proteina, povećanje njihove koncentracije u krvi dovodi do ubrzanja SE (149). Ne treba zaboraviti da SE može biti ubrzana i kod postajanja anemije (brže taloženje manjeg broja eritrocita) i bubrežne insuficijencije (150) ili pak usporena kod policitemije usled veće viskoznosti krvi. SE može biti povišena u različitim stanjima kao što su infekcije (npr. pneumonija, tuberkuloza, HIV, hronični hepatitis), autoimune (RA, SLE i IBC) i maligne bolesti, ali i u trudnoći. Kao i drugi inflamatorni parametri, SE nije specifična za određeno stanje/stanja, te je s toga treba je tumačiti u kontekstu kliničke prezentacije i drugih laboratorijskih parametara.

Leukociti su predstavljaju grupu različitih ćelija krvi čija je glavna uloga u imunološkoj odbrani organizma, što kao deo urođenog imuniteta (neutrofili, monociti, eozinofili), što kao deo stečenog imuniteta (limfociti, plazma ćelije). Leukociti se na osnovu svoje morfologije i drugih osobina mogu podeliti u 5 grupa: neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili i bazofili. U toku reakcije akutne faze, pod uticajem različitih citokina (npr. TNF, IL-1, IL-6, IL-5), faktora rasta (npr. GM-CSF [eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*], G-CSF [eng. *granulocyte colony-stimulating factor*]) i drugih molekula može doći do smanjene ili povećane produkcije, kao i mobilizacije različitih vrsta leukocita iz kosne srži i limfoidnih organa, što dovodi do promene njihovog broja u krvi (151). Svakako ne treba zaboraviti da broj leukocita u perifernoj krvi može biti povećan i u sklopu fizioloških stanja kao što su novorođenost, kasna trudnoća ili stres bilo koje vrste (npr. fizička aktivnost) (152). Kod nekih virusnih infekcija (npr. grip), kao i ozbiljnijih bakterijskih ili parazitarne infekcija (npr. trbušni tifus, paratifus, kala-azar, malarija), broj leukocita može biti snižen usled ubrzanog uništavanja leukocita od strane mikroorganizama ili smanjene produkcije ovih ćelija usled infiltracije kosne srži i limfoidnih organa. Od drugih neinflamatornih stanja koja mogu dovesti do smanjenja broja leukocita treba pomenuti aplastičnu anemiju, autoimune bolesti, kao i primenu radio- i određenih vrsta hemioterapije (153). Sam ukupni broj leukocita najčešće nije dovoljan za evaluaciju određene bolesti, već je potrebno odrediti leukocitarnu formulu koja govori o učešću različitih podvrsta leukocita u ukupnom broju, što povremeno omogućava usmeravanje pažnje ka određenim dijagnozama. Tako, na primer, u slučaju kada se registruje povišen broj leukocita na račun eozinofila kod osobe sa povišenom telesnom temperaturom, sužava se moguć

broj uzroka mahom na akutne parazitske infekcije, limfoproliferativna oboljenja kao što je npr. Hodgkin-ov limfom ili pak druge, manje česte bolesti. Leukociti i leukocitarna formula ne govore dovoljno sami po sebi o kom oboljenju se radi, te ih je potrebno uvek tumačiti u kontekstu kliničke slike (154). U svakodnevnom kliničkom radu određivanje broja leukocita se može koristiti i za praćenje efekta terapije, kao i za prognozu različitih inflamatornih stanja, kao što su npr. teške bakterijske infekcije (155) ili autoimune bolesti (156). Takođe se pokazalo da broj leukocita može korelirati sa težinom hroničnih oboljenja kao što su kardiovaskularne i metaboličke bolesti, te u tom smislu može imati prognostički značaj (157).

Trombociti predstavljaju male ćelijske fragmente porekla megakariocita, koji igraju ključnu ulogu u procesu koagulacije krvi zajedno sa proteinima koagulacione kaskade. Aktivacija trombocita nastaje nakon što se molekuli kolagena u tkivima vežu za glikoproteinske receptore Ia/IIa i VI na površini trombocita. Nakon aktivacije, trombociti menjaju oblik i oslobađaju sadržaj svojih granula. Uz pomoć IIb/IIIa glikoproteinskog receptora, dolazi potom do agregacije (slepljivanja) trombocita, a reakcija između fibrinogena ili *von Willebrand*-ovog faktora sa IIb/IIIa dovodi do unakrsnog povezivanja trombocita, što doprinosi stabilizaciji tromba (158). Osim hemostaze, tromboze i zarastanja rana, u poslednje vreme sve je više dokaza da trombociti igraju integralnu ulogu i u inflamatornom odgovoru i njegovoj regulaciji. Trombociti mogu da prepoznaju patogene mikroorganizme i luče različite citokine i hemokine, čime ispoljavaju različite regulatorne efekte na imunski odgovor (159). U toku reakcije akutne faze, broj trombocita u krvi se može menjati usled različitih faktora, pri čemu je svakako najvažniji uticaj proinflamatornih citokina kao što su IL-1 i TNF. Ovi citokini stimulišu proizvodnju trombopoetina koji dovodi do povećanja broja trombocita, što se često viđa u hroničnim inflamatornim bolestima i malignitetima kao sekundarna trombocitoza (160). Međutim, kod akutnih infekcija, najčešće virusnih, ali i parazitarnih i teških bakterijskih infekcija, kao i bakterijske sepse (161,162), može doći do smanjenja broja trombocita usled različitih patofizioloških mehanizama (npr. povećana destrukcija trombocita, smanjena produkcija u kosnoj srži). Primećeno je da je sniženi broj trombocita nezavistan prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata sa sepsom (162), dok kod gripa može korelirati sa virulencijom virusa i govoriti u prilog težeg oblika bolesti (163). S tim u vezi, određivanje broja trombocita ima dokazan značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Elektroforeza proteina seruma je laboratorijska tehnika koja se koristi za razdvajanje proteina u serumu na osnovu njihovog električnog naboja i veličine u 6 frakcija (albumin, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ), a učestalost različitih frakcija se očitava sa grafikona elektroferograma. U zavisnosti od patološkog stanja, rezultat elektroforeze proteina može biti normalan ili patološki, pri čemu kod patološkog nalaza postoji promena jedne ili više proteinskih frakcija (povišena/snižena). Tako na primer, ako postoji produkcija monoklonskih IgG antitela u multiplom mijelomu (inače najčešća indikacija zbog koje se radi elektroforeza proteina seruma), na elektroferogramu će biti prisutan proteinski šiljak (eng. *protein spike*) u predelu jednog dela γ -frakcije (IgG su γ -globulini), dok će, npr. kod inflamatornih stanja, biti povišene α_1 i α_2 frakcije gde se inače nalaze neki od proteina iz grupe RAF (npr. α_1 -kiselni glikoprotein) (164). Pokazano je da se elektroforeza proteina seruma, osim za dijagnostikovanje i praćenje monoklonskih gamopatija (npr. multipli mijelom, *Waldenström* makroglobulinemija i monoklonska gamopatija nejasne značajnosti) može koristiti i za razlikovanje bakterijske od virusne upale pluća (165) ili pak praćenje efekata antiretrovirusne terapije (166). S obzirom na navedeno, sprovođenje elektroforeze proteina može imati širok dijapazon mogućih indikacija.

1.9. Reaktanti akutne faze i drugi inflamatorni parametri tokom SARS-CoV-2 infekcije

Od početka pandemije SARS-CoV-2 postalo je jasno da COVID-19 može imati nepredvidiv tok i s tim u vezi ispitivani su brojni RAF i drugi inflamatorni parametri u svrhu procene težine bolesti i predikcije nepovoljnog ishoda. Sistematski pregledi i meta-analize dosadašnjih studija koje su obrađivale ove parametre su pokazale da određivanje koncentracije SAA (93), CRP-a (167), IL-6

(168), PCT-a (169), feritina (170), fibrinogena (171), D-dimera (172), albumina (173), transferina (174), gvožđa (174), SE (175) i broja leukocita (176), neutrofila (177), limfocita (177), eozinofila (178) i trombocita (179) može biti od značajne koristi za procenu težine bolesti, detekciju komplikacija i predikciju fatalnog ishoda. Treba uzeti u obzir da je većina studija koja je ispitivala upotrebnu vrednost različitih RAF i inflamatornih parametara kod SARS-CoV-2 infekcije uzimala u obzir mahom hospitalizovane pacijente, te su s tim u vezi potrebna su dodatna istraživanja ovih parametara kod ambulantnih pacijenata.

2. CILJEVI

- 2.1. Utvrditi da li se koncentracija serumskog amiloida A, pojedinačno ili u kombinaciji sa ostalim reaktantima akutne faze, može koristiti za procenu težine COVID-19 bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod kod bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom.**
- 2.2. Ispitati značajno nezavisne prediktore srednje teške i teške forme COVID-19 bolesti, kao i hospitalizacije u odnosu na pol i uzrast.**

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Ovom prospektivnom kohortnom studijom je obuhvaćeno 192 pacijenta koji su pregledani u Prijemnoj ambulanti Klinike za infektivne i tropske bolesti „Prof. dr Kosta Todorović“, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 1. avgusta do 31. novembra 2020. godine. Tokom navedenog perioda ova ustanova se nalazila u tzv. KOVID-sistemu, gde je osim zbrinjavanja pacijenata obolelih od SARS-CoV-2 infekcije, vršena njihova trijaža u zavisnosti od težine bolesti.

3.2. Odabir ispitanika

Ispitanici koji su uključeni u studiju su inicijalno bili pregledani u jednoj od KOVID-ambulantu pri nadležnom Domu zdravlja, nakon čega su po postavljanju dijagnoze, a po proceni nadležnog lekara KOVID-ambulance, upućivani u Kliniku za infektivne i tropske bolesti radi donošenja odluke o njihovom daljem bolničkom ili kućnom zbrinjavanju.

3.2.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju

- uzrast 18 i više godina
- osobe oba pola
- pacijenti kod kojih je PCR testom dokazana SARS-CoV-2 infekcija uz odgovarajuće kliničke simptome i znake
- pacijenti kod kojih je prošlo manje od 14 dana od početka bolesti
- osobe koje su dobrovoljno pristale da budu uključene u istraživanje potpisivanjem pisane saglasnosti

3.2.2. Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz studije

- pacijenti kod kojih je dokazana ili je postavljena sumnja na drugu infekciju
- pacijenti koji su imali simptome i znake bolesti, ali kod kojih je PCR test bio negativan

3.3. Postavljanje dijagnoze SARS-CoV-2 infekcije

Kod svih ispitanika uključenih u studiju dijagnoza COVID-19 bolesti je postavljena dokazivanjem SARS-CoV-2 RNK u uzorku nazofaringealnog brisa uz pomoć RT-PCR, pri čemu je ova analiza rađena u specijalnoj virusološkoj laboratoriji „Vatreno oko“ Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, prema zvaničnom protokolu ove laboratorije.

3.4. Prikupljanje podataka

3.4.1. Lična anamneza

Od svih pacijenata su pri kliničkom pregledu prikupljeni osnovni demografski podaci (pol i starost), kao i podaci o prisustvu komorbiditeta (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti [angina pectoris, prethodni infarkt miokarda, srčana insuficijencija, aritmija], astma, HOBP, dijabetes melitus, hronična bubrežna insuficijencija, aktivna maligna bolest, bolest jetre, postojanje imunosupresije, autoimune bolesti).

3.4.2. Anamneza sadašnje bolesti

Takođe, prikupljeni su podaci o trajanju bolesti pre pregleda u Klinici za infektivne i tropske bolesti, kao i o postojanju jednog od 22 moguća simptoma i znaka SARS-CoV-2 infekcije (povišena temperatura, malaksalost, drhtavica, gubitak apetita, kašalj, iskašljavanje krvi, sekrecija iz nosa, kijanje, grebanje u grlu, bol u grudima, pritisak u grudima, kratkoća daha, pojačano zamaranje, anosmija, ageuzija, glavobolja, bol u gornjem delu leđa, mijalgije/artralgije, dijareja, mučnina, povraćanje i bol u trbuhu). Od svih ispitanika su dobijeni podaci o broju i vrsti korišćenih suplemenata (vitamin A, B, C, D, cink, selen, magnezijum) i antibiotika (penicilini [amoksicilin ± klavulanat], cefalosporini [cefaleksin, cefpodoksim, cefiksim, ceftriakson], makrolidi [azitromicin, klaritromicin], fluorohinoloni [levofloksacin, ciprofloksacin]) u toku COVID-19 bolesti.

3.5. Fizikalni pregled

Svakom pacijentu su tokom pregleda izmereni vitalni znaci (telesna temperatura, srčana frekvencija, krvni pritisak, respiratorna frekvencija) i periferna saturacija krvi kiseonikom na sobnom vazduhu korišćenjem pulsnog oksimetra. Od antropometrijskih podataka je izmerena telesna težina i visina i izračunat je indeks telesne mase (eng. *Body-Mass Index* – BMI) na osnovu koga su pacijenti klasifikovani u 2 grupe: 1) normalno i prekomerno uhranjeni i 2) gojazni, pri čemu je gojaznost definisana kao BMI ≥ 30 kg/m² (180). Na osnovu auskultatornog nalaza na plućima svi ispitanici su podeljeni u 2 grupe: pacijenti sa normalnim i pacijenti sa patološkim nalazom. Patološki nalaz na plućima je podeljen u 4 podgrupe: oslabljen disajni šum, inspirijumski pukoti, bronhijalno disanje i vizing.

3.6. Radiografija pluća

Kod većine pacijenata je u nadležnoj KOVID-ambulanti urađena radiografija srca i pluća, dok je kod manjeg broja pacijenata ovaj pregled je urađen u našoj ustanovi. Na osnovu radiografskog pregleda srca i pluća, pacijenti su podeljeni u dve grupe – bez patoloških promena i sa patološkim promenama. Ukoliko je utvrđeno da kod pacijenta postoji patološki nalaz na radiografiji, ekstenzivnost patoloških promena u plućnom parenhimu je bodovana prema modifikovanom *Brixia* skor (mBS). Da bi se dobio mBS, inicijalno se plućna polja na posterio-anteriornoj ili antero-posteriornoj radiografiji podele na tri regiona (gornji, srednji i donji – ukupno šest) nakon čega se svakom regionu dodeljuje od 0 do 3 boda u zavisnosti od vrste radiografskih patoloških promena (0 – bez patoloških promena, 1 – intersticijalni infiltrati, 2 – intersticijalni i alveolarni infiltrati sa predominacijom intersticijalnih, 3 – intersticijalni i alveolarni infiltrati sa predominacijom alveolarnih). Minimalan ukupan skor iznosi 0, a maksimalan 18. Na osnovu ukupnog mBS skora, ispitanici su potom podeljeni u dve grupe – pacijenti sa skorom ≤ 6 i pacijenti sa skorom > 6 , jer se ova granična vrednost već pokazala kao značajna za razlikovanje teških i lakših oblika COVID-19 bolesti (181).

3.7. Klasifikacija težine bolesti

Uzimanje u obzir prisustva, odnosno odsustva auskultatornog i/ili radiografskog nalaza koji odgovara pneumoniji, tahipnee (>20 respiracija u minuti) i vrednosti saturacije krvi kiseonikom merene pulsni oksimetrom, pacijenti su na osnovu SZO kriterijuma (46) (Tabela 1) za određenu težinu bolesti podeljeni u tri grupe: blag, srednje težak i težak oblik bolesti.

3.8. Uzrokovanje krvi za laboratorijske analize

Tokom prikupljanja i obrade uzoraka krvi praćene su standardne operativne procedure (182). Za uzorkovanje krvi korišćeni su zatvoreni sistemi za venepunkciju (BD – vacutainer, 22 *Standard Vire Gauge* [SVG] i adapteri za višekratnu upotrebu) proizvođača *Becton & Dickinson* (*Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey*).

3.9. Određivanje hematoloških i biohemijskih parametara

Svi RAF i inflamatorni parametri su ispitivani u uzorcima periferne venske krvi. Uzorci seruma su dobijeni korišćenjem epruveta sa aktivatorom zgrušavanja (*BD Vacutainer® SST™ Tubes*). Uzorci plazme su dobijeni korišćenjem citrata kao antikoagulansa (*BD Vacutainer®* plastična citratna epruveta, puferovani natrijum citrat [0,109 M; 3,2%]). Izuzimajući merenje SAA, sve analize su urađene u kliničkim laboratorijama Univerzitetskog kliničkog centra Srbije neposredno nakon uzorkovanja. CRP i albumin su određeni na aparatu *Dimension RxL Max* (*Siemens Healthcare GmbH*). Feritin i transferin su mereni u serumu na analizatoru *Roche Cobas c502*, dok su PCT i IL-6 mereni na analizatoru *Roche Cobas e602*. Za merenje koncentracije fibrinogena i D-dimera korišćen je analizator *Sysmex CA1500* (*Sysmex Europe GmbH*). Za određivanje SAA uzorci su inicijalno čuvani na -20°C do analize. SAA je određen u uzorcima seruma na Institutu za medicinsku biohemiju Vojnomedicinske akademije, Beograd, Srbija, upotrebom komercijalnog *N Latex SAA Assay* testa na imunohemijskom nefelometrijskom analizatoru *BNII™ System* (*Siemens Healthcare GmbH*). U cilju poređenja rezultata određivanja SAA nefelometrijski i ELISA (eng. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) metodom, za određivanje koncentracije SAA u uzorcima korišćen je *Human SAA ELISA* kit (*Elabscience*). Za ELISA određivanje SAA korišćeni su aparati *Rayto washer R-2600C* (ispiranje pločica) i *Rayto R-6100* (očitanje apsorbancije) (*Rayto Life and Analytical Sciences Co. Ltd., Šenžen, NR Kina*). SE je merena metodom po *Westerngreen*-u. Parametri krvne slike, odnosno broj leukocita, broj individualnih vrsta leukocita i broj trombocita je određivan protočnom fluorescentnom fotocitometrijom na aparatu *Sysmex XN-550* (*Sysmex, Japan*). Elektroforeza proteina seruma je urađena na aparatu *Sebia CAPILLARYS 2* (*Sebia, Francuska*). Referentne vrednosti ispitivanih laboratorijskih parametara su prikazane u Tabeli 3.

Određivanje koncentracije serumskog amiloida A

Koncentracija SAA u uzorku je za sve uzorke određivana nefelometrijski, dok je za deo uzoraka određivana ELISA metodom. Postupak nefelometrijskog određivanja se zasniva na inicijalnom mešanju uzorka seruma sa reagensom koji sadrži specifična anti-SAA antitela. Antitela se vezuju za SAA, formirajući komplekse. Ovi kompleksi, kada se izlože svetlosti, dovode do rasipanja iste, a količina rasute svetlosti je proporcionalna količini SAA prisutnog u uzorku. Uz pomoć nefelometra se meri količina rasute svetlosti i generiše numerički rezultat koji odgovara koncentraciji SAA u uzorku.

Kada su koncentracije SAA određivane u uzorcima seruma ELISA metodom, test koji je korišćen predstavlja podvrstu ove metode koji se naziva „sandwich-ELISA“. Na specijalnu pločicu koja je prethodno obložena anti-SAA antitelom se dodaje uzorak seruma pacijenta. Potom se na pločicu dodaje biotinizovano anti-SAA antitelo za koji je vezan Avidin-*Horseradish* peroksidaza (HRP) konjugat. Nakon odgovarajućeg vremena inkubacije, pločica se ispira i na pločici ostaju samo vezane komponente (anti-SAA antitelo-SAA-anti-SAA antitelo-Avidin-HRP konjugat). Nakon toga se na pločicu dodaje specijalan substrat koji biva razgrađen od strane HRP koja je prisutna na pločici, pri čemu nastaje rastvor plave boje. Ova enzimska reakcija se zaustavlja dodavanjem specijalnog reagensa nakon čega se boja rastvora menja u žutu. Optička gustina (eng. *optical density* [OD]) se meri spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 450 ± 2 nm. Vrednost OD-a je proporcionalna koncentraciji SAA. Koncentraciju SAA u uzorcima se izračunava poređenjem OD-a uzoraka sa standardnom krivom.

Tabela 3 | Referentne vrednosti za ispitivane laboratorijske parametre

Parametar	Referentna vrednost	Jedinica mere
Pozitivni RAF		
SAA	≤6,4	mg/L
CRP	≤10,0	mg/L
IL-6	≤7	ng/L
PCT	≤0,1	µg/L
Feritin	M	30-400
	Ž	13-150
Fibrinogen	1,8-3,5	g/L
D-dimer	≤0,5	mg/L FEU
Negativni RAF		
Transferin	2,0-3,6	g/L
Albumin	34-55	g/L
Ostali inflamatorni parametri		
Gvožđe	M	11-30
	Ž	7-28
SE	M	≤50 g
		>50 g
	Ž	≤50 g
		>50 g
Leukociti	3,4-9,7	
Neutrofili	2,1-6,5	
Limfociti	1,2-3,4	
Monociti	0,1-0,8	× 10 ⁹ /L
Eozinofili	0,0-0,4	
Bazofili	0,0-0,1	
Trombociti	150-400	
Elektroforeza proteina seruma		
Albumin	55,8-66,1	
α1	2,9-4,9	
α2	7,1-11,8	
β1	4,7-7,2	
β2	3,2-6,5	
γ	11,1-18,8	%

RAF, reaktanti akutne faze; M, muški; Ž, ženski; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein. IL-6, interleukin-6. PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina, feritina i transferina

Određivanje CRP-a, feritina i transferina u plazmi se zasniva na imunoturbidimetrijskoj metodi koja podrazumeva reakciju antigen-antitelo između određenog proteina i specifičnih antitela vezanih za česticu lateksa, pri čemu dolazi do promene apsorbanije uzorka u zavisnosti od koncentracije CRP-a/feritina/transferina u uzorku. Koncentracija navedenih proteina se izračunava kao funkcija promenjene apsorbanije izmerene na određenoj talasnoj dužini svetlosti.

Određivanje koncentracije interleukina-6 i prokalcitonina

IL-6, PCT i feritin su određivani metodom elektrohemioluminiscencije. Uzorak u kome se određuju ovi proteini se meša sa biotinizovanim protein-specifičnim antitelima, nakon čega se u uzorak dodaju druga protein-specifična antitela obeležena rutenijum-kompleksom i streptavidin-kompleksne mikročestice nakon čega se formira tzv. „sandwich“ kompleks. Izlaganje ovog kompleksa dejstvu struje dovodi do pojave svetlosti čiji se intenzitet detektuje pomoću fotomultiplikatora. Intenzitet ovog svetla je direktno proporcionalan količini ispitivanog proteina u uzorku, a rezultat se određuje korišćenjem kalibracione krive.

Određivanje koncentracije fibrinogena

Fibrinogen je određivan primenom *Clauss* metode. Ova metoda podrazumeva dodavanje trombina u ispitivani uzorak što dovodi do koagulacije. Brzina koagulacije je direktno proporcionalna količini fibrinogena u uzorku, a navedena reakcija se meri uz pomoć foto-optičkog koagulometra.

Određivanje koncentracije D-dimera

Princip određivanja koncentracije D-dimera se kao i za CRP zasniva imunoturbidimetrijskoj metodi. Uzorak u kome se određuje D-dimer se meša sa česticama polistirena za koje je kovalentno vezano monoklonsko antitelo (8D3), pri čemu dolazi do agregacije i nastanka zamućenosti uzorka. Brzina reakcije agregacije je direktno proporcionalna količini D-dimera u uzorku, što se detektuje foto-optički.

Određivanje koncentracije albumina

Način određivanja albumina u uzorku se zasniva na reakciji albumina sa bojom brom-krezol zeleno u kiseloj sredini, pri čemu se stvara intenzivno obojen zeleni kompleks. Na osnovu apsorpcije formiranog kompleksa koja se meri bihromatski na 600/800 nm, izračunava se koncentracija albumina u uzorku.

Određivanje koncentracije gvožđa

Određivanje koncentracije gvožđa se zasnivalo na reakciji u kojoj se inicijalno razdvaja kompleks Fe-transferin u kiseloj sredini nakon čega nastaje Fe^{3+} i apotransferin. Potom se uz pomoć askorbinske kiseline Fe^{3+} prevodi u Fe^{2+} koje se potom vezuje za specijalnu boju čime nastaje obojeni kompleks. Intenzitet boje ovako obojenog kompleksa je direktno proporcionalan koncentraciji gvožđa u serumu, što se meri spektrofotometrijski.

Određivanje brzine sedimentacije eritrocita

Brzina sedimentacije eritrocita je određivana metodom po *Westergreen*-u. Uzorak krvi pacijenta se pomeša sa antikoagulansom (natrijum-citrat) i zatim se stavi u uspravnu graduisanu cevčicu, nakon čega dolazi do spontanog taloženja eritrocita na dno vertikalne cevčice. Po isteku jednog sata, meri se distanca između vrha cevčice i nivoa eritrocita unutar iste, čime se dobija brzina taloženja eritrocita izražena kao milimetri na sat (mm/h).

Određivanje broja leukocita i broja različitih vrsta leukocita

Određivanje broja ukupnih leukocita, kao i pojedinačnih vrsta leukocita (neutrofil, limfocit, monocit, eozinofil i bazofil), kao i trombocita je vršeno primenom protočne citometrije. Princip ove metode se zasniva na primeni laserskih zraka usmerenih na uzorak koji prolazi kroz uski kanal. Tako dospela svetlost se odbija od pojedinačnih ćelija, a senzori aparata detektuju odbijenu svetlost. Na osnovu karakteristika odbijene svetlosti se dobijaju informacije o veličini, obliku i drugim karakteristikama ćelija. Po dobijanju ovih podataka, aparat određuje o kojoj se vrsti ćelija radi i koliki je njihov broj.

Određivanje proteinskih frakcija u serumu putem elektroforeze

Elektroforeza proteina seruma se zasniva na primeni jednosmernog električnog polja, čime se postiže razdvajanje proteina u uzorku prema električnom naboju i veličini. Uzorak seruma se

smešta u specijalan gel koji služi kao matriks, nakon čega se primenjuje struja odgovarajuće jačine i napona, što dovodi do migracije proteina kroz gel. Proteini koji nose pozitivno naelektrisanje će se kretati prema negativnoj elektrodi (katoda), dok će se negativno naelektrisani kretati ka pozitivnoj elektrodi (anodi). Tako razdvojeni proteini se mogu vizualizovati bojenjem gela ili korišćenjem specijalizovane opreme za detekciju različitih frakcija proteina (albumin, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ).

3.10. Prikupljanje podataka o smrtnim ishodima

Podaci o konačnom ishodu COVID-19 bolesti (živ/umro) su dobijeni uvidom u bazu podataka o umrlim licima Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd nakon mesec dana od dana postavljanja dijagnoze SARS-CoV-2 infekcije.

3.11. Statistička analiza

3.11.1. Softverski paket

Za statističku analizu podataka korišćen je *IBM SPSS* statistički softver verzija 26 (SPSS 26 Čikago, Illinois, Sjedinjene Američke Države). Za *Receiver operating characteristic* (ROC) analizu korišćen je *MedCalc* statistički softver verzija 20.217 (*MedCalc Software Ltd.*, Belgija).

3.11.2. Deskriptivna statistika

Podaci su opisani kao brojevi (n) i procenti (%). Numerički podaci su izraženi kao srednje vrednosti i standardne devijacije (SD) ako je distribucija odgovarala normalnoj raspodeli, ili pak kao medijana i interkvartilni opseg (IQR) za podatke koji nisu imali normalnu raspodelu.

3.11.3. Analiza proporcije

Za analizu proporcije jedne grupe korišćen je binomijalni test.

3.11.4. Analiza distribucije podataka i homogenosti varijansi

Za analizu distribucije podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Ako su numerički podaci pratili normalnu raspodelu, korišćen je Levenov test kako bi se odredilo da li postoji homogenost varijansi.

3.11.5. Analiza kategorijalnih podataka

Kategorijalni podaci su analizirani χ^2 -testom i *Fisher*-ovim egzaktnim testom, dok je jačina asocijacije između kategoričkih varijabli procenjivana na osnovu interpretacije ϕ i *Cramer*-ovog *V* koeficijenta (183) u zavisnosti od broja grupa. Za tabele 2×2 , izračunavan je unakrsni odnos (OR, eng. *Odds Ratio*). Kada su korišćeni neparametarski testovi i unakrsne tabele, i kad god je to kompjuterski bilo moguće bez prekoračenja računarske memorije, koristili smo egzaktne *p*-vrednosti. U suprotnom, koristili smo Monte Karlo metod za procenu *p*-vrednosti postavljanjem intervala poverenja na 99% i broja uzoraka na 1.000.000. Za procenu saglasnosti među dijagnostičkim testovima, korišćena je *Kappa* (κ) statistika.

3.11.6. Analiza numeričkih podataka

Za dva nezavisna uzorka sa normalnom distribucijom podataka koristili smo *t*-test za nezavisne uzorke. Za podatke koji nisu imali normalnu raspodelu, koristili smo *Mann-Whitney U*

test. Kada su poređena tri nezavisna uzorka koja su imala normalnu distribuciju podataka, kao i homogenost varijansi, korišćena je *One-way* ANOVA, dok je za poređenje pojedinačnih grupa u sklopu *post-hoc* analize korišćen *Tukey*-jev test. U slučaju postojanja tri nezavisna uzorka sa ordinalnim karakteristikama bez normalne raspodele, koristili smo *Jonckheere-Terpstra* test za poređane alternative pri čemu je za *post-hoc* poređenje pojedinačnih grupa korišćen *Dunn-Bonferroni* pristup. Za određivanje korelacije između numeričkih varijabli korišćena je interpretacija *Spearman*-ovog koeficijenta korelacije (ρ) (184).

3.11.7. Analiza vrednosti laboratorijskih parametara sa polno- i uzrasno-zavisnim referentnim vrednostima

Kada su evaluirane vrednosti SAA, CRP, IL-6, PCT, fibrinogena, D-dimera, transferina i albumina, broj leukocita i individualnih podvrsta leukocita (neutrofili, limfociti, monociti, eozinofili i bazofili), analiza je rađena nezavisno od pola i uzrasta. Za evaluaciju vrednosti feritina, gvožđa i SE, polovi su analizirani odvojeno, uzimajući u obzir različite, polno-specifične referentne vrednosti. Osim polno-specifičnih referentnih vrednosti, SE je imala i uzrasno-specifične referentne vrednosti. Kako bi se adekvatno analizirale vrednosti ovih parametara u celoj populaciji pacijenata, nezavisno od pola i uzrasta, urađena je konverzija vrednosti laboratorijskih parametara u Z-koeficijente kako je navedeno u članku *Chuang-Stein*-a i saradnika (185) i to upotrebom sledeće formule:

$$Z = \frac{X - X_D}{X_G - X_D}$$

pri čemu je X izmerena vrednost laboratorijskog parametra, X_D donja vrednost referentnog opsega za navedeni parametar, a X_G gornja vrednost istog opsega. Nakon konverzije izmerenih vrednosti laboratorijskih parametara u Z-koeficijente, isti su korišćeni za statističke testove, dok su rezultati deskriptivne statistike dobijeni upotrebom izmerenih vrednosti parametara i kao takvi prikazani u tabelama u odeljku *Rezultati*.

3.11.8. Poređenje nefelometrijske i ELISA metode za određivanje SAA

Vrednosti SAA dobijene različitim laboratorijskim metodama su poređene upotrebom *Wilxon*-ov testa sume rangova i izračunavanjem *Pearson*-ovog koeficijenta korelacije.

3.11.9. Računanje odnosa između SAA i drugih inflamatornih parametara

Kako bi se izračunao odnos između SAA i drugih laboratorijskih parametara čija se koncentracija smanjuje u toku reakcije akutne faze, vrednosti SAA su deljene sa vrednostima pojedinačnih laboratorijskih parametara čije su koncentracije bile visoko statistički značajno različite između grupa ispitanika u odnosu na težinu bolesti (blaga, srednje teška i teška), hospitalizaciju (nehospitalizovani i hospitalizovani) i ishod (preživeli, umrli). Dobijene vrednosti navedenih odnosa su potom korišćene u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

3.11.10. Određivanje optimalnih graničnih vrednosti reaktanata akutne faze

ROC (eng. *Receiver Operating Characteristics*) analiza je korišćena da bi se odredile AUC (eng. *Area-Under-the-Curve*) vrednosti za laboratorijske parametre korišćene u studiji. Za parametre čija je AUC vrednost bila statistički značajna, određivane su optimalne granične vrednosti i izračunavana njihova osetljivost i specifičnost uz pomoć *Youden*-ov indeksa. Poređenje vrednosti

AUC između različitih laboratorijskih parametara sprovedeno je upotrebom metode opisane od strane *DeLong*-a i saradnika (186).

3.11.11. Odabir varijabli za univarijantnu i multivarijantnu logističku regresionu analizu

Za odabir varijabli logističku regresionu analizu korišćena je univarijantna logistička regresiona analiza (ULRA), a adekvatnim varijablama za multivarijantnu logističku regresionu analizu (MLRA) smatrane su varijable čija je p -vrednost iznosila $<0,1$. Nakon odabira varijabli koje su ispunjavale navedeni kriterijum, testirano je postojanje multikolinearnosti među varijablama uz pomoć istovremene interpretacije faktora inflacije varijanse (VIF), kondicionog indeksa i proporcije dekompozicije varijansi. VIF ≥ 5 , kondicioni indeks ≥ 15 i proporcija dekompozicije varijansi $>0,5$ između 2 nezavisne varijable je smatrana znakom mogućeg postojanja multikolinearnosti (187). Varijable koje su ispoljile moguću kolinearnost nisu zajedno uključene u MLRA. S obzirom na veličinu uzorka, a radi adekvatne snage modela, maksimalan broj varijabli koji je ušao u model MLRA je određen u skladu sa preprukama *Bujang*-a i saradnika (188), a što podrazumeva upotrebu sledeće formule:

$$i = \frac{n - 100}{x}$$

U navedenoj formuli i predstavlja broj varijabli, n broj ispitanika, dok je x parametar čija vrednost može biti od 20 do 50.

3.11.12. Interpretacija p -vrednosti

P -vrednost $<0,05$ je smatrana statistički značajnom, a p -vrednost $<0,01$ se smatrana visoko statistički značajnom (dvostrani testovi). Za više uzastopnih testova (*post-hoc* testiranje), p -vrednosti su prilagođene primenom *Bonferroni*-jeve korekcije.

4. REZULTATI

4.1. Demografski profil pacijenata

U studiju je uključeno 192 pacijenata, pri čemu je bilo 110 (57,3%) osoba muškog pola i 82 (42,7%) osobe ženskog pola, pri čemu razlika u broju pacijenata među polovima nije značajna ($p = 0,051$). Prosečna starost pacijenata je iznosila $53,0 \pm 15,9$ godina (19-94 godine), dok je prosečna starost osoba muškog pola iznosila $54,8 \pm 15,7$ (20-94) godina, a ženskog pola $50,6 \pm 15,9$ (19-88) godina. Razlika u prosečnoj starosti među polovima nije bila značajna ($t [190] = 1,848$; $p = 0,066$).

4.2. Komorbiditeti

Bar jedan komorbiditet je imalo 118 (61,5%) pacijenata (Tabela 4). U grupi pacijenata muškog pola bilo je 67 (60,9%) osoba sa bar jednim komorbiditetom, dok je u grupi pacijenata ženskog pola bilo 51 (62,2%) osoba sa komorbiditetima. Razlika među polovima prema prisustvu komorbiditeta nije bila statistički značajna ($\chi^2 [1] = 0,033$; $p = 0,882$). Prosečna starost osoba sa komorbiditetima je iznosila $58,5 \pm 15,2$ godina, a osoba bez komorbiditeta $44,3 \pm 12,8$ godina, pri čemu je ova razlika bila visoko statistički značajna ($t [190] = -6,690$; $p < 0,001$). Više od jednog komorbiditeta je imalo 54 (28,2%) pacijenata. Najčešći komorbiditet je bila hipertenzija koju je imalo 74 (38,5%) pacijenata, pri čemu nije bilo značajne razlike između polova u učestalosti iste (47 [42,7%] muškaraca i 27 [32,9%] žena; $\chi^2 [1] = 1,905$; $p = 0,180$). Između muškaraca i žena takođe nije bilo značajne razlike u odnosu na učestalost kardiovaskularnih bolesti, gojaznosti i dijabetes melitusa, ali je postojala značajna razlika u odnosu na učestalost astme koja je bila češća kod žena ($p = 0,039$).

Tabela 4 | Distribucija ispitanika prema komorbiditetima i polu

Karakteristike	Pol			χ^2	p^*	ϕ/V	OR (95% CI)
	Svi (n=192) N (%)	Muški (n=110) N (%)	Ženski (n=82) N (%)				
Komorbiditeti	118 (61,5)	67 (60,9)	51 (62,2)	0,033	0,882	0,013	1,056 (0,586-1,901)
Broj komorbiditeta							
1	64 (33,3)	33 (30,0)	31 (37,8)	1,595	0,665	0,091	-
2	32 (16,7)	20 (18,2)	12 (14,6)				
3 ili više	22 (11,5)	14 (12,7)	8 (9,8)				
Vrste komorbiditeta							
Hipertenzija	74 (38,5)	47 (42,7)	27 (32,9)	1,905	0,180	-0,100	0,658 (0,363-1,194)
Kardiovaskularne bolesti [†]	32 (16,7)	19 (17,3)	13 (15,9)	0,068	0,847	-0,019	0,902 (0,417-1,952)
Gojaznost	30 (15,6)	20 (18,2)	10 (12,2)	1,277	0,317	-0,082	0,625 (0,275-1,419)
Dijabetes melitus	19 (9,9)	12 (10,9)	7 (8,5)	0,297	0,634	-0,039	0,762 (0,286-2,030)
Astma	9 (4,7)	2 (1,8)	7 (8,5)	-	0,039	0,157	5,040 (1,019-24,934)
Autoimune bolesti [‡]	8 (4,2)	3 (2,7)	5 (6,1)	-	0,290	0,083	2,316 (0,537-9,983)
Hipotireoza	5 (2,6)	1 (0,9)	4 (4,9)	-	0,166	0,123	5,590 (0,613-50,980)
Imunosupresija [§]	4 (2,1)	2 (1,8)	2 (2,4)	-	1,000	0,022	1,350 (0,186-9,789)
HBI	3 (1,6)	3 (2,7)	0 (0,0)	-	0,262	-0,109	-
Aktivni malignitet	3 (1,6)	3 (2,7)	0 (0,0)	-	0,262	-0,109	-
Hiperlipidemija	3 (1,6)	1 (0,9)	2 (2,4)	-	0,577	0,061	2,725 (0,243-30,576)
Trombofilija	3 (1,6)	1 (0,9)	2 (2,4)	-	0,577	0,061	2,725 (0,243-30,576)
Bolest jetre	1 (0,5)	1 (0,9)	0 (0,0)	-	1,000	-0,062	-

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); HBI, hronična bubrežna insuficijencija.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

[†] Aritmija, angina pektoris, srčana insuficijencija, prethodni infarkt miokarda.

[‡] Reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, *Hashimoto* tireoiditis

[§] Imunosupresivna terapija

4.3. Karakteristike osoba sa SARS-CoV-2 infekcijom

4.3.1. Trajanje COVID-19 bolesti pre pregleda

Medijana trajanja bolesti kod naših pacijenata pre pregleda u našoj ustanovi je iznosila 6 (4-8) dana, pri čemu nije zabeležena značajna razlika između osoba muškog i ženskog pola u dužini trajanja bolesti ($U = 4258,5$; $p = 0,508$), niti je postojala značajna korelacija između uzrasta i trajanja bolesti ($\rho = 0,116$; $p = 0,110$). Trajanje bolesti je računato od momenta pojave prvih simptoma SARS-CoV-2 infekcije ili postavljanja dijagnoze PCR testom ako je isti urađen pre pojave simptoma, do momenta pregleda u Klinici za infektivne i tropske bolesti.

4.3.2. Simptomi COVID-19 bolesti

Ukupan broj simptoma SARS-CoV-2 infekcije se kod pacijenata uključenih u studiju kretao između 1 i 17, dok je samo jedan pacijent imao asimptomatsku infekciju (Tabela 5). Broj simptoma nije korelirao sa godinama starosti ($\rho = -0,030$; $p = 0,680$). Najčešći simptom je bila povišena telesna temperatura koju je imalo 184 (90,6%) pacijenata, dok su sledeći simptomi po učestalosti bili malaksalost (161 [83,9%]) i kašalj (132 [68,8%]). Postojala je visoko značajna slaba pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti i broja simptoma ($\rho = 0,299$; $p < 0,001$). Žene su od simptoma značajno češće imale mijalgije/artralgije, glavobolju, grebanje u grlu i sekreciju iz nosa u odnosu na muškarce.

Tabela 5 | Distribucija ispitanika prema simptomima i polu

Simptomi	Pol			χ^2	p^*	ϕ/V	OR (95% CI)
	Svi (n=192) N (%)	Muški (n=110) N (%)	Ženski (n=82) N (%)				
Broj simptoma - medijana (IQR)	7 (5-10)	7 (4-9)	8 (5-11)	3650,0 [†]	0,023	-	-
Pojedinačni simptomi							
Povišena temperatura	174 (90,6)	110 (91,8)	73 (89,0)	0,432	0,618	-0,047	0,723 (0,274-1,910)
Malaksalost	161 (83,9)	89 (80,9)	72 (87,8)	1,650	0,237	0,093	1,699 (0,752-3,837)
Kašalj	132 (68,8)	79 (71,8)	53 (64,6)	1,129	0,345	-0,077	0,717 (0,388-1,326)
Mijalgije/artralgije	106 (55,2)	50 (45,5)	56 (68,3)	9,909	0,002	0,227	2,585 (1,422-4,698)
Pojačano zamaranje	104 (54,2)	59 (53,6)	45 (54,9)	0,029	0,885	0,012	1,051 (0,592-1,867)
Gubitak apetita	83 (43,2)	47 (42,7)	36 (43,9)	0,026	0,884	0,012	1,049 (0,589-1,868)
Glavobolja	75 (39,1)	30 (27,3)	45 (54,9)	15,040	< 0,001	0,280	3,243 (1,772-5,935)
Drhtavica	60 (31,3)	32 (29,1)	28 (34,1)	0,559	0,529	0,054	1,264 (0,684-2,337)
Dijareja	58 (30,2)	32 (29,1)	26 (31,7)	0,153	0,752	0,028	1,132 (0,608-2,106)
Grebanje u grlu	50 (26,0)	22 (20,0)	28 (34,1)	4,881	0,031	0,159	2,074 (1,079-3,985)
Anosmija	49 (25,5)	24 (21,8)	25 (30,5)	1,858	0,184	0,098	1,572 (0,818-3,018)
Bolu leđima	46 (24,0)	23 (20,9)	23 (28,0)	1,314	0,306	0,083	1,475 (0,758-2,870)
Sekrecija iz nosa	45 (23,4)	18 (16,4)	27 (32,9)	7,182	0,010	0,193	2,509 (1,267-4,970)
Kratkoća daha	45 (23,4)	24 (21,8)	21 (25,6)	0,376	0,606	0,044	1,234 (0,630-2,414)
Mučnina	45 (23,4)	20 (18,2)	25 (30,5)	3,965	0,058	0,144	1,974 (1,005-3,877)
Ageuzija	44 (22,9)	22 (20,0)	22 (26,8)	1,240	0,300	0,080	1,467 (0,746-2,883)
Pritisak u grudima	43 (22,4)	20 (24,4)	23 (20,9)	0,328	0,602	0,041	1,220 (0,617-2,413)
Bol u grudima	33 (17,2)	18 (16,4)	15 (18,3)	0,123	0,847	0,025	1,144 (0,538-2,432)
Kijanje	20 (10,4)	8 (7,3)	12 (14,6)	2,728	0,150	0,119	2,186 (0,850-5,623)
Povraćanje	16 (8,3)	9 (8,2)	7 (8,5)	0,008	1,000	0,006	1,047 (0,373-2,940)
Bol u trbuhu	16 (8,3)	10 (9,1)	6 (7,3)	0,194	0,794	-0,032	0,789 (0,275-2,268)

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa, osim za broj simptoma gde je dobijena upotrebom *Mann-Withney U* testa.

† *Mann-Withney U* statistika

4.4. Upotreba suplemenata i antibiotika

4.4.1. Upotreba suplemenata

Od svih pacijenata, njih 107 (55,7%) je koristilo bar jedan suplement tokom SARS-CoV-2 infekcije. Nije postojala značajna razlika među polovima u upotrebi suplemenata ($\chi^2 [1] = 0,249$; $p = 0,661$), niti su se osobe koje su koristile suplemente razlikovale u prosečnom uzrastu u odnosu na one koji nisu ($t [190] = 0,853$; $p = 0,395$). Najčešći korišćeni suplement je bio vitamin C (98 [51,0%] pacijenata).

4.4.2. Upotreba antibiotika

Bar jedan antibiotik je koristio 131 (68,2%) ispitanik, pri čemu se upotreba antibiotika nije razlikovala između osoba muškog i ženskog pola ($\chi^2 [1] = 2,404$; $p = 0,158$), niti je bilo razlike u prosečnom uzrastu osoba koje su i koje nisu koristile antibiotike ($t [190] = -1,236$; $p = 0,236$). Najčešće upotrebljavani antibiotici su bili makrolidi koji je koristilo 82 (42,7%) pacijenata. Distribucija upotrebe različitih vrsta suplemenata i antibiotika prema polu se može videti u Tabeli 6.

Tabela 6 | Distribucija ispitanika prema upotrebi suplemenata i antibiotika i polu

Karakteristike	Pol			χ^2	p^*	ϕ	OR (95% CI)
	Svi (n=192) N (%)	Muški (n=110) N (%)	Ženski (n=82) N (%)				
Upotreba suplemenata	107 (55,7)	63 (57,3)	44 (53,7)	0,249	0,661	-0,036	0,864 (0,486-1,536)
Upotreba antibiotika	131 (68,2)	80 (72,7)	51 (62,2)	2,404	0,158	-0,112	0,617 (0,334-1,138)
Vrste suplemenata							
Vitamin A	12 (6,3)	8 (7,3)	4 (4,9)	0,460	0,561	-0,049	0,654 (0,190-2,250)
Vitamin B	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	-	0,181	0,119	-
Vitamin C	98 (51,0)	60 (54,5)	38 (46,3)	1,265	0,307	-0,081	0,720 (0,405-1,277)
Vitamin D	87 (45,3)	51 (46,4)	36 (43,9)	0,115	0,771	-0,024	0,905 (0,509-1,609)
Cink	71 (37,0)	38 (34,5)	33 (40,2)	0,655	0,452	0,058	1,276 (0,707-2,304)
Magnezijum	12 (6,3)	4 (3,6)	8 (9,8)	3,003	0,129	0,125	2,865 (0,832-9,864)
Selen	19 (9,9)	8 (7,3)	11 (13,4)	1,988	0,221	0,102	1,975 (0,757-5,158)
Vrste antibiotika							
Penicilini	13 (6,8)	6 (5,5)	7 (8,5)	0,707	0,563	0,061	1,618 (0,523-5,009)
Cefalosporini	33 (17,2)	23 (20,9)	10 (12,2)	2,506	0,126	0,114	0,525 (0,235-1,176)
Makrolidi	82 (42,7)	44 (40,0)	38 (46,3)	0,772	0,461	0,063	1,295 (0,727-2,309)
Fluorohinoloni	42 (21,9)	34 (30,9)	8 (9,8)	12,300	0,001	-0,253	0,242 (0,105-0,556)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

4.5. Fizikalni nalaz

4.5.1. Vitalni znaci

Od ukupnog broja pacijenata koji su uključeni u studiju, njih 102 (53,1%) je imalo bar jedan abnormalan vitalni znak pri pregledu, pri čemu nije bilo razlike među polovima u učestalosti patoloških vitalnih znakova ($\chi^2 [1] = 0,209$; $p = 0,664$). Osobe koje su imale bar jedan patološki vitalni znak su bile visoko značajno starije u odnosu na osobe sa normalnim vitalnim znacima ($56,2 \pm 15,3$ naspram $49,4 \pm 15,8$ godina; $t [190] = -3,044$; $p = 0,003$). Najčešće poremećen vitalni znak je bila srčana frekvencija (67 [34,9%]). Učestalost patoloških vitalnih znakova prema polu se može videti u Tabeli 7.

4.5.2. Auskultatorni nalaz na plućima

Bar jednu vrstu patološkog auskultatornog nalaza na plućima imalo je 135 (70,3%) pacijenata, pri čemu je postojala značajna razlika među polovima (84 [76,4%] osoba muškog pola naspram 51 [62,2%] osoba ženskog pola; $\chi^2 [1] = 4,518$; $p = 0,039$; $\phi = -0,153$; OR 0,509, 95% CI [0,272-0,953]) (Tabeli 7). Pacijenti sa patološkim nalazom na plućima su bili visoko statistički značajno stariji u odnosu na pacijente sa normalnim nalazom ($57,6 \pm 14,6$ naspram $42,1 \pm 13,4$ godina; $t [190] = -6,885$; $p < 0,001$). Najčešći patološki auskultatorni nalaz su bili pukoti koji su bili prisutni kod 118 (61,5%) pacijenata. Između muškaraca i žena nije bilo značajnih razlika u odnosu na druge vrste patološkog auskultatornog nalaza, kao i u odnosu na sve patološke vitalne znake.

Tabela 7 | Distribucija ispitanika prema patološkim vitalnim znacima i patološkom auskultatornom nalazu na plućima i polu

	Pol			χ^2	p^*	ϕ	OR (95% CI)
	Svi (n=192) N (%)	Muški (n=110) N (%)	Ženski (n=82) N (%)				
Vitalni znaci							
Patološki	102 (53,1)	60 (54,5)	42 (51,2)	0,209	0,664	-0,033	0,875 (0,493-1,552)
Vrste patoloških vitalnih znakova							
Telesna temperatura (>37,0°C)	39 (20,3)	17 (15,5)	22 (26,8)	3,755	0,069	0,140	2,006 (0,985-4,085)
Srčana frekvencija (>100/min)	67 (34,9)	36 (32,7)	31 (37,8)	0,533	0,541	0,053	1,249 (0,687-2,273)
Krvni pritisak (>140/90 mmHg)	16 (8,3)	13 (11,8)	3 (3,7)	4,095	0,063	-0,146	0,283 (0,078-1,029)
Respiratorna frekvencija (>20/min)	19 (9,9)	9 (8,2)	10 (12,2)	0,849	0,465	0,066	1,559 (0,603-4,030)
Auskultatorni nalaz na plućima							
Patološki	135 (70,3)	84 (76,4)	51 (62,2)	4,518	0,039	-0,153	0,509 (0,272-0,953)
Vrste patološkog auskultatornog nalaza							
Oslabljen disajni šum	25 (13,0)	19 (17,3)	6 (7,3)	4,111	0,051	-0,146	0,378 (0,144-0,995)
Pukoti	118 (61,5)	72 (65,5)	46 (56,1)	1,736	0,231	-0,095	0,674 (0,375-1,213)
Vizing	4 (2,1)	3 (2,7)	1 (1,2)	0,524	0,637	-0,052	0,440 (0,045-4,311)
Bronhijalno disanje	9 (4,7)	7 (6,4)	2 (2,4)	1,620	0,305	-0,092	0,368 (0,074-1,819)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa.

4.6. Radiografski nalaz

Patološki radiografski nalaz na plućima je zabeležen kod 154 (80,2%) pacijenata, pri čemu nije postajala značajna razlika između muškaraca i žena ($\chi^2 [1] = 0,080$; $p = 0,855$). Osobe koje su imale patološki radiografski nalaz na plućima su bile visoko značajno starije u odnosu na osobe sa normalnim nalazom ($54,6 \pm 15,2$ naspram $46,6 \pm 17,0$ godina; $t [190] = -2,823$; $p = 0,005$). Vrednosti mBS >6 je imalo 62 (32,3%) pacijenta, ali nije primećena značajna razlika među polovima u učestalosti mBS većeg od 6 ($\chi^2 [1] = 1,178$; $p = 0,349$). Pacijenti sa mBS >6 su bili visoko značajno stariji od onih sa skorom 6 i manjim ($57,1 \pm 12,6$ naspram $51,1 \pm 16,9$ godina; $t [190] = -2,756$; $p = 0,007$).

4.7. Dijagnoza pneumonije

Na osnovu auskultacije i/ili radiografskog nalaza, dijagnoza pneumonije je postavljena kod 150 (78,1%) pacijenata. Muškarci su značajno češće imali pneumoniju u odnosu na žene (93 [84,5%] naspram 57 [69,5%]; $\chi^2 [1] = 6,213$; $p = 0,014$; $\phi = -0,180$; OR 0,417, 95% CI [0,207-0,838]). Osobe sa pneumonijom su bile visoko značajno starije u odnosu na osobe bez pneumonije ($56,6 \pm 14,8$ naspram $40,2 \pm 12,6$ godina; $t [190] = -6,549$; $p < 0,001$). Auskultatorno je dijagnoza pneumonije postavljena kod 131 (68,2%) pacijenta, dok je dijagnoza postavljena radiografski kod 113 (58,9%) pacijenata. Između muškaraca i žena nije bilo značajne razlike u odnosu na postojanje pneumonije koja je dijagnostikovana radiografski ($\chi^2 [1] = 1,595$; $p = 0,237$). Kod muškaraca je značajno češće nego kod žena dijagnoza pneumonije postavljena auskultatorno (83 [75,5%] naspram 48 [58,5%]; $\chi^2 [1] = 6,203$; $p = 0,018$; $\phi = -0,180$; OR 0,459, 95% CI [0,248-0,852]). Saglasnost između ove dve

dijagnostičke metode je bila visoko značajna, ali minimalna ($\kappa = 0,384$; $p < 0,001$), a gledano po polu, saglasnost je bila bolja kod osoba ženskog pola, mada slaba ($\kappa = 0,457$; $p < 0,001$), u odnosu na osobe muškog pola gde je bila minimalna ($\kappa = 0,290$; $p = 0,003$).

4.8. Laboratorijski parametri u odnosu na karakteristike ispitanika sa COVID-19 bolešću

Patološke vrednosti SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE i trombocita su bile značajno češće kod muškaraca nego kod žena (Tabela 8). Nije bilo značajne razlike po polu u odnosu na ostale laboratorijske parametre.

Tabela 8 | Distribucija ispitanika prema patološkim vrednostima RAF i drugih inflamatornih parametara i polu

	Pol			χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Svi (n=192) N (%)	Muški (n=110) N (%)	Ženski (n=82) N (%)				
Pozitivni RAF (povišeni)							
SAA	148 (77,1)	96 (87,3)	52 (63,4)	15,138	<0,001	-0,281	0,253 (0,123-0,519)
CRP	115 (59,9)	85 (77,3)	30 (36,6)	32,377	<0,001	-0,411	0,170 (0,090-0,320)
IL-6	131 (68,2)	87 (79,1)	44 (53,7)	14,018	<0,001	-0,270	0,306 (0,163-0,576)
PCT (>0,1 $\mu\text{g/L}$)	53 (27,6)	46 (41,8)	7 (8,5)	26,039	<0,001	-0,368	0,130 (0,055-0,308)
Feritin	119 (62,0)	78 (70,9)	41 (50,0)	8,716	0,004	-0,213	0,410 (0,226-0,745)
Fibrinogen	120 (62,5)	76 (69,1)	44 (53,7)	4,774	0,035	-0,158	0,518 (0,286-0,938)
D-dimer	101 (52,6)	61 (55,5)	40 (48,8)	0,839	0,383	-0,066	0,765 (0,431-1,357)
Negativni RAF (sniženi)							
Transferin	58 (30,2)	43 (39,1)	15 (18,3)	9,639	0,002	-0,224	0,349 (0,177-0,687)
Albumin	22 (11,5)	18 (16,4)	4 (4,9)	6,109	0,020	-0,178	0,262 (0,085-0,807)
Ostali inflamatorni parametri (patološki)							
Gvožđe	137 (71,4)	94 (85,5)	43 (52,4)	25,053	<0,001	-0,361	0,188 (0,095-0,372)
SE	123 (64,1)	85 (77,3)	38 (46,3)	19,523	<0,001	-0,319	0,254 (0,136-0,473)
Leukociti	33 (17,2)	19 (17,3)	14 (17,1)	0,001	1,000	-0,003	0,986 (0,462-2,105)
Neutrofili	53 (27,6)	28 (25,5)	25 (30,5)	0,596	0,514	0,056	1,284 (0,680-2,427)
Limfociti	92 (47,9)	58 (63,0)	34 (41,5)	2,388	0,145	-0,112	0,635 (0,357-1,131)
Monociti	22 (11,5)	13 (11,8)	9 (11,0)	0,033	1,000	-0,013	0,920 (0,373-2,268)
Eozinofili	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	-	1,000	-0,062	-
Bazofili	4 (2,1)	2 (1,8)	2 (2,4)	-	1,000	0,022	1,350 (0,186-9,789)
Trombociti	41 (21,4)	31 (28,2)	10 (12,2)	7,149	0,008	-0,193	0,354 (0,162-0,773)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

Ispitanici sa komorbiditetima su imali značajno više nivoe SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, D-dimera, veći broj leukocita i neutrofila, i značajno niže nivoe albumina i gvožđa nego ispitanici bez komorbiditeta (Tabela 9). Vrednosti ostalih parametara se nisu značajno razlikovale između ovih grupa ispitanika.

Tabela 9 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Parametar	Komorbiditeti		p*
	Ne Medijana (IQR)	Da Medijana (IQR)	
Pozitivni RAF			
SAA (mg/L)	15,1 (3,6-233,6)	76,1 (11,5-233,6)	<0,001
CRP (mg/L)	7,5 (2,3-33,6)	26,5 (4,9-73,5)	0,002
IL-6 (ng/L)	10,8 (2,7-28,0)	27,0 (6,5-47,8)	0,001
PCT (µg/L)	0,05 (0,04-0,08)	0,07 (0,05-0,12)	0,001
Feritin† (µg/L)	295,9 (108,7-590,0)	449,8 (185,9-1444,5)	0,001
Fibrinogen (g/L)	4,0 (3,0-5,0)	4,1 (3,1-5,1)	0,510
D-dimer (mg/L FEU)	0,48 (0,25-0,86)	0,54 (0,37-1,05)	0,041
Negativni RAF			
Transferin (g/L)	2,18 (1,96-2,57)	2,13 (1,86-2,36)	0,062
Albumin (g/L)	41,0 (37,0-43,0)	38,0 (35,0-41,0)	<0,001
Ostali inflamatorni parametri			
Gvožđe† (µmol/L)	6,3 (4,2-11,3)	5,1 (3,6-8,3)	0,048
SE† (mm/h)	26,0 (14,0-46,5)	41,0 (18,0-63,3)	0,240
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	4,7 (3,8-6,2)	5,4 (4,4-6,8)	0,020
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	2,48 (2,12-4,03)	3,43 (2,52-5,12)	0,002
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	1,35 (1,07-1,72)	1,18 (0,89-1,50)	0,053
Monociti (× 10 ⁹ /L)	0,44 (0,31-0,55)	0,42 (0,31-0,65)	0,486
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	0,02 (0,01-0,06)	0,01 (0,00-0,05)	0,092
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,00-0,07)	0,400
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	199,0 (161,5-244,2)	190,0 (156,8-231,0)	0,653

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Mann-Whitney U* testa.

† Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

Ispitanici kod kojih je pri pregledu u našoj ustanovi bio prisutan jedan ili više patoloških vitalnih znakova su imali značajno više nivoe SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, SE, broj neutrofila, i značajno niže nivoe transferina, albumina, gvožđa, manji broj limfocita i eozinofila nego ispitanici sa normalnim vitalnim znacima (Tabela 10). Kod ispitanika kod kojih je registrovan patološki auskultatorni nalaz na plućima su bili prisutni značajno viši nivoui SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, D-dimera, SE, veći broj neutrofila, i značajno niži nivoui transferina, albumina, gvožđa, manji broj limfocita, eozinofila i trombocita u odnosu na ispitanike sa normalnim auskultatornim nalazom.

Tabela 10 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika u odnosu na prisustvo patoloških vitalnih znakova i patološkog auskultatornog nalaza na plućima

Parametar	Patološki vitalni znaci			Patološki auskultatorni nalaz		
	Ne	Da	<i>p</i> *	Ne	Da	<i>p</i> *
	Medijana (IQR)	Medijana (IQR)		Medijana (IQR)	Medijana (IQR)	
Pozitivni RAF						
SAA (mg/L)	18,4 (3,6-130,3)	71,8 (12,5-224,3)	0,003	5,6 (3,5-17,5)	96,2 (18,6-333,7)	<0,001
CRP (mg/L)	9,4 (1,9-43,7)	26,5 (6,1-73,5)	0,003	3,6 (1,9-10,2)	32,6 (9,4-86,1)	<0,001
IL-6 (ng/L)	8,9 (2,7-34,2)	26,1 (10,8-52,4)	<0,001	2,9 (1,5-10,5)	27,9 (11,3-51,7)	<0,001
PCT (µg/L)	0,06 (0,03-0,09)	0,07 (0,05-0,11)	0,028	0,05 (0,03-0,07)	0,08 (0,05-0,12)	<0,001
Feritin [†] (µg/L)	305,6 (131,9-632,3)	471,1 (168,0-797,8)	0,016	202,2 (96,5-375,9)	538,8 (196,6-808,9)	<0,001
Fibrinogen (g/L)	3,7 (3,0-4,9)	4,3 (3,5-5,2)	0,004	3,2 (2,7-4,1)	4,3 (3,5-5,6)	<0,001
D-dimer (mg/L FEU)	0,52 (0,30-0,92)	0,54 (0,32-1,05)	0,509	0,42 (0,23-0,79)	0,57 (0,34-1,00)	0,007
Negativni RAF						
Transferin (g/L)	2,16 (1,94-2,52)	2,14 (1,91-2,34)	0,016	2,24 (2,04-2,65)	2,12 (1,88-2,34)	<0,001
Albumin (g/L)	39,0 (37,0-42,3)	38,0 (35,0-41,0)	0,049	42,0 (38,5-44,0)	37,0 (35,0-41,0)	0,001
Ostali inflamatorni parametri						
Gvožđe [†] (µmol/L)	7,2 (4,4-10,9)	4,4 (3,5-6,8)	0,001	8,6 (6,0-12,5)	4,4 (3,5-6,9)	<0,001
SE [†] (mm/h)	23,0 (12,0-54,3)	40,0 (20,0-65,0)	0,004	16,0 (10,0-38,0)	42,0 (22,0-64,0)	0,004
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	5,0 (4,1-6,3)	5,4 (4,3-6,9)	0,244	5,0 (4,4-6,2)	5,1 (4,1-6,8)	0,847
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	2,79 (2,30-3,90)	3,40 (2,44-5,12)	0,030	2,67 (2,31-3,73)	3,41 (2,38-5,11)	0,042
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	1,34 (1,07-1,82)	1,16 (0,89-1,44)	0,006	1,47 (1,18-1,98)	1,16 (0,88-1,45)	<0,001
Monociti (× 10 ⁹ /L)	0,43 (0,32-0,63)	0,43 (0,31-0,60)	0,891	0,45 (0,36-0,63)	0,41 (0,30-0,61)	0,173
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	0,03 (0,00-0,07)	0,01 (0,00-0,03)	0,002	0,04 (0,02-0,11)	0,01 (0,00-0,04)	<0,001
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,505	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,065
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	205,0 (166,0-244,0)	187,0 (155,0-236,3)	0,191	212,0 (179,0-246,0)	182,0 (155,0-236,0)	0,003

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Mann-Whitney U* testa.

[†] Za određivanje značajnosti razlike za ceo uzorak, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

Ni jedan od laboratorijskih parametara nije značajno korelirao sa ukupnim brojem simptoma COVID-19 koji su bili prisutni od početka bolesti do pregleda u našoj ustanovi (Slika 3). Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, D-dimera, transferina, albumina, SE i broj trombocita su značajno korelirali sa trajanjem COVID-19 bolesti. Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, D-dimera transferina, albumina, gvožđa, broj leukocita, neutrofila, monocita i broj trombocita su pokazali značajnu korelaciju sa vrednostima mBS.

	Broj simptoma	Trajanje bolesti (dani)	mBS
SAA	0,124	0,199*	0,396*
CRP	0,124	0,232*	0,371*
IL-6	0,121	0,182*	0,350*
PCT	-0,050	-0,038	0,164*
Feritin[†]	0,098	0,215*	0,228*
Fibrinogen	0,078	0,295*	0,334*
D-dimer	0,063	0,260*	0,188*
Transferin	-0,045	-0,151*	-0,203*
Albumin	-0,129	-0,254*	-0,308*
Gvožđe[†]	0,033	-0,052	-0,270*
SE[†]	0,105	0,278*	0,316*
Leukociti	0,067	0,075	0,355*
Neutrofili	0,117	0,127	0,396*
Limfociti	-0,134	-0,136	-0,121
Monociti	-0,035	-0,107	0,146*
Eozinofili	-0,090	0,001	-0,044
Bazofili	0,012	-0,032	0,106
Trombociti	0,041	0,161*	0,196*

mBS, modificovani *Brixia* skor; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Slika 3 | Korelacioni matriks (*Spearman*-ov koeficijent korelacije) za reaktante akutne faze i druge inflamatorne parametre u odnosu na kliničke i radiografske karakteristike. Korelacija za parametre označene simbolom † se odnosi na Z-koeficijente navedenih parametara, s obzirom na polno (feritin, gvožđe, SE) i uzrasno (SE) specifične referentne vrednosti. Korelacioni koeficijenti označeni zvezdicom (*) su statistički značajni ($p < 0,05$).

Kod ispitanika koji su imali patološki radiografski nalaz na plućima su bile prisutne značajno više vrednosti medijane nivoa SAA, CRP-a, IL-6, fibrinogena, SE i broja neutrofila, i značajno niže vrednosti medijane nivoa gvožđa, nego kod osoba sa normalnim radiografskim nalazom (Tabela 11). Ispitanici koji su imali mBS >6 su takođe imali značajno više vrednosti medijane nivoa SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, SE, broja leukocita i broja neutrofila, i značajno niže vrednosti medijane nivoa transferina, albumina, gvožđa i broja trombocita u odnosu na ispitanike sa mBS ≤6.

Tabela 11 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika u odnosu na prisustvo patološkog radiografskog nalaza na plućima i mBS-a >6

Parametar	Patološki radiografski nalaz			mBS >6		
	Ne Medijana (IQR)	Da Medijana (IQR)	<i>p</i> *	Ne Medijana (IQR)	Da Medijana (IQR)	<i>p</i> *
Pozitivni RAF						
SAA (mg/L)	11,4 (3,6-53,7)	64,7 (8,6-267,0)	0,001	19,2 (4,3-101,3)	130,5 (20,1-521,0)	<0,001
CRP (mg/L)	6,4 (2,1-24,2)	27,2 (4,0-73,5)	<0,001	10,2 (2,9-40,6)	39,9 (13,5-100,4)	<0,001
IL-6 (ng/L)	5,5 (1,9-27,3)	22,4 (5,8-46,2)	0,001	11,6 (3,0-34,2)	30,9 (15,2-55,2)	<0,001
PCT (µg/L)	0,07 (0,04-0,10)	0,07 (0,05-0,10)	0,644	0,06 (0,04-0,09)	0,07 (0,06-0,12)	0,016
Feritin [†] (µg/L)	329,6 (145,1-586,2)	384,6 (154,1-703,1)	0,304	315,6 (130,0-621,6)	560,3 (222,0-956,0)	0,001
Fibrinogen (g/L)	3,3 (3,0-4,3)	4,1 (3,3-5,2)	0,005	3,8 (3,0-4,9)	4,7 (3,5-5,9)	0,001
D-dimer (mg/L FEU)	0,43 (0,24-0,89)	0,54 (0,34-0,98)	0,134	0,51 (0,29-0,99)	0,55 (0,34-0,98)	0,365
Negativni RAF						
Transferin (g/L)	2,20 (2,05-2,36)	2,14 (1,88-2,41)	0,133	2,20 (1,99-2,48)	2,09 (1,83-2,34)	0,022
Albumin (g/L)	39,5 (37,0-43,0)	38,5 (35,0-42,0)	0,057	40,0 (36,0-42,0)	37,0 (34,0-40,3)	<0,001
Ostali inflamatorni parametri						
Gvožđe [†] (µmol/L)	7,6 (4,9-12,8)	5,0 (3,6-8,2)	0,006	6,2 (4,2-10,6)	4,3 (3,8-6,8)	0,001
SE [†] (mm/h)	20,0 (12,8-40,5)	40,0 (18,0-62,3)	0,007	27,0 (14,0-50,5)	50,0 (26,0-71,0)	0,004
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	4,9 (4,1-5,5)	5,3 (4,2-6,8)	0,154	4,9 (3,9-5,9)	5,7 (4,7-8,4)	<0,001
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	2,59 (2,31-3,44)	3,31 (2,36-5,12)	0,043	2,81 (2,30-3,65)	4,15 (2,74-6,21)	<0,001
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	1,38 (1,11-1,76)	1,20 (0,89-1,57)	0,061	1,31 (1,01-1,65)	1,14 (0,83-1,51)	0,079
Monociti (× 10 ⁹ /L)	0,43 (0,34-0,63)	0,43 (0,31-0,61)	0,718	0,41 (0,31-0,57)	0,47 (0,34-0,70)	0,100
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	0,03 (0,00-0,06)	0,01 (0,00-0,05)	0,377	0,02 (0,00-0,06)	0,01 (0,00-0,04)	0,159
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,867	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,796
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	182,5 (157,3-218,5)	196,5 (159,3-246,0)	0,379	187,0 (155,8-227,0)	205,0 (167,8-266,3)	0,036

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); mBS, modifikovani Brixia skor; RAF, reaktanti akutne faze. SAA, serumski amiloid A. CRP, C-reaktivni protein. IL-6, interleukin-6. PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena primenom *Mann-Whitney U* testa.

[†] Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

Ispitanici kod kojih je postavljena dijagnoza pneumonije su imali značajno više nivoe SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, D-dimera, SE i veći broja neutrofila, i značajno niže nivoe transferina, albumina, gvožđa, manji broj limfocita i eozinofila nego pacijenti bez pneumonije (Tabela 12).

Tabela 12 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika u odnosu na prisustvo pneumonije

Parametri	Pneumonija		p*
	Ne Medijana (IQR)	Da Medijana (IQR)	
Pozitivni RAF			
SAA (mg/L)	4,1 (3,5-11,6)	76,1 (16,1-293,8)	<0,001
CRP (mg/L)	2,9 (1,6-7,3)	28,2 (6,9-80,1)	<0,001
IL-6 (ng/L)	2,6 (1,4-5,4)	27,0 (10,7-50,5)	<0,001
PCT (µg/L)	0,04 (0,03-0,06)	0,07 (0,05-0,11)	<0,001
Feritin† (µg/L)	176,1 (81,9-372,3)	519,1 (188,6-797,8)	<0,001
Fibrinogen (g/L)	3,0 (2,6-4,0)	4,2 (3,5-5,5)	<0,001
D-dimer (mg/L FEU)	0,41 (0,20-0,57)	0,56 (0,34-0,99)	0,003
Negativni RAF			
Transferin (g/L)	2,24 (2,05-2,64)	2,13 (1,89-2,35)	0,004
Albumin (g/L)	42,0 (39,0-44,0)	37,5 (35,0-41,0)	<0,001
Ostali inflamatorni parametri			
Gvožđe† (µmol/L)	10,0 (6,7-13,5)	4,6 (3,5-7,1)	<0,001
SE† (mm/h)	14,5 (10-24,0)	40,0 (20,0-64,0)	<0,001
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	4,9 (4,1-6,0)	5,3 (4,2-6,8)	0,180
Neutrofilii (× 10 ⁹ /L)	2,48 (2,23-3,46)	3,35 (2,41-5,07)	0,004
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	1,46 (1,19-1,93)	1,17 (0,89-1,50)	<0,001
Monociti (× 10 ⁹ /L)	0,44 (0,34-0,62)	0,42 (0,31-0,62)	0,754
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	0,04 (0,02-0,10)	0,01 (0,00-0,04)	<0,001
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,107
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	208,5 (178,5-238,3)	188,0 (155,0-244,0)	0,108

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Mann-Whitney U* testa.

† Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

4.9. Korelacija između SAA i različitih laboratorijskih parametara kod COVID-19 bolesti

Korelaciona analiza je pokazala da je postojala značajna jaka pozitivna korelacija između nivoa SAA i nivoa CRP-a i IL-6, umerena pozitivna korelacija sa nivoima PCT-a, feritina, fibrinogena, SE i brojem neutrofila, i slaba pozitivna korelacija sa nivoima D-dimera i brojem leukocita (Slika 4). Nivoi SAA su umereno negativno korelirali sa nivoima gvožđa, albumina, transferina, brojem limfocita i eozinofila. Nije postojala korelacija između SAA i broja monocita, bazofila i trombocita. Detalji korelacione analize za ostale laboratorijske parametre prikazana je na Slici 4.

CRP	0,862																			
IL-6	0,781	0,82																		
PCT	0,634	0,663	0,606																	
Feritin	0,634	0,651	0,552	0,583																
Fibrinogen	0,568	0,653	0,564	0,384	0,429															
D-dimer	0,342	0,368	0,333	0,276	0,165	0,348														
Transferin	-0,476	-0,494	-0,415	-0,355	-0,587	-0,259	-0,317													
Albumin	-0,647	-0,661	-0,607	-0,424	-0,388	-0,512	-0,464	0,493												
Gvožđe	-0,673	-0,664	-0,742	-0,437	-0,334	-0,382	-0,197	0,324	0,456											
SE	0,621	0,683	0,613	0,393	0,437	0,793	0,49	-0,327	-0,592	-0,493										
Leukociti	0,277	0,27	0,242	0,19	0,204	0,264	0,131	-0,144	-0,261	-0,097	0,308									
Neutrofil	0,436	0,42	0,443	0,297	0,278	0,371	0,201	-0,23	-0,415	-0,297	0,448	0,905								
Limfociti	-0,434	-0,432	-0,516	-0,309	-0,223	-0,27	-0,166	0,247	0,374	0,479	-0,294	0,224	-0,112							
Monociti	-0,053	-0,094	-0,154	-0,027	-0,053	-0,051	-0,038	0,055	0,067	0,161	-0,041	0,546	0,351	0,382						
Eozinofili	-0,442	-0,451	-0,532	-0,347	-0,318	-0,215	0,003	0,161	0,222	0,552	-0,27	0,197	0,036	0,446	0,327					
Bazofili	-0,166	-0,134	-0,18	-0,02	-0,106	-0,01	0,112	0,082	0,002	0,271	-0,082	0,358	0,236	0,395	0,367	0,375				
Trombociti	-0,091	-0,049	-0,132	-0,141	-0,113	0,197	-0,014	0,076	-0,04	0,17	0,143	0,471	0,396	0,207	0,325	0,326	0,267			
	SAA	CRP	IL-6	PCT	Feritin	Fibrinogen	D-dimer	Transferin	Albumin	Gvožđe	SE	Leukociti	Neutrofil	Limfociti	Monociti	Eozinofili	Bazofili			

Slika 4 | Korelacioni matriks (Spearman-ov koeficijent korelacije) za reaktante akutne faze i druge inflamatorne parametre.

4.10. Karakteristike elektroforeze proteina seruma kod COVID-19 bolesti

Od ukupnog broja pacijenata (192), za njih 168 (87,5%) je urađena elektroforeza proteina seruma. Patološki rezultat elektroforeze proteina seruma (bar jedna od 5 proteinskih frakcija van referentnog opsega [albumini nisu uključeni u analizu jer su određivani posebno]) imalo je 126/168 (75%) pacijenata (Tabela 13). Najčešće poremećena proteinska frakcija je bila $\alpha 1$ kod 105/168 (62,5%) pacijenata, a najređe $\beta 1$ kod 15 (8,9%). Najveći broj pacijenata koji su imali patološki nalaz elektroforeze proteina seruma je imalo istovremeno dve poremećene frakcije (68/168 [40,5%]) od čega je najčešća kombinacija poremećenih frakcija bila $\alpha 1$ i $\alpha 2$ (59/168 [35,1%]). Muškarci su značajno češće imali patološki nalaz elektroforeze proteina seruma u odnosu na žene, ali se broj poremećenih frakcija nije razlikovao između ove dve grupe ispitanika. Osobe muškog pola su značajno češće imale poremećenu $\alpha 1$ frakciju u odnosu na osobe ženskog pola, dok nije bilo značajne razlike u poremećaju drugih frakcija između ove dve grupe.

Tabela 13 | Distribucija ispitanika prema karakteristikama elektroforeze proteina seruma i polu

Karakteristike	Pol			χ^2	p^*	ϕ/V	OR (95% CI)
	Svi (n=168) N (%)	Muški (n=97) N (%)	Ženski (n=71) N (%)				
Elektroforeza proteina (patološka)	126 (75,0)	79 (81,4)	24 (66,2)	5,082	0,030	-0,174	0,446 (0,219-0,907)
Broj poremećenih frakcija							
0	42 (25,0)	18 (18,6)	24 (33,8)	7,414	0,112	0,213	-
1	24 (14,3)	12 (12,4)	12 (16,9)				
2	68 (40,5)	43 (44,3)	25 (35,2)				
3	26 (15,5)	18 (18,6)	8 (11,3)				
4	8 (4,8)	6 (6,2)	2 (2,8)				
Individualne frakcije (patološke)							
$\alpha 1$	105 (62,5)	71 (73,2)	34 (47,9)	11,203	0,001	-0,258	0,337 (0,176-0,643)
$\alpha 2$	103 (61,3)	64 (66,0)	39 (54,9)	2,110	0,153	-0,112	0,628 (0,335-1,178)
$\beta 1$	15 (8,9)	10 (10,3)	5 (7,0)	0,538	0,588	-0,057	0,658 (0,215-2,020)
$\beta 2$	18 (10,7)	13 (13,4)	5 (7,0)	1,733	0,216	-0,102	0,490 (0,166-1,442)
γ	28 (16,7)	17 (17,5)	11 (15,5)	0,112	0,835	-0,027	0,863 (0,377-1,977)

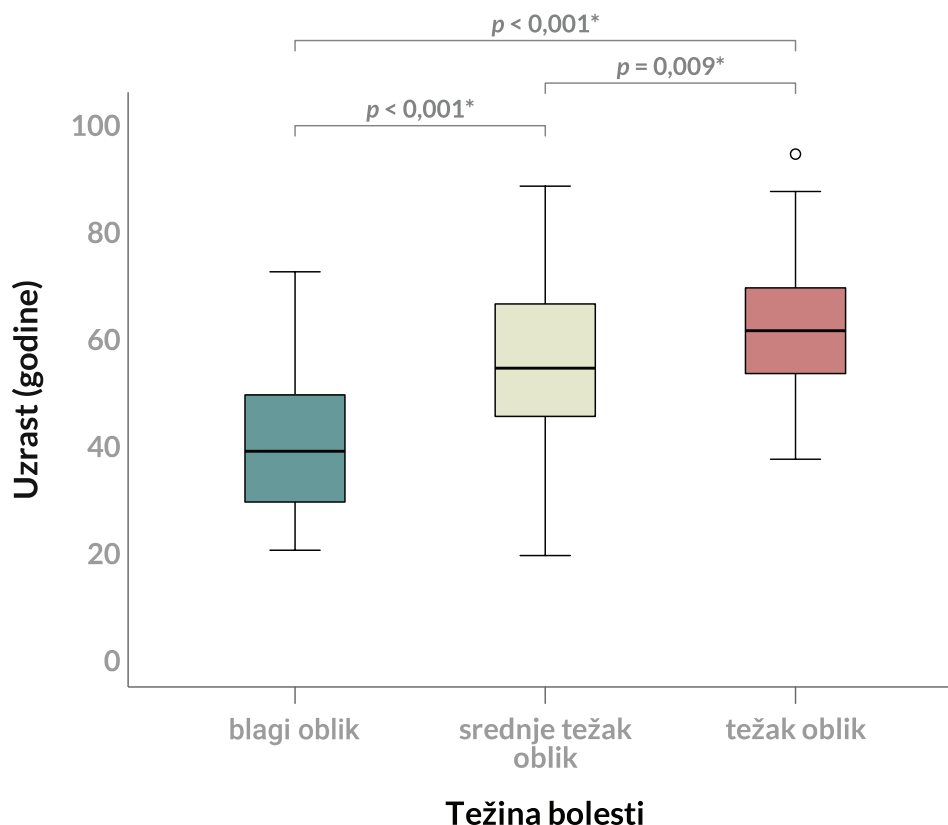
V , Cramer-ov V koeficijent; τ_c , Kendall-tau c koeficijent.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

4.11. Karakteristike COVID-19 u odnosu na težinu bolesti

4.11.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na težinu bolesti

Prema klasifikaciji SZO, u našoj studiji je bilo 42 (21,9%) pacijenta sa blagim, 113 (58,9%) sa srednje teškim i 37 (19,3%) teškim oblikom COVID-19. Postojala je značajna razlika između muškaraca i žena prema težini COVID-19 bolesti ($\chi^2 [2] = 6,342; p = 0,042; V = 0,182$), ali ista nije utvrđena *post-hoc* analizom između različitih grupa. Prosečna starost pacijenata sa blagim, srednje teškim i teškim oblikom bolesti je iznosila $40,2 \pm 12,6$, $54,8 \pm 15,1$ i $62,2 \pm 12,6$ godina, pri čemu je između sve tri grupe međusobnim poređenjem uočena značajna razlika ($F [2] = 26,070; p < 0,001$) (Slika 5).



Slika 5 | Prosečna starost ispitanika prema težini COVID-19 bolesti

Prisustvo bar jednog komorbiditeta je zabeleženo kod 50% ispitanika sa blagim, 61,9% sa srednje teškim i kod 73% ispitanika sa teškim oblikom COVID-19 bolesti (Tabela 14). Između ove tri grupe ispitanika nije bilo značajne razlike u odnosu na prisustvo komborditeta, kao i u odnosu na broj komorbiditeta. Osobe sa teškim oblikom bolesti su značajno češće imale hipertenziju nego osobe sa blagim i srednje teškim oblikom. Nasuprot tome, osobe sa blagim oblikom COVID-19 bolesti su imale češće astmu nego osobe sa srednje teškim i teškim oblikom ove bolesti. U odnosu na druge vrste komorbiditeta nije bilo značajne razlike.

Tabela 14 | Distribucija ispitanika prema komorbiditetima i težini COVID-19 bolesti

Karakteristike	Težina kliničke slike			χ^2	p^*	V
	Blaga (n=42) N (%)	Srednje teška (n=113) N (%)	Teška (n=37) N (%)			
Komorbiditeti	21 (50,0)	70 (61,9)	27 (73,0)	4,410	0,112	0,152
Broj komorbiditeta						
1	13 (31,0)	37 (32,7)	14 (37,8)	4,999	0,546	0,115
2	5 (11,9)	19 (16,8)	8 (21,6)			
3 ili više	3 (7,1)	14 (12,4)	5 (13,5)			
Vrste komorbiditeta						
Hipertenzija	7 (16,7)	48 (42,5)	19 (51,4)	11,787	0,002	0,248
Kardiovaskularne bolesti [†]	5 (11,9)	18 (15,9)	9 (24,3)	2,292	0,315	0,109
Gojaznost	3 (7,1)	18 (15,9)	9 (24,3)	4,424	0,121	0,152
Dijabetes melitus	1 (2,4)	14 (12,4)	4 (10,8)	3,627	0,158	0,135
Astma	6 (14,3)	2 (1,8)	1 (2,7)	8,700	0,009	0,241
Autoimune bolesti [‡]	3 (7,1)	3 (2,7)	2 (5,4)	2,136	0,417	0,095
Hipotireoza	2 (4,8)	3 (2,7)	0 (0,0)	1,506	0,577	0,096
Imunosupresija [§]	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (2,7)	0,982	0,642	0,077
HBI	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)	1,058	0,771	0,105
Aktivni malignitet	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)	1,058	0,771	0,105
Hiperlipidemija	1 (2,4)	1 (0,9)	1 (2,7)	1,633	0,367	0,066
Trombofilija	2 (4,8)	1 (0,9)	0 (0,0)	2,814	0,217	0,139
Bolest jetre	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3,071	0,411	0,137

HBI, hronična bubrežna insuficijencija; V, Cramer-ov V koeficijent.

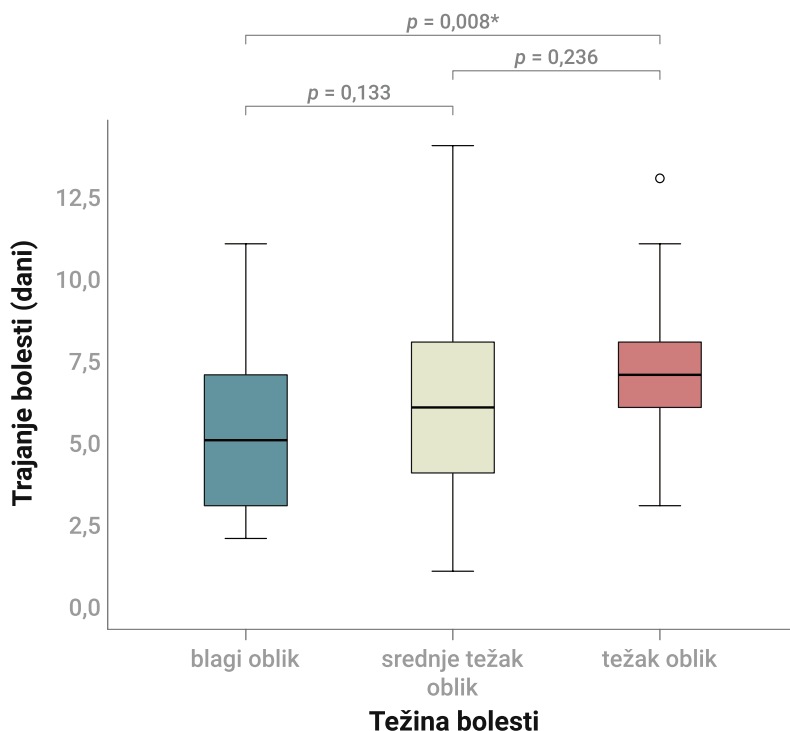
* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

[†] Aritmija, angina pektoris, srčana insuficijencija, prethodni infarkt miokarda.

[‡] Reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, Hashimoto tireoiditis

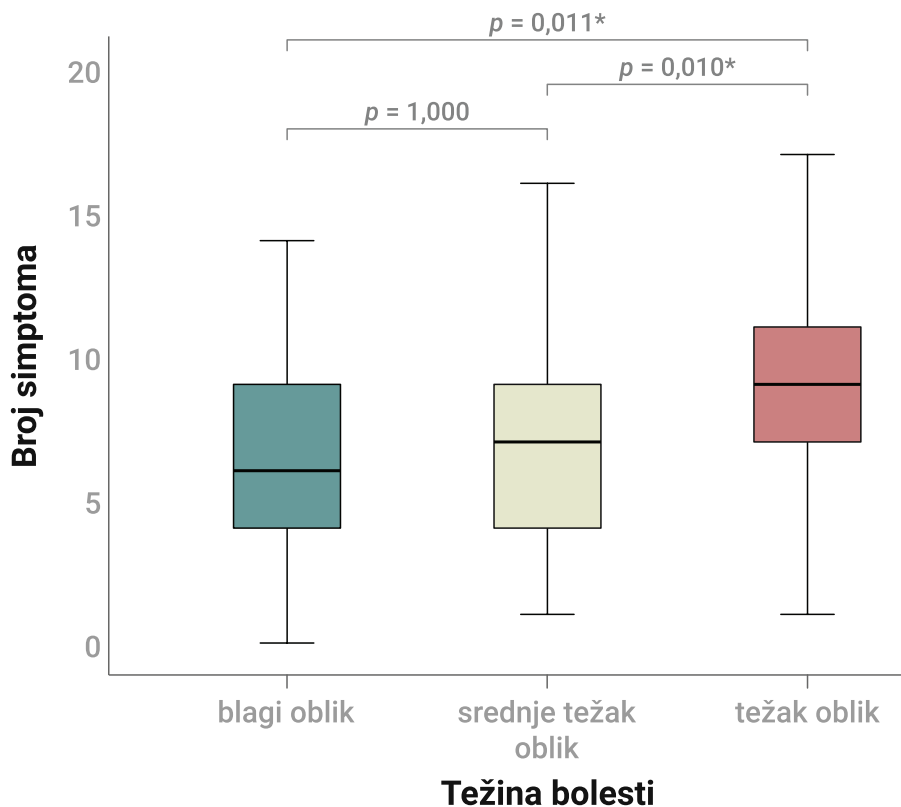
[§] Imunosupresivna terapija

Postojala je značajna razlika ($T_{JT} = 6264,0$; $p = 0,009$) između sve tri grupe ispitanika u odnosu na medijanu trajanja COVID-19 bolesti (od pojave prvih simptoma do momenta pregleda u našoj ustanovi) (Slika 6). Najveća dužina trajanja bolesti zabeležena je kod osoba sa teškim oblikom bolesti (7,0 [6,0-8,5] dana), zatim kod osoba sa srednje teškim (6,0 [4,0-8,0] dana), a najkraća kod osoba sa blagim oblikom bolesti (5,0 [3,0-7,0]).



Slika 6 | Medijana dužine trajanja COVID-19 bolesti prema težini kliničke slike

Pokazano je da medijana broja simptoma COVID-19 bolesti koji su bili prisutni od početka bolesti do momenta pregleda u našoj ustanovi raste sa težinom kliničke slike (6 kod blagog, 7 kod srednje teškog i 9 kod teškog oblika bolesti) (Tabela 15). Između ispitivanih grupa uočena je značajna razlika ($T_{JT} = 6,228$; $p = 0,011$) u odnosu na medijanu broja simptoma COVID-19 bolesti, dok je *post-hoc* analiza pokazala da je ova razlika bila značajna između blagog i teškog oblika i između srednje teškog i teškog oblika, ali ne i između blagog i srednje teškog oblika (Slika 7).



Slika 7 | Medijana broja simptoma prema težini COVID-19 bolesti.

Osobe sa srednje teškim i teškim oblikom COVID-19 bolesti su imale značajno češće pojačano zamaranje, gubitak apetita, drhtavicu i kratkoću daha nego osobe blagom kliničkom slikom. Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na sve druge simptome COVID-19 bolesti (Tabela 15).

Tabela 15 | Distribucija ispitanika prema simptomima i težini COVID-19 bolesti

Simptomi	Težina kliničke slike			χ^2	p^*	V
	Blaga (n=42) N (%)	Srednje teška (n=113) N (%)	Teška (n=37) N (%)			
Broj simptoma - medijana (IQR)	6 (4-9)	7 (4-10)	9 (7-11)	6228,0 [†]	0,011	-
Pojedinačni simptomi						
Povišena temperatura	37 (88,1)	101 (89,4)	36 (97,3)	2,469	0,276	0,113
Malaksalost	33 (78,6)	93 (82,3)	35 (94,6)	4,220	0,124	0,148
Kašalj	25 (59,5)	78 (69,0)	29 (78,4)	3,265	0,202	0,130
Mijalgije/artralgiije	22 (52,4)	60 (53,1)	24 (64,9)	1,735	0,431	0,095
Pojačano zamaranje	16 (38,1)	58 (51,3)	30 (81,1)	15,532	<0,001	0,284
Gubitak apetita	10 (23,8)	49 (43,4)	24 (64,9)	13,512	0,001	0,265
Glavobolja	19 (45,2)	41 (36,3)	15 (40,5)	1,074	0,565	0,075
Drhtavica	9 (21,4)	33 (29,2)	18 (48,6)	7,319	0,025	0,195
Dijareja	14 (33,3)	30 (26,5)	14 (37,8)	1,934	0,382	0,100
Grebanje u grlu	9 (21,4)	32 (28,3)	9 (24,3)	0,825	0,651	0,066
Anosmija	15 (35,7)	25 (22,1)	9 (24,3)	3,010	0,233	0,125
Bolu leđima	10 (23,8)	26 (23,0)	10 (27,0)	0,248	0,867	0,036
Sekrecija iz nosa	11 (26,2)	25 (22,1)	9 (24,3)	0,302	0,865	0,040
Kratkoća daha	7 (16,7)	22 (19,5)	16 (43,2)	10,153	0,007	0,230
Mučnina	6 (14,3)	27 (23,9)	12 (32,4)	3,642	0,168	0,138
Ageuzija	11 (26,2)	23 (20,4)	10 (27,0)	1,029	0,642	0,073
Pritisak u grudima	14 (33,3)	21 (18,6)	8 (21,6)	3,848	0,151	0,142
Bol u grudima	5 (11,9)	20 (17,7)	8 (21,6)	1,355	0,519	0,084
Kijanje	4 (9,5)	10 (8,8)	6 (16,2)	1,739	0,459	0,093
Povraćanje	1 (2,4)	11 (9,7)	4 (10,8)	2,596	0,275	0,115
Bol u trbuhu	2 (4,8)	13 (11,5)	1 (2,7)	3,149	0,219	0,139

V , Cramer-ov V koeficijent; IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa, osim za broj simptoma gde je dobijena upotrebom *Jonckheere-Terpstra* testa.

[†] *Jonckheere-Terpstra* statistika.

Pri pregledu je bar jedan patološki vitalni znak imalo 10 (23,8%) pacijenata sa blagim, 64 (56,6%) sa srednje teškim i 28 (75,7%) sa teškim oblikom COVID-19 bolesti (Tabela 16). Između ovih grupa je uočena značajna razlika ($\chi^2 [2] = 22,610$; $p < 0,001$) u odnosu na prisustvo bar jednog patološkog vitalnog znaka. Sve vrste patoloških vitalnih znakova su bile češće kod osoba sa teškim i srednje teškim nego kod osoba sa blagim oblikom COVID-19, ali je značajna razlika dobijena samo za postojanje povišene telesne temperature, povišen krvni pritisak i respiratornu frekvenciju veću od 20/min. Takođe, patološki auskultatorni nalaz je značajno češće bio prisutan kod ispitanika sa teškim i srednje teškim oblikom bolesti nego sa blagim. Od svih patoloških nalaza, samo su se oslabljen disajni šum i pukoti značajno češće javljali kod ispitanika sa teškim i srednje teškim oblikom bolesti nego sa blagim.

Tabela 16 | Distribucija ispitanika prema patološkim vitalnim znacima i patološkom auskultatornom nalazu na plućima u odnosu na težinu COVID-19 bolesti

	Težina bolesti			χ^2	<i>p</i> *	<i>V</i>
	Blaga (n=42) N (%)	Srednje teška (n=113) N (%)	Teška (n=37) N (%)			
Vitalni znaci						
Patološki	10 (23,8)	64 (56,6)	28 (75,7)	22,610	<0,001	0,343
Vrste patoloških vitalnih znakova						
Telesna temperatura (>37,0°C)	8 (19,0)	42 (37,2)	17 (45,9)	6,889	0,034	0,189
Srčana frekvencija (>100/min)	1 (2,4)	12 (10,6)	3 (8,1)	2,596	0,274	0,119
Krvni pritisak (>140/90 mmHg)	0 (0,0)	6 (5,3)	13 (35,1)	26,316	<0,001	0,419
Respiratorna frekvencija (>20/min)	8 (19,0)	57 (50,4)	26 (70,3)	21,723	<0,001	0,336
Auskultatorni nalaz na plućima						
Patološki	1 (2,4)	98 (86,7)	36 (97,3)	120,341	<0,001	0,792
Vrsta patološkog auskultatornog nalaza						
Oslabljen disajni šum	0 (0,0)	19 (16,8)	16,2 (24,0)	10,390	0,004	0,205
Pukoti	0 (0,0)	84 (74,3)	34 (91,9)	89,352	<0,001	0,682
Vizing	1 (2,4)	3 (2,7)	0 (0,0)	0,729	1,000	0,072
Bronhijalno disanje	0 (0,0)	8 (7,1)	1 (2,7)	3,229	0,176	0,141

V, Cramer-ov *V* koeficijent.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

Patološki radiografski nalaz na plućima je značajno češće bio prisutan kod ispitanika sa teškim i srednje teškim nego sa blagim oblikom COVID-19 bolesti (Tabela 17). Vrednosti mBS >6 su bile značajno češće prisutne kod pacijenata sa srednje teškim i teškim oblikom COVID-19 bolesti nego kod osoba sa blagim oblikom.

Tabela 17 | Distribucija ispitanika prema radiografskom nalazu na plućima i težini COVID-19 bolesti

	Težina bolesti			χ^2	<i>p</i> *	<i>V</i>
	Blaga (n=42) N (%)	Srednje teška (n=113) N (%)	Teška (n=37) N (%)			
Radiografski nalaz						
Patološki	20 (47,6)	100 (88,5%)	34 (91,9%)	36,170	<0,001	0,434
mBS >6	0 (0,0)	43 (38,1)	19 (51,4)	27,894	<0,001	0,381

V, Cramer-ov *V* koeficijent; mBS, modifikovani *Brixia* skor.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa.

Nije primećena značajna razlika u učestalosti upotrebe suplemenata (χ^2 [2] = 0,771; *p* = 0,728) i antibiotika (χ^2 [2] = 5,778; *p* = 0,055) između ispitanika sa različitim težinama kliničke slike COVID-19 bolesti (Tabela 18).

Tabela 18 | Distribucija ispitanika prema upotrebi suplemenata i antibiotika i težini bolesti

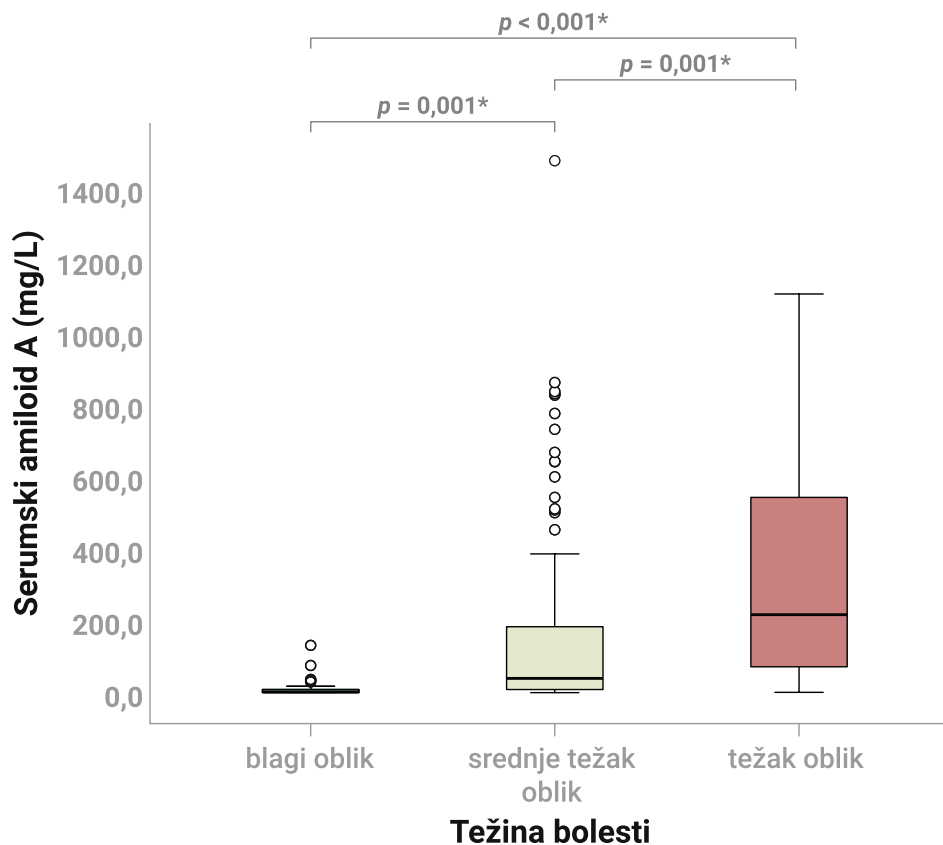
	Težina COVID-19			χ^2	<i>p</i> *	<i>V</i>
	Blaga (n=42) N (%)	Srednje teška (n=113) N (%)	Teška (n=37) N (%)			
Karakteristike						
Upotreba suplemenata	25 (59,5)	60 (53,1)	22 (59,5)	0,771	0,729	0,063
Upotreba antibiotika	25 (59,5)	75 (66,4)	31 (83,8)	5,778	0,055	0,173

V, Cramer-ov *V* koeficijent; CI.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

4.11.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na težinu bolesti

U odnosu na težinu kliničke slike, postojao je visoko značajan trend porasta vrednosti medijane SAA od blagog, preko srednje teškog do teškog oblika COVID-19 bolesti (4,1 [3,5-11,6], naspram 42,3 [11,0-202,0] naspram 219,0 [70,4-557,5] mg/L; $T_{JT} = 8442,0$; $p < 0,001$) (Slika 8). Razlika u vrednostima medijane SAA je bila visoko značajna između sve tri grupe ispitanika.



Slika 8 | Medijana SAA vrednosti prema težini COVID-19

Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, D-dimera, SE i broj neutrofila su bili značajno viši, dok su nivoi transferina, albumina, gvožđa, broj limfocita i eozinofila bili značajno niži sa progresijom težine bolesti od blagog, preko srednje teškog do teškog oblika bolesti (Tabela 19). Nivoi D-dimera, transferina, broj neutrofila i broj monocita se nisu značajno razlikovali među navedenim grupama kod osoba ženskog pola, kao ni broj leukocita, bazofila i trombocita kod svih ispitanika i odvojeno po polu.

Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj limfocita i broj eozinofila su na osnovu ROC analize pokazali dobre klasifikacione karakteristike za težak oblik COVID-19, kako za sve ispitanike, tako i posebno za osobe muškog i ženskog pola (Tabela 20). Broj neutrofila je pokazao dobre klasifikacione karakteristike za težak oblik COVID-19 samo kod osoba muškog pola, dok su monociti pokazali dobre klasifikacione sposobnosti i kod svih ispitanika i kod muškaraca, ali ne i kod osoba ženskog pola. Nivoi D-dimera, broj leukocita, bazofila i trombocita nisu pokazali klasifikacione karakteristike za težak oblik COVID-19.

Poređenjem AUC vrednosti, nivoi SAA su imali značajno bolje klasifikacione karakteristike za težak oblik COVID-19 bolesti u odnosu na PCT, fibrinogen, transferin, albumin i broj monocita za težak oblik COVID-19 bolesti (Tabela 21). Klasifikacione karakteristike SAA za težak oblik COVID-19 bolesti se nisu razlikovale od klasifikacionih karakteristika CRP-a, IL-6, broja limfocita i broja eozinofila.

Tabela 19 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika i po polu u odnosu na težinu COVID-19 bolesti

Parametar	Svi	Težina COVID-19			p*	
		Blaga Medijana (IQR)	Srednje teška Medijana (IQR)	Teška Medijana (IQR)		
 Pozitivni RAF						
SAA (mg/L)	Svi	32,5 (5,8-218,0)	4,1 (3,5-11,6)	42,3 (11,0-202,0)	219,0 (70,4-557,5)	<0,001
	M	95,5 (13,2-335,7)	7,6 (3,5-12,7)	102,3 (18,7-342,0)	303,5 (143,2-985,6)	<0,001
	Ž	15,7 (3,5-66,0)	3,5 (3,5-9,7)	17,1 (5,0-61,1)	96,2 (48,9-421,0)	<0,001
CRP (mg/L)	Svi	21,7 (3,4-55,8)	2,9 (1,6-7,3)	25,1 (4,3-50,4)	86,1 (33,0-125,9)	<0,001
	M	33,5 (13,1-88,1)	3,5 (2,1-14,0)	32,6 (14,5-76,6)	91,7 (60,6-146,1)	<0,001
	Ž	6,2 (1,9-24,1)	2,3 (1,2-6,0)	6,3 (3,0-24,1)	38,1 (11,0-101,0)	<0,001
IL-6 (ng/L)	Svi	19,9 (4,7-43,7)	2,5 (1,4-5,4)	21,6 (8,8-40,5)	50,9 (28,2-68,7)	<0,001
	M	27,9 (10,5-51,1)	2,5 (1,5-7,8)	27,5 (12,2-44,1)	54,1 (43,2-76,6)	<0,001
	Ž	8,8 (3,0-26,6)	2,7 (1,4-5,6)	11,0 (4,8-23,9)	28,6 (20,4-55,1)	<0,001
PCT (µg/L)	Svi	0,07 (0,04-0,10)	0,04 (0,03-0,06)	0,07 (0,05-0,10)	0,1 (0,06-0,14)	<0,001
	M	0,09 (0,06-0,13)	0,05 (0,04-0,06)	0,09 (0,06-0,13)	0,13 (0,08-0,16)	<0,001
	Ž	0,05 (0,03-0,07)	0,04 (0,02-0,05)	0,05 (0,04-0,07)	0,07 (0,05-0,09)	0,002
Feritin [†] (µg/L)	Svi	374,2 (148,0-670,9)	176,1 (81,9-372,3)	437,1 (155,9-683,1)	653,5 (292,5-968,9)	<0,001
	M	612,9 (368,9-977,8)	359,5 (216,2-421,2)	609,3 (394,3-980,1)	879,8 (647,9-1697,2)	<0,001
	Ž	149,8 (54,4-282,3)	110,7 (41,3-217,4)	149,0 (54,4-279,0)	261,4 (172,2-639,7)	0,005
Fibrinogen (g/L)	Svi	4,0 (3,1-5,1)	3,0 (2,6-4,0)	4,1 (3,5-5,1)	5,0 (3,7-8,1)	<0,001
	M	4,2 (3,3-5,7)	3,0 (2,6-4,3)	4,3 (3,5-5,2)	5,9 (3,9-8,1)	0,001
	Ž	3,7 (3,0-4,7)	3,0 (2,6-3,9)	3,6 (3,2-4,6)	4,8 (3,4-6,0)	0,001
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,52 (0,30-0,97)	0,41 (0,20-0,56)	0,55 (0,27-0,99)	0,57 (0,41-1,01)	0,009
	M	0,54 (0,31-1,01)	0,30 (0,19-0,43)	0,61 (0,34-1,11)	0,61 (0,46-1,20)	0,001
	Ž	0,50 (0,29-1,75)	0,49 (0,30-1,12)	0,51 (0,23-0,90)	0,53 (0,35-0,95)	0,669
 Negativni RAF						
Transferin (g/L)	Svi	2,16 (1,92-2,41)	2,23 (2,05-2,64)	2,17 (1,91-2,41)	2,01 (1,74-2,23)	0,001
	M	2,10 (1,83-2,32)	2,25 (2,18-2,59)	2,09 (1,83-2,26)	2,01 (1,63-2,10)	0,001
	Ž	2,22 (2,05-2,64)	2,16 (2,02-2,73)	2,30 (2,13-2,69)	2,12 (1,91-2,33)	0,252
Albumin (g/L)	Svi	39,0 (36,0-42,0)	42,0 (39,0-44,0)	39,0 (36,0-41,5)	36,0 (34,0-37,0)	<0,001
	M	38,0 (35,0-41,3)	43,0 (41,0-44,0)	38,0 (34,0-41,0)	35,0 (33,5-37,0)	<0,001
	Ž	39,0 (36,0-42,0)	42,0 (38,0-44,0)	39,5 (37,0-42,0)	36,0 (35,0-37,0)	<0,001
 Ostali inflamatorni parametri						
Gvožđe [†] (µmol/L)	Svi	5,6 (3,8-9,3)	10,0 (6,7-13,5)	5,0 (3,7-7,9)	3,9 (3,0-5,2)	<0,001
	M	4,8 (3,6-7,2)	11,2 (6,6-16,5)	4,7 (3,6-7,1)	3,7 (2,8-5,0)	<0,001
	Ž	6,7 (4,1-10,5)	10,0 (6,6-11,4)	6,3 (3,9-10,4)	4,0 (3,0-6,1)	<0,001
SE [†] (mm/h)	Svi	34,0 (16,0-60,0)	14,5 (10,0-24,0)	34,0 (18,0-62,0)	52,0 (40,0-72,0)	<0,001
	M	40,0 (18,0-68,0)	12,0 (7,0-19,0)	40,0 (24,0-70,0)	59,5 (48,0-74,0)	<0,001
	Ž	25,0 (14,0-46,0)	16,0 (10,0-41,0)	25,0 (15,8-48,5)	42,0 (26,0-62,0)	0,061
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	5,1 (4,2-6,5)	4,9 (4,1-6,0)	5,3 (4,3-6,8)	5,1 (4,2-6,8)	0,422
	M	5,2 (4,3-6,9)	4,9 (4,3-5,1)	5,4 (4,3-7,5)	5,3 (4,4-7,7)	0,164
	Ž	4,9 (3,9-6,3)	4,8 (3,9-6,8)	4,9 (4,1-6,3)	4,4 (3,4-6,5)	0,597
Neutrofil (× 10 ⁹ /L)	Svi	3,08 (4,20-6,50)	2,48 (2,23-3,46)	3,19 (2,38-4,84)	3,65 (2,46-5,40)	0,005
	M	3,35 (2,37-4,94)	2,35 (2,13-2,75)	3,43 (2,42-5,06)	3,86 (2,75-6,13)	<0,001
	Ž	2,91 (2,27-4,10)	2,73 (2,30-4,10)	3,06 (2,29-3,99)	2,75 (2,13-5,22)	0,901
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	1,22 (0,96-1,61)	1,46 (1,19-1,93)	1,20 (0,98-1,68)	0,98 (0,77-1,28)	<0,001
	M	1,18 (0,93-1,57)	1,63 (1,18-2,08)	1,17 (0,97-1,61)	0,96 (0,75-1,27)	<0,001
	Ž	1,35 (0,98-1,72)	1,44 (1,20-1,73)	1,36 (0,97-1,78)	0,98 (0,76-1,37)	0,021
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,43 (0,31-0,62)	0,44 (0,34-0,62)	0,45 (0,35-0,65)	0,36 (0,23-0,46)	0,035
	M	0,44 (0,33-0,61)	0,58 (0,43-0,74)	0,45 (0,36-0,63)	0,34 (0,21-0,43)	<0,001
	Ž	0,41 (0,30-0,63)	0,36 (0,30-0,53)	0,48 (0,30-0,69)	0,37 (0,27-0,65)	0,527
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,02 (0,00-0,06)	0,04 (0,02-0,10)	0,02 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,01)	<0,001
	M	0,02 (0,00-0,05)	0,03 (0,02-0,11)	0,02 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,01)	<0,001
	Ž	0,02 (0,00-0,07)	0,04 (0,02-0,10)	0,15 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,01)	<0,001
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,256
	M	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,02)	0,635
	Ž	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,02)	0,389
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	193,0 (158,3-240,8)	208,5 (178,5-238,3)	191,0 (156,0-244,5)	185,0 (147,0-222,0)	0,087
	M	181,5 (154,3-231,8)	187,0 (165,5-226,0)	182,0 (155,0-234,0)	177,5 (125,8-232,5)	0,382
	Ž	207,0 (166,8-251,0)	217,0 (182,5-259,0)	204,5 (163,5-251,5)	187,0 (156,0-225,0)	0,159

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, fibrinogen equivalent units; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Jonckheere-Tepstra* testa.

† Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

Tabela 20 | Rezultati ROC analize za različite RAF u odnosu na težinu COVID-19 bolesti (blag i umereno težak oblik naspram teškog oblika bolesti)

Parametar		AUC	95% CI	p	Optimalna granična vrednost*	SN (%)	SP (%)	LR+	LR-
 Pozitivni RAF									
SAA (mg/L)	Svi	0,794	0,723-0,865	<0,001	>40,1	91,9	62,6	2,46	0,13
	M	0,761	0,667-0,854	<0,001	>156,0	77,3	68,2	2,43	0,33
	Ž	0,852	0,737-0,967	<0,001	>42,6	86,7	80,6	4,47	0,17
CRP (mg/L)	Svi	0,789	0,709-0,869	<0,001	>38,0	75,7	76,1	3,17	0,32
	M	0,807	0,717-0,898	<0,001	>43,2	90,9	67,0	2,75	0,14
	Ž	0,812	0,680-0,945	<0,001	>9,3	86,7	71,6	3,05	0,19
IL-6 (ng/L)	Svi	0,800	0,729-0,871	<0,001	>22,6	86,5	63,9	2,40	0,21
	M	0,826	0,741-0,911	<0,001	>27,9	95,5	61,4	2,47	0,07
	Ž	0,802	0,689-0,915	<0,001	>18,2	86,7	74,6	3,41	0,18
PCT (µg/L)	Svi	0,685	0,594-0,777	<0,001	>0,07	75,7	56,5	1,74	0,43
	M	0,699	0,588-0,809	0,004	>0,10	72,7	65,9	2,13	0,41
	Ž	0,687	0,540-0,833	0,025	>0,06	66,7	64,2	1,86	0,52
Feritin [†] (µg/L)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,737	0,620-0,853	0,001	>637,0	81,8	63,6	2,25	0,29
	Ž	0,731	0,591-0,871	0,005	>163,4	86,7	62,7	2,32	0,21
Fibrinogen (g/L)	Svi	0,704	0,607-0,801	<0,001	>4,7	64,9	72,3	2,34	0,49
	M	0,702	0,575-0,829	0,003	>5,7	54,5	81,8	2,99	0,56
	Ž	0,707	0,545-0,870	0,012	>4,7	66,7	80,6	3,44	0,41
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,585	0,498-0,673	0,108	-	-	-	-	-
	M	0,595	0,479-0,711	0,170	-	-	-	-	-
	Ž	0,571	0,436-0,705	0,394	-	-	-	-	-
 Negativni RAF									
Transferin (g/L)	Svi	0,661	0,563-0,759	0,002	≤2,13	70,3	61,3	1,82	0,48
	M	0,653	0,522-0,785	0,026	≤2,12	81,8	54,5	1,80	0,33
	Ž	0,674	0,525-0,823	0,036	≤2,02	46,7	83,6	2,85	0,64
Albumin (g/L)	Svi	0,769	0,694-0,843	<0,001	≤37,5	83,8	69,0	2,70	0,23
	M	0,762	0,674-0,851	<0,001	≤37,5	86,4	56,8	2,00	0,24
	Ž	0,777	0,644-0,910	0,001	≤37,5	80,0	77,6	3,57	0,26
 Ostali inflamatorni parametri									
Gvožđe [†] (µmol/L)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,722	0,599-0,845	0,001	≤4,1	63,6	73,9	2,44	0,49
	Ž	0,762	0,634-0,889	0,002	≤4,8	73,3	74,6	2,89	0,36
SE [†] (mm/h)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,709	0,606-0,813	0,002	>38	95,5	55,7	2,16	0,08
	Ž	0,672	0,514-0,830	0,038	>24	80,0	56,7	1,85	0,35
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,507	0,401-0,613	0,893	-	-	-	-	-
	M	0,525	0,390-0,659	0,723	-	-	-	-	-
	Ž	0,566	0,394-0,738	0,425	-	-	-	-	-
Neutrofilni (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,579	0,479-0,679	0,136	-	-	-	-	-
	M	0,640	0,523-0,758	0,042	>3,43	68,2	59,1	1,67	0,54
	Ž	0,520	0,358-0,683	0,806	-	-	-	-	-
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,698	0,609-0,787	<0,001	≤1,00	56,8	78,1	2,59	0,55
	M	0,681	0,564-0,797	0,009	≤0,98	54,6	78,4	2,53	0,58
	Ž	0,702	0,553-0,851	0,015	≤1,08	66,7	74,6	2,63	0,45
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,665	0,561-0,768	0,002	≤0,38	62,2	67,7	1,93	0,56
	M	0,755	0,641-0,869	<0,001	≤0,38	68,2	73,9	2,61	0,43
	Ž	0,545	0,367-0,724	0,585	-	-	-	-	-
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,735	0,654-0,816	<0,001	≤0,01	83,8	59,4	2,06	0,27
	M	0,709	0,603-0,815	0,002	≤0,01	86,4	59,1	2,11	0,23
	Ž	0,770	0,643-0,897	0,001	0,00	73,3	76,1	3,07	0,35
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,509	0,415-0,603	0,865	-	-	-	-	-
	M	0,503	0,379-0,627	0,964	-	-	-	-	-
	Ž	0,513	0,368-0,658	0,876	-	-	-	-	-
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,559	0,449-0,669	0,265	-	-	-	-	-
	M	0,558	0,406-0,710	0,403	-	-	-	-	-
	Ž	0,576	0,417-0,735	0,359	-	-	-	-	-

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SN, osetljivost; SP, specifičnost; LR+, pozitivan *likelihood ratio*; LR-, negativan *likelihood ratio*; RAF, reaktantni akutne faze; M, muški pol; Ž, ženski pol; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*, SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Optimalne granične vrednosti, SN, SP, LR+ i LR- nisu izračunati za slučajeve gde je značajnost AUC > 0.05.

† S obzirom na polno specifične referentne vrednosti, nije rađena analiza nezavisna od pola.

Tabela 21 | Poređenje statistički značajnih AUC vrednosti različitih RAF i inflamatornih parametara u odnosu na AUC vrednosti SAA za težak oblik COVID-19 za sve ispitanike.

Parametar	AUC	Razlika između AUC vrednosti	S.E.	95% CI	z	p*
SAA	0,794	-	-	-	-	-
CRP	0,789	0,005	0,020	-0,034-0,044	0,262	0,794
IL-6	0,800	0,006	0,027	-0,046-0,058	0,277	0,821
PCT	0,685	0,109	0,038	-0,034-0,184	2,851	0,004
Fibrinogen	0,704	0,090	0,043	0,007-0,174	2,115	0,034
Transferin	0,661	0,133	0,050	0,035-0,231	2,656	0,008
Albumin	0,769	0,025	0,032	-0,037-0,088	0,793	0,043
Limfociti	0,698	0,096	0,052	-0,006-0,198	1,851	0,064
Monociti	0,665	0,129	0,061	0,010-0,248	2,126	0,034
Eozinofili	0,735	0,059	0,042	-0,025-0,143	1,386	0,166

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); S.E., standardna greška (eng. *standard error*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin.

* Dobijena primenom metode po DeLong-u i saradnicima (1988).

4.11.3. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza (srednje težak oblik COVID-19)

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti su: uzrast, pol, hipertenzija, dijabetes melitus, astma, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, SE, broj neutrofila, broj limfocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 22). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost i to su: uzrast, pol, hipertenzija, dijabetes melitus, astma, SAA, feritin, fibrinogen, transferin, albumin, neutrofil i limfociti. Prema rezultatima MLRA značajni nezavisni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti su uzrast, nivo SAA i broj monocita.

Tabela 22 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla srednje težak oblik COVID-19 bolesti (muškarci i žene zajedno)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,075	0,016	21,976	1,078	1,045-1,112	<0,001
Pol	0,911	0,370	6,066	2,486	1,204-5,131	0,014
Hipertenzija	1,306	0,456	8,217	3,692	1,512-9,019	0,004
Dijabetes melitus	1,758	1,052	2,793	5,798	0,738-45,543	0,095
Astma	-2,225	0,839	7,035	0,108	0,021-0,559	0,008
SAA	0,030	0,009	9,730	1,030	1,011-1,049	0,002
CRP	0,070	0,019	14,284	1,073	1,034-1,112	<0,001
IL-6	0,072	0,019	15,024	1,074	1,036-1,114	<0,001
Feritin	0,002	0,001	10,064	1,002	1,001-1,004	0,002
Fibrinogen	0,733	0,201	13,314	2,081	1,404-3,086	<0,001
Transferin	-1,260	0,446	7,981	0,284	0,118-0,680	0,005
Albumin	-0,147	0,049	9,114	0,863	0,785-0,950	0,003
SE	0,042	0,011	15,202	1,043	1,021-1,066	<0,001
Neutrofil	0,248	0,113	4,835	1,282	1,027-1,599	0,028
Limfociti	-0,670	0,313	4,579	0,512	0,277-0,945	0,032
SAA/albumin	0,873	0,291	8,982	2,395	1,353-4,239	0,003
SAA/transferin	0,055	0,018	9,372	1,057	1,020-1,095	0,002
SAA/gvožđe	0,144	0,050	8,432	1,155	1,048-1,274	0,004
SAA/limfociti	0,031	0,010	9,374	1,032	1,011-1,053	0,002
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,049	0,017	8,024	1,05	1,015-1,086	0,005
SAA	0,02	0,008	5,614	1,02	1,003-1,037	0,018
Monociti	-2,11	1,027	4,222	0,121	0,016-0,907	0,040
Konstanta	-1,884	0,759	6,165	0,152	-	0,013

Naegelkerke R²: **0,421**; Klasifikacija: **80,0%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su: uzrast, hipertenzija, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, D-dimera, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj leukocita, broj neutrofila, broj limfocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 23). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost. Kako je utvrđena značajna korelacija između nivoa gvožđa i SE, u prvi model MLRA je uključena samo varijabla gvožđe, a u drugi samo varijabla SE. U oba modela su uključene sledeće varijable: uzrast, hipertenzija, SAA, feritin, fibrinogen, D-dimer, transferin, albumin, neutrofil i limfociti. Prema prvom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su uzrast i nivo gvožđa. Prema drugom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su uzrast i nivo gvožđa uzrast i SE.

Tabela 23 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla srednje težak oblik COVID-19 bolesti (muškarci)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,100	0,027	14,045	1,105	1,049-1,165	<0,001
Hipertenzija	1,874	0,789	5,633	6,513	1,386-30,606	0,018
SAA	0,037	0,017	4,953	1,038	1,004-1,073	0,026
CRP	0,080	0,026	9,683	1,083	1,030-1,139	0,002
IL-6	0,088	0,029	9,325	1,092	1,032-1,155	0,002
Feritin	0,002	0,001	4,536	1,002	1,000-1,004	0,033
Fibrinogen	0,692	0,276	6,312	1,998	1,164-3,430	0,012
D-dimer	2,872	1,208	5,657	17,680	1,658-188,578	0,017
Transferin	-2,412	0,850	8,044	0,090	0,017-0,475	0,005
Albumin	-0,342	0,102	11,353	0,710	0,582-0,867	0,001
Gvožđe	-0,224	0,061	13,573	0,799	0,709-0,900	<0,001
SE	0,075	0,023	10,460	1,078	1,030-1,128	<0,001
Leukociti	0,319	0,170	3,512	1,375	0,986-1,919	0,061
Neutrofil	0,009	0,307	6,843	2,230	1,223-4,068	0,009
Limfociti	-1,266	0,515	6,045	0,282	0,103-0,773	0,014
SAA/albumin	1,614	0,752	4,608	5,025	1,151-21,940	0,032
SAA/transferin	0,088	0,040	4,917	1,092	1,010-1,180	0,027
SAA/gvožđe	0,164	0,077	4,492	1,178	1,012-1,372	0,034
SAA/limfociti	0,043	0,019	5,140	1,044	1,006-1,083	0,023
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Model 1						
Uzrast	0,075	0,027	7,875	1,078	1,023-1,136	0,005
Gvožđe	-0,166	0,071	5,525	0,847	0,738-0,973	0,019
Konstanta	-0,750	1,480	0,257	0,472	-	0,613
Naegelkerke R ² : 0,431 ; Klasifikacija: 85,2% .						
Model 2						
Uzrast	0,066	0,028	5,678	1,068	1,012-1,127	0,017
SE	0,055	0,024	5,059	1,057	1,007-1,109	0,025
Konstanta	-3,128	1,210	6,680	0,044	-	0,010
Naegelkerke R ² : 0,447 ; Klasifikacija: 85,2% .						

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti kod žena su: uzrast, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, fibrinogena, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 24). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost, i to su: uzrast, SAA i fibrinogen. Prema rezultatima MLRA značajni nezavisni prediktori srednje teškog oblika COVID-19 bolesti kod žena su uzrast i nivo fibrinogena.

Tabela 24 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla srednje težak oblik COVID-19 bolesti (žene)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Uzrast	0,051	0,020	6,466	1,053	1,012-1,095	0,011
SAA	0,022	0,012	3,584	1,023	0,999-1,047	0,058
CRP	0,053	0,029	3,250	1,054	0,995-1,116	0,071
IL-6	0,048	0,023	4,293	1,049	1,003-1,097	0,038
Fibrinogen	0,692	0,302	5,272	1,998	1,107-3,609	0,022
SAA/gvožđe	0,118	0,065	3,326	1,126	0,991-1,279	0,068
SAA/limfociti	0,021	0,012	3,225	1,022	0,998-1,046	0,073
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Uzrast	0,051	0,021	6,061	1,052	1,010-1,095	0,014
Fibrinogen	0,650	0,299	4,721	1,916	1,066-3,444	0,030
Konstanta	-4,202	1,429	8,642	0,015	-	0,003

Naegelkerke R²: **0,263**; Klasifikacija: **74,6%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6.

4.11.4. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (težak oblik COVID-19)

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti su: uzrast, hipertenzija, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, fibrinogena, transferina, albumina, broj limfocita, broj monocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 25). U modele MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost. Kako SAA predstavlja integralni deo odnosa SAA/transferin i odnosa SAA/limfociti, uz očekivano i pokazano prisustvo značajne korelacije između ovih varijabli, u prvi model MLRA je pored prethodno navedenih, uključena samo varijabla SAA, u drugi samo varijabla SAA/transferin, a u treći samo varijabla SAA/limfociti. U sva tri modela su uključene sledeće varijable: uzrast, hipertenzija, fibrinogen, albumin i monociti. Uz prethodno navedene varijable, u prvi model su dodatno uključeni i transferin i limfociti, u drugi samo limfociti, a u treći samo transferin. Prema prvom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti su: uzrast, nivo SAA i broj monocita. Prema drugom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti su uzrast, odnos SAA/transferin i broj monocita. Prema trećem modelu MLRA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti su uzrast, odnos SAA/limfociti i broj monocita.

Tabela 25 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla težak oblik COVID-19 bolesti (muškarci i žene zajedno)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,049	0,013	14,087	1,050	1,023-1,077	<0,001
Hipertenzija	0,652	0,369	3,116	1,919	0,931-3,958	0,078
SAA	0,003	0,001	16,246	1,003	1,001-1,004	<0,001
CRP	0,014	0,003	20,263	1,014	1,008-1,021	<0,001
IL-6	0,015	0,005	8,817	1,015	1,005-1,025	0,003
Fibrinogen	0,430	0,104	16,982	1,538	1,253-1,887	<0,001
Transferin	-1,608	0,541	8,829	0,200	0,069-0,579	0,003
Albumin	-0,186	0,046	16,204	0,830	0,758-0,909	<0,001
Limfociti	-1,749	0,495	12,510	0,174	0,066-0,458	<0,001
Monociti	-2,354	0,993	5,622	0,095	0,014-0,665	0,018
SAA/albumin	0,089	0,022	17,124	1,093	1,048-1,140	<0,001
SAA/transferin	0,004	0,001	16,031	1,004	1,002-1,007	<0,001
SAA/gvožđe	0,008	0,002	14,981	1,008	1,004-1,012	<0,001
SAA/limfociti	0,002	0,001	16,484	1,002	1,001-1,003	<0,001
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Model 1						
Uzrast	0,044	0,014	10,112	1,045	1,017-1,075	0,001
SAA	0,002	0,001	11,596	1,002	1,001-1,003	0,001
Monociti	-2,257	1,000	5,094	0,105	0,015-0,743	0,024
Konstanta	-3,413	0,954	12,793	0,033	-	<0,001
Naegelkerke R ² : 0,263; Klasifikacija: 81,3%.						
Model 2						
Uzrast	0,043	0,014	9,607	1,044	1,016-1,073	0,002
SAA/transferin	0,004	0,001	9,936	1,004	1,001-1,006	0,002
Monociti	-2,261	1,004	5,075	0,104	0,015-0,745	0,024
Konstanta	-3,258	0,936	12,109	0,038	-	0,001
Naegelkerke R ² : 0,251; Klasifikacija: 81,8%.						
Model 3						
Uzrast	0,045	0,014	10,402	1,046	1,018-1,075	0,001
SAA/limfociti	0,002	0,001	11,125	1,002	1,001-1,003	0,001
Monociti	-1,972	0,989	3,974	0,139	0,020-0,967	0,046
Konstanta	-3,515	0,952	13,635	0,030	-	<0,001
Naegelkerke R ² : 0,265; Klasifikacija: 83,3%.						

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su: uzrast, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj limfocita, broj monocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 26). U modele MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost. Kako SAA predstavlja integralni deo odnosa SAA/limfociti, uz očekivano i pokazano prisustvo značajne korelacije između ovih varijabli, u prvi model MLRA uključena je samo varijabla SAA, a u drugi samo varijabla SAA/limfociti. U oba modela su uključene sledeće varijable: uzrast, hipertenzija, fibrinogen, transferin, albumin i monociti. Prema prvom modelu MRLA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su uzrast, nivo SAA i broj monocita. Prema drugom modelu MRLA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti kod muškaraca su uzrast, odnos SAA/limfociti i broj monocita.

Tabela 26 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla težak oblik COVID-19 bolesti (muškarci)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,043	0,017	6,420	1,044	1,011-1,079	0,011
SAA	0,002	0,001	7,715	1,002	1,001-1,004	0,005
CRP	0,013	0,004	12,078	1,013	1,006-1,021	0,001
IL-6	0,011	0,005	4,130	1,011	1,000-1,021	0,042
Feritin	0,001	<0,001	10,514	1,001	1,000-1,002	0,001
Fibrinogen	0,421	0,131	10,306	1,524	1,178-1,971	0,001
Transferin	-1,609	0,734	4,807	0,200	0,048-0,843	0,028
Albumin	-0,192	0,060	10,149	0,825	0,733-0,929	0,001
Gvožđe	-0,192	0,096	4,001	0,825	0,683-0,996	0,045
SE	0,030	0,010	8,733	1,031	1,010-1,052	0,003
Limfociti	-1,795	0,657	7,461	0,166	0,046-0,602	0,006
Monociti	-5,255	1,777	8,740	0,005	0,000-0,170	0,003
SAA/albumin	0,072	0,025	8,455	1,075	1,024-1,128	0,004
SAA/transferin	0,004	0,001	8,540	1,004	1,001-1,006	0,003
SAA/gvožđe	0,006	0,002	7,070	1,006	1,002-1,011	0,008
SAA/limfociti	0,002	0,001	9,195	1,002	1,001-1,003	0,002
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Model 1						
Uzrast	0,041	0,019	4,497	1,041	1,003-1,081	0,034
SAA	0,002	0,001	5,096	1,002	1,000-1,004	0,024
Monociti	-4,789	1,709	7,855	0,008	0,000-0,237	0,005
Konstanta	-2,236	1,348	2,751	0,107	-	0,097
Naegelkerke R ² 0,317 ; Klasifikacija: 83,6% .						
Model 2						
Uzrast	0,042	0,019	4,817	1,043	1,005-1,083	0,028
SAA/limfociti	0,001	0,001	5,132	1,001	1,000-1,003	0,023
Monociti	-4,447	1,682	6,987	0,012	0,000-0,317	0,008
Konstanta	-2,424	1,355	3,199	0,089	-	0,074
Naegelkerke R ² : 0,323 ; Klasifikacija: 84,5% .						

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti kod žena su: uzrast, gojaznost, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj limfocita, broj monocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 27). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost, i to su: uzrast, gojaznost, SAA, feritin, fibrinogen, transferin, albumin, gvožđe i limfociti. Prema prvom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori teškog oblika COVID-19 bolesti kod žena su: uzrast i nivo SAA.

Tabela 27 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla težak oblik COVID-19 bolesti (žene)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Uzrast	0,056	0,020	7,782	1,058	1,017-1,101	0,005
Gojaznost	1,308	0,724	3,263	3,697	0,895-15,275	0,071
SAA	0,008	0,003	10,196	1,008	1,003-1,013	0,001
CRP	0,034	0,011	9,492	1,035	1,013-1,058	0,002
IL-6	0,038	0,012	9,647	1,038	1,014-1,063	0,002
Feritin	0,003	0,001	7,304	1,003	1,001-1,006	0,007
Fibrinogen	0,525	0,199	6,965	1,691	1,145-2,498	0,008
Transferin	-1,860	0,901	4,265	0,156	0,027-0,910	0,039
Albumin	-0,185	0,076	5,884	0,831	0,716-0,965	0,015
Gvožđe	-0,317	0,124	6,516	0,728	0,571-0,929	0,011
SE	0,025	0,012	4,253	1,025	1,001-1,050	0,039
Limfociti	-1,698	0,760	4,995	0,183	0,041-0,811	0,025
SAA/albumin	0,284	0,087	10,580	1,328	1,119-1,576	0,001
SAA/transferin	0,015	0,005	9,265	1,015	1,005-1,024	0,002
SAA/gvožđe	0,022	0,008	7,813	1,022	1,007-1,039	0,005
SAA/limfociti	0,008	0,003	6,964	1,008	1,002-1,014	0,008
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Uzrast	0,047	0,023	4,182	1,048	1,002-1,096	0,041
SAA	0,007	0,002	8,009	1,007	1,002-1,012	0,005
Konstanta	-4,803	1,402	11,731	0,008	-	0,001

Naegelkerke R²: **0,387**; Klasifikacija: **84,1%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

4.11.5. Elektroforeza proteina seruma kod COVID-19 u odnosu na težinu bolesti

Patološki nalaz elektroforeze proteina seruma je bio značajno češći kod ispitanika sa srednje teškim i teškim oblikom COVID-19 bolesti u odnosu na osobe sa blagim oblikom bolesti (Tabela 28). Broj patoloških frakcija elektroforeze proteina seruma koji je bio značajno veći kod ispitanika sa srednje teškim i teškim oblikom COVID-19 bolesti. Ispitanici sa teškim oblikom bolesti su značajno češće imali patološki izmjenjenu α_1 , α_2 i β_2 frakciju proteina u odnosu na ostale grupe težine bolesti, dok sa druge strane nije postojala značajna razlika u učestalosti ostalih patoloških frakcija između ispitivanih grupa.

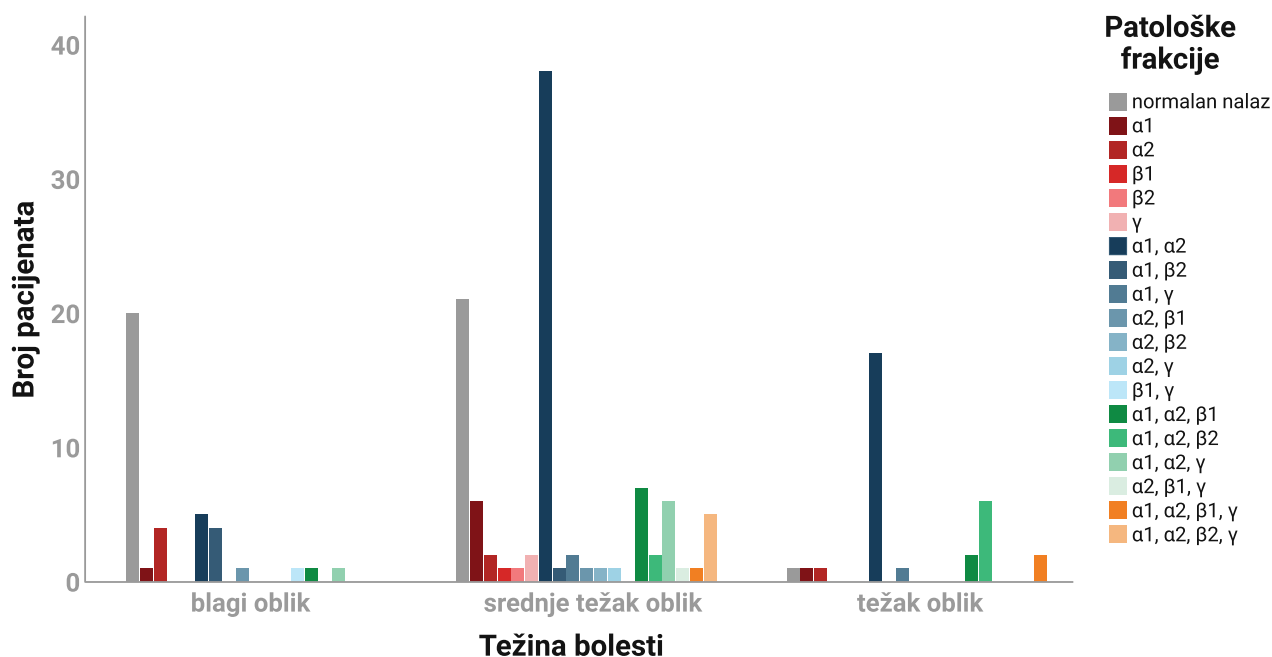
Tabela 28 | Distribucija ispitanika prema karakteristikama elektroforeze proteina seruma i težini kliničke slike

Karakteristike	Težina kliničke slike			χ^2	p^*	V/τ_c
	Blaga (n=38) N (%)	Srednje teška (n=99) N (%)	Teška (n=31) N (%)			
Elektroforeza proteina (patološka)	18 (47,4)	78 (78,8)	30 (96,8)	24,070	<0,001	0,379
Broj poremećenih frakcija						
0	20 (52,6)	21 (21,2)	1 (3,2)			
1	10 (26,3)	12 (12,1)	2 (6,5)			
2	6 (15,8)	44 (44,4)	18 (58,1)	38,956	<0,001	0,368
3	2 (5,3)	16 (16,2)	8 (25,8)			
4	0 (0,0)	6 (6,1)	2 (6,5)			
Individualne frakcije (patološke)						
α_1	8 (21,1)	68 (68,7)	29 (93,5)	42,220	<0,001	0,501
α_2	10 (26,3)	65 (65,7)	28 (90,3)	31,406	<0,001	0,432
β_1	2 (5,3)	11 (11,1)	2 (6,5)	1,103	0,649	0,093
β_2	0 (0,0)	10 (10,1)	8 (25,8)	11,743	0,001	0,267
γ	8 (21,1)	17 (17,2)	3 (9,7)	1,635	0,443	0,099

V , Cramer-ov V koeficijent; τ_c , Kendall-tau c koeficijent.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

Različite kombinacije patoloških frakcija elektroforeze proteina seruma su različito bile zastupljene između grupa prema težini bolesti, pri čemu je kod težih oblika bolesti češće istovremeno bilo prisutno više različitih patoloških frakcija (Slika 9).

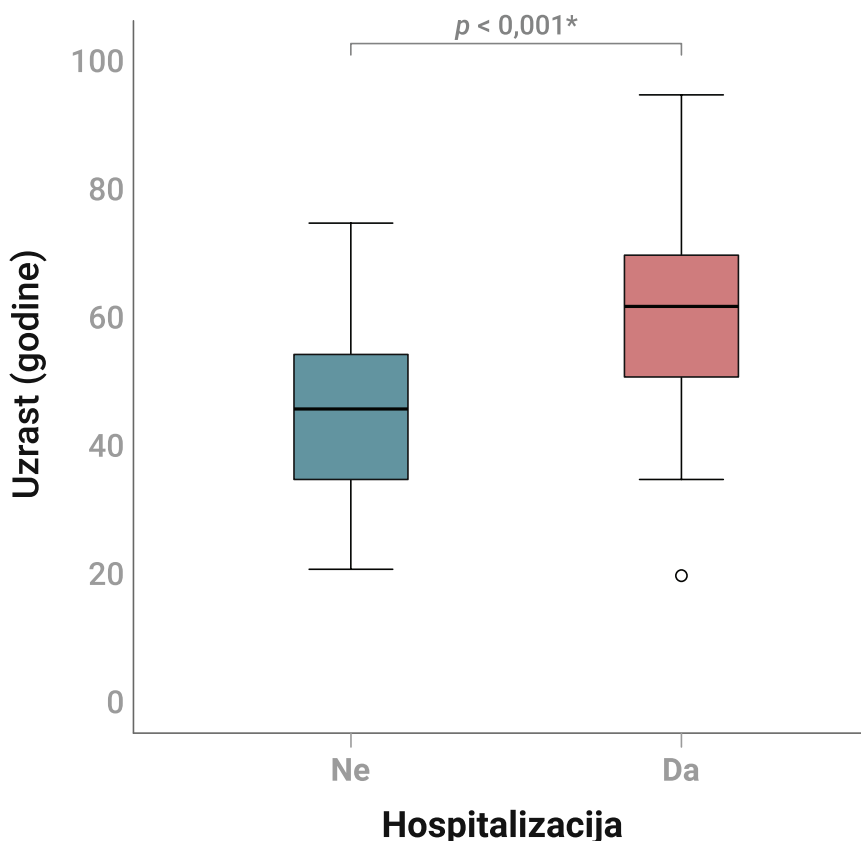


Slika 9 | Distribucija ispitanika prema različitim poremećajima elektroforeze proteina i težini bolesti

4.12. Karakteristike COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju

4.12.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju

Od ukupnog broja pregledanih pacijenata, hospitalizovano je njih 100 (52,1%). Nije bilo značajne razlike između hospitalizovanih i nehospitalizovanih ispitanika u odnosu na pol ($\chi^2 [1] = 3,838$; $p = 0,058$). Hospitalizovani pacijenti su bili visoko značajno stariji u odnosu na nehospitalizovane pacijente ($60,8 \pm 13,2$ naspram $44,6 \pm 14,1$; $t [190] = -8,201$; $p < 0,001$) (Slika 10).



Slika 10 | Prosečna starost ispitanika prema hospitalizaciji

Bar jedan komorbiditet je bio značajno češće prisutan kod hospitalizovanih (70%) u odnosu na nehospitalizovane (52,2%) (Tabela 29). Veza između prisustva komorbiditeta i hospitalizacije je bila slaba ($\varphi = 0,183$). Dva i više komorbiditeta su značajno češće imale hospitalizovane osobe sa COVID-19 nego nehospitalizovane. Od svih komorbiditeta, hospitalizovani ispitanici su značajno češće imali hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, gojaznost i dijabetes melitus. U odnosu na druge vrste komorbiditeta nije bilo značajne razlike.

Tabela 29 | Distribucija hospitalizovanih i nehospitalizovanih ispitanika usled COVID-19 bolesti prema komorbiditetima

Karakteristike	Hospitalizacija		χ^2	p^*	φ/V	OR (95% CI)
	Ne (n=92) N (%)	Da (n=100) N (%)				
Komorbiditeti	48 (52,2)	70 (70,0)	6,428	0,012	0,183	2,139 (1,183-3,866)
Broj komorbiditeta						
1	32 (34,8)	32 (32,0)				
2	14 (15,2)	18 (18,0)	17,573	<0,001	0,303	-
3 ili više	2 (2,2)	20 (20,0)				
Vrste komorbiditeta						
Hipertenzija	24 (26,1)	50 (50,0)	11,568	0,001	0,245	2,833 (1,542-5,206)
Kardiovaskularne bolesti [†]	8 (8,7)	24 (24,0)	8,081	0,006	0,205	3,316 (1,406-7,822)
Gojaznost	7 (7,6)	23 (23,0)	8,610	0,005	0,212	3,627 (1,474-8,926)
Dijabetes melitus	2 (2,2)	17 (17,0)	11,813	<0,001	0,248	9,217 (2,066-41,110)
Astma	7 (7,6)	2 (2,0)	-	0,090	-0,133	0,248 (0,050-1,225)
Autoimune bolesti [‡]	4 (4,3)	4 (4,0)	-	1,000	-0,009	0,917 (0,223-3,776)
Hipotireoza	4 (4,3)	1 (1,0)	-	0,196	-0,105	0,222 (0,024-2,026)
Imunosupresija [§]	2 (2,2)	2 (2,0)	-	1,000	-0,006	0,918 (0,127-6,656)
HBI	0 (0,0)	3 (3,0)	-	0,247	0,121	-
Aktivni malignitet	1 (1,1)	2 (2,0)	-	1,000	0,037	1,857 (0,166-20,830)
Hiperlipidemija	2 (2,2)	1 (1,0)	-	0,608	-0,047	0,455 (0,041-5,098)
Trombofilija	2 (2,2)	1 (1,0)	-	0,608	-0,047	0,455 (0,041-5,098)
Bolest jetre	0 (0,0)	1 (0,0)	-	1,000	0,069	-

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); HBI, hronična bubrežna insuficijencija.

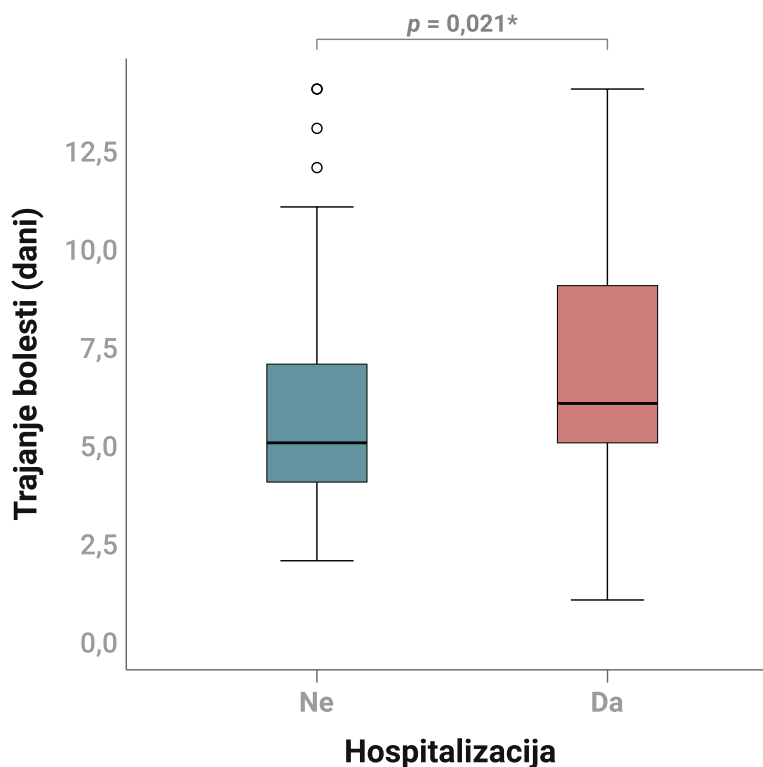
* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

† Aritmija, angina pektoris, srčana insuficijencija, prethodni infarkt miokarda.

‡ Reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, Hashimoto tireoiditis

§ Imunosupresivna terapija

Medijana trajanja bolesti od pojave prvih simptoma COVID-19 do momenta pregleda u našoj ustanovi kod nehospitalizovanih je iznosila 5 (4-7) dana, dok je kod hospitalizovanih iznosila 6 (5-9) dana, pri čemu je ova razlika bila značajna ($U = 3722,5$; $p = 0,021$) (Slika 11).



Slika 11 | Medijana dužine trajanja COVID-19 bolesti prema hospitalizaciji

Hospitalizovani pacijenti su imali veću medijanu simptoma (8 [5-11]) u odnosu na nehospitalizovane (6 [4-9]) i ova razlika je bila značajna ($U = 3640,0$; $p = 0,012$) (Tabela 30). Hospitalizovane osobe su značajno češće, u poređenju sa nehospitalizovanim, imale malaksalost, pojačano zamaranje, gubitak apetita, drhtavicu, kratkoću daha i mučninu. Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike u odnosu na sve druge simptome COVID-19.

Tabela 30 | Distribucija hospitalizovanih i nehospitalizovanih usled COVID-19 bolesti prema simptomima u periodu od početka bolesti do momenta pregleda

Simptomi	Hospitalizacija		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=92) N (%)	Da (n=100) N (%)				
Broj simptoma - medijana (IQR)	6 (4-9)	8 (5-11)	3640,0 [†]	0,012	-	-
Pojedinačni simptomi						
Povišena temperatura	80 (87,0)	94 (94,0)	2,798	0,136	0,121	2,350 (0,844-6,545)
Malaksalost	69 (75,0)	92 (92,0)	10,228	0,002	0,231	3,833 (1,617-9,085)
Kašalj	58 (63,0)	74 (74,0)	2,677	0,120	0,118	1,668 (0,902-3,088)
Mijalgije/artralije	49 (53,3)	57 (57,0)	0,271	0,664	0,038	1,163 (0,658-2,056)
Pojačano zamaranje	36 (39,1)	68 (68,0)	16,086	<0,001	0,289	3,306 (1,827-5,982)
Gubitak apetita	26 (28,3)	57 (57,0)	16,126	<0,001	0,290	3,365 (1,843-6,145)
Glavobolja	39 (42,4)	36 (36,0)	0,822	0,378	-0,065	0,764 (0,428-1,367)
Drhtavica	20 (21,7)	40 (40,0)	7,437	0,008	0,197	2,400 (1,270-4,537)
Dijareja	22 (23,9)	36 (36,0)	3,320	0,084	0,132	1,790 (0,954-3,359)
Grebanje u grlu	23 (25,0)	27 (27,0)	0,100	0,869	0,023	1,110 (0,581-2,117)
Anosmija	28 (30,4)	21 (21,0)	2,244	0,140	-0,108	0,608 (0,316-1,169)
Bolu leđima	23 (25,0)	23 (23,0)	0,105	0,866	-0,023	0,896 (0,462-1,739)
Sekrecija iz nosa	23 (25,0)	22 (22,0)	0,240	0,733	-0,035	0,846 (0,434-1,651)
Kratkoća daha	12 (13,0)	33 (33,0)	10,635	0,001	0,235	3,284 (1,573-6,856)
Mučnina	15 (16,3)	30 (30,0)	5,009	0,028	0,162	2,200 (1,093-4,427)
Ageuzija	23 (25,0)	21 (21,0)	0,434	0,607	-0,048	0,797 (0,406-1,565)
Pritisak u grudima	24 (26,1)	19 (19,0)	1,385	0,299	-0,085	0,665 (0,336-1,315)
Bol u grudima	18 (19,6)	15 (15,0)	0,702	0,447	-0,060	0,725 (0,342-1,540)
Kijanje	8 (8,7)	12 (12,0)	0,561	0,488	0,054	1,432 (0,558-3,677)
Povraćanje	5 (5,4)	11 (11,0)	1,943	0,197	0,101	2,151 (0,718-6,445)
Bol u trbuhu	6 (6,5)	10 (10,0)	0,759	0,441	0,063	1,593 (0,555-4,571)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa, osim za broj simptoma gde je dobijena upotrebom *Mann-Withney U* testa.

[†] *Mann-Withney U* statistika.

Hospitalizovane osobe su značajno češće imale bar jedan od patoloških vitalnih znakova u odnosu na nehospitalizovane osobe sa COVID-19 (Tabela 31). Bar jedan patološki vitalni znak pri pregledu je imalo 67 (67,0%) hospitalizovanih i 35 (38,0%) nehospitalizovanih pacijenata, što je bila značajna razlika ($\chi^2 [1] = 16,134$; $p < 0,001$; $\varphi = 0,290$; OR 3,306, 95% CI [1,829-5,979]). Sve vrste patoloških vitalnih znakova su bile češće kod hospitalizovanih ispitanika u odnosu na nehospitalizovane, ali je značajna razlika dobijena samo za postojanje srčane frekvencije >100/min, povišen krvni pritisak i respiratornu frekvenciju veću od 20/min. Takođe, patološki auskultatorni nalaz je značajno češće bio prisutan kod hospitalizovanih ispitanika nego kod nehospitalizovanih. Od svih patoloških auskultatornih nalaza, samo su pukoti značajno češće bili prisutni kod hospitalizovanih u odnosu na nehospitalizovane.

Tabela 31 | Distribucija ispitanika prema patološkim vitalnim znacima i patološkom auskultatornom nalazu na plućima u odnosu na hospitalizaciju usled COVID-19 bolesti

	Hospitalizacija		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=92) N (%)	Da (n=100) N (%)				
Vitalni znaci						
Patološki	35 (38,0)	67 (67,0)	16,134	<0,001	0,290	3,306 (1,829-5,979)
Vrste patoloških vitalnih znakova						
Telesna temperatura (>37,0°C)	14 (15,2)	25 (25,0)	2,833	0,108	0,121	1,857 (0,898-3,842)
Srčana frekvencija (>100/min)	24 (26,1)	43 (43,0)	6,033	0,016	0,177	2,137 (1,160-3,938)
Krvni pritisak (>140/90 mmHg)	2 (2,2)	14 (14,0)	8,773	0,003	0,214	7,326 (1,617-33,187)
Respiratorna frekvencija (>20/min)	2 (2,2)	17 (17,0)	11,813	<0,001	0,248	9,217 (2,066-41,110)
Auskultatorni nalaz na plućima						
Patološki	44 (47,8)	91 (91,0)	42,788	<0,001	0,472	11,030 (4,967-24,493)
Vrste patološkog auskultatornog nalaza						
Oslabljen disajni šum	10 (10,9)	15 (15,0)	0,722	0,520	0,061	1,447 (0,615-3,405)
Pukoti	35 (38,0)	83 (83,0)	40,885	<0,001	0,461	7,951 (4,067-15,544)
Vizing	5 (5,4)	4 (4,0)	-	0,740	-0,034	0,725 (0,189-2,787)
Bronhijalno disanje	2 (2,2)	2 (2,0)	-	1,000	-0,006	0,918 (0,127-6,656)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog ehzaktnog testa.

Patološki radiografski nalaz na plućima je značajno češće bio prisutan kod hospitalizovanih ispitanika nego kod nehospitalizovanih (Tabela 32). Hospitalizovani ispitanici sa COVID-19 su značajno češće imali mBS >6 u odnosu na nehospitalizovane ($\chi^2 [1] = 13,085$; $p < 0,001$).

Tabela 32 | Distribucija ispitanika prema radiografskom nalazu na plućima i hospitalizaciji

	Hospitalizacija		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=92) N (%)	Da (n=100) N (%)				
Radiografski nalaz						
Patološki	65 (70,7)	89 (89,0)	10,161	0,001	0,230	3,361 (1,555-7,263)
mBS >6	18 (19,6)	44 (44,0)	13,085	<0,001	0,261	3,230 (1,688-6,181)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); mBS, modifikovani Brixia skor.

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa.

Nije bilo značajne razlike između hospitalizovanih i nehospitalizovanih ispitanika sa COVID-19 u upotrebi suplemenata ($\chi^2 [1] = 0,630$; $p < 0,469$) i antibiotika ($\chi^2 [1] = 3,206$; $p = 0,088$) (Tabela 33).

Tabela 33 | Distribucija ispitanika prema upotrebi suplemenata i antibiotika i hospitalizaciji

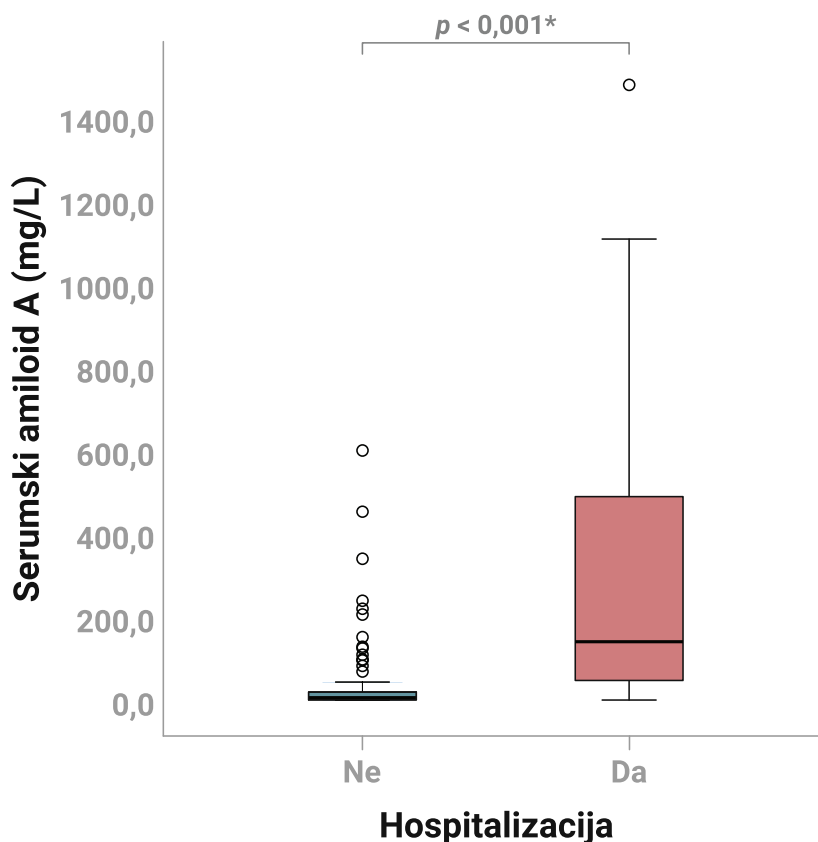
	Hospitalizacija		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=92) N (%)	Da (n=100) N (%)				
Karakteristike						
Upotreba suplemenata	54 (58,7)	53 (53,0)	0,630	0,469	-0,057	0,794 (0,448-1,405)
Upotreba antibiotika	57 (62,0)	74 (74,0)	3,206	0,088	0,129	1,748 (0,946-3,229)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog ehzaktnog testa.

4.12.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju

Kod pacijenata koji nisu bili hospitalizovani, vrednost medijane SAA je iznosila 8,8 (3,5-22,9) mg/L, dok je kod nehospitalizovanih iznosila 143,5 (49,8-497,3) mg/L, pri čemu je razlika između ove dve grupe bila visoko značajna ($U = 1356,5$; $p < 0,001$) (Slika 12).



Slika 12 | Medijana SAA vrednosti kod nehospitalizovanih i hospitalizovanih ispitanika sa COVID-19 bolešću

Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, D-dimera, SE i broj neutrofila su bili značajno viši, dok su nivoi transferina, albumina, gvožđa, broj limfocita i eozinofila bili značajno niži kod ispitanika koji su bili hospitalizovani u odnosu na nehospitalizovane (Tabela 34). Između navedenih grupa nije postojala značajna razlika u nivoima D-dimera, SE, broju neutrofila i broju monocita kod osoba ženskog pola, kao ni i broju leukocita, bazofila i trombocita kod svih ispitanika i odvojeno po polu.

Nivoi SAA, CRP-a, IL-6, PCT-a, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj limfocita i broj eozinofila su na osnovu ROC analize pokazali dobre klasifikacione karakteristike za hospitalizaciju, kako za sve ispitanike, tako i odvojeno po polu (Tabela 35). Nivoi D-dimera i broj neutrofila su pokazali dobre klasifikacione karakteristike za hospitalizaciju samo kod svih ispitanika i osoba muškog pola, dok su monociti pokazali dobre klasifikacione karakteristike samo kod muškaraca. Broj leukocita, bazofila i trombocita nisu pokazali klasifikacione karakteristike za hospitalizaciju.

Poređenjem AUC vrednosti, nivoi SAA su imali značajno bolje klasifikacione karakteristike za hospitalizaciju u odnosu na PCT, fibrinogen, transferin, albumin, broj neutrofila, limfocita i monocita za hospitalizaciju (Tabela 36). Klasifikacione karakteristike SAA za težak oblik COVID-19 bolesti se nisu razlikovale od klasifikacionih karakteristika CRP-a i IL-6.

Tabela 34 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika i po polu u odnosu na hospitalizaciju usled COVID-19 bolesti

Parametar	Hospitalizacija			p*
	Ne	Da		
Medijana (IQR)	Medijana (IQR)	Medijana (IQR)		
Pozitivni RAF				
SAA (mg/L)	Svi	8,8 (3,5-22,9)	143,5 (49,8-497,3)	<0,001
	M	12,7 (4,8-88,3)	219,0 (75,3-607,5)	<0,001
	Ž	5,0 (3,5-16,4)	66,2 (19,1-172,0)	<0,001
CRP (mg/L)	Svi	3,9 (1,9-17,3)	47,1 (24,0-100,8)	<0,001
	M	14,4 (2,9-29,1)	72,2 (31,3-129,9)	<0,001
	Ž	2,9 (1,7-7,2)	24,3 (6,6-47,4)	<0,001
IL-6 (ng/L)	Svi	5,3 (2,0-16,2)	37,9 (20,4-56,4)	<0,001
	M	9,5 (2,5-39,3)	44,1 (28,0-64,8)	<0,001
	Ž	3,9 (1,9-9,4)	25,2 (10,9-40,9)	<0,001
PCT (µg/L)	Svi	0,05 (0,03-0,07)	0,09 (0,06-0,14)	<0,001
	M	0,06 (0,05-0,09)	0,11 (0,07-0,18)	<0,001
	Ž	0,04 (0,02-0,05)	0,05 (0,05-0,09)	<0,001
Feritin† (µg/L)	Svi	227,7 (108,0-482,3)	589,7 (264,6-946,6)	<0,001
	M	435,7 (298,3-622,5)	742,4 (538,8-1287,1)	<0,001
	Ž	124,9 (46,1-190,0)	212,6 (118,9-430,1)	0,001
Fibrinogen (g/L)	Svi	3,6 (3,0-4,5)	4,5 (3,5-5,7)	<0,001
	M	3,9 (3,0-5,0)	4,6 (3,7-6,5)	0,005
	Ž	3,3 (2,9-4,1)	4,2 (3,1-5,4)	0,011
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,45 (0,25-0,85)	0,61 (0,34-1,06)	0,004
	M	0,50 (0,28-0,85)	0,61 (0,33-1,27)	0,005
	Ž	0,42 (0,24-0,86)	0,59 (0,37-0,97)	0,055
Pozitivni RAF				
Transferin (g/L)	Svi	2,22 (2,05-2,63)	2,02 (1,80-2,23)	<0,001
	M	2,20 (1,98-2,43)	2,00 (1,75-2,21)	0,001
	Ž	2,33 (2,13-2,77)	2,17 (1,91-2,35)	0,003
Albumin (g/L)	Svi	41,0 (38,0-43,0)	36,5 (34,0-39,7)	<0,001
	M	41,0 (37,8-43,0)	36,0 (33,2-40,0)	<0,001
	Ž	41,5 (38,8-43,3)	37,0 (35,0-39,0)	<0,001
Pozitivni RAF				
Gvožđe† (µmol/L)	Svi	8,2 (5,8-12,1)	4,1 (3,3-5,6)	<0,001
	M	7,1 (5,3-12,4)	4,0 (3,4-5,1)	<0,001
	Ž	8,4 (6,3-11,4)	4,3 (3,0-6,1)	<0,001
SE† (mm/h)	Svi	20,0 (12,3-41,5)	47,0 (26,5-70,0)	<0,001
	M	20,0 (12,0-60,5)	51,0 (34,3-73,0)	0,001
	Ž	20,0 (12,8-37,0)	36,0 (17,0-61,5)	0,065
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	5,1 (4,2-6,3)	5,2 (4,2-7,3)	0,447
	M	5,1 (4,3-6,1)	5,4 (4,3-7,6)	0,236
	Ž	5,0 (3,9-6,3)	4,8 (3,9-6,4)	0,733
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	2,74 (2,27-3,58)	3,73 (2,49-5,43)	<0,001
	M	2,61 (2,23-3,39)	3,86 (2,52-5,94)	<0,001
	Ž	2,80 (2,23-3,75)	3,03 (2,26-5,19)	0,338
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	1,46 (1,17-1,95)	1,08 (0,83-1,34)	<0,001
	M	1,47 (1,14-2,00)	1,09 (0,81-1,27)	<0,001
	Ž	1,46 (1,21-1,89)	1,07 (0,88-1,45)	0,001
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,45 (0,36-0,63)	0,41 (0,30-0,58)	0,059
	M	0,52 (0,41-0,67)	0,40 (0,30-0,56)	0,003
	Ž	0,40 (0,33-0,60)	0,45 (0,30-0,69)	0,880
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,03 (0,01-0,07)	0,00 (0,00-0,02)	<0,001
	M	0,03 (0,01-0,07)	0,00 (0,00-0,02)	<0,001
	Ž	0,04 (0,01-0,07)	0,00 (0,00-0,02)	<0,001
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,147
	M	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	0,080
	Ž	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,913
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	204,5 (167,0-240,8)	181,5 (154,3-242,0)	0,072
	M	186,0 (158,8-221,3)	180,5 (139,5-234,8)	0,511
	Ž	212,5 (184,3-255,3)	186,0 (157,5-248,5)	0,076

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Mann-Whitney U* testa.

† Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

Tabela 35 | Rezultati ROC analize za različite RAF u odnosu na hospitalizaciju usled COVID-19 bolesti

Parametar		AUC	95% CI	p	Optimalna granična vrednost*	SN (%)	SP (%)	LR+	LR-
Pozitivni RAF									
SAA (mg/L)	Svi	0,853	0,798-0,907	<0,001	>40,4	79,0	83,7	4,85	0,25
	M	0,840	0,764-0,915	<0,001	>37,5	87,5	73,9	3,35	0,17
	Ž	0,864	0,782-0,945	<0,001	>32,5	69,4	91,3	7,98	0,34
CRP (mg/L)	Svi	0,830	0,772-0,887	<0,001	>21,8	77,0	79,3	3,72	0,29
	M	0,822	0,742-0,902	<0,001	>29,8	78,1	78,3	3,60	0,28
	Ž	0,862	0,783-0,941	<0,001	>18,7	61,1	95,7	14,21	0,41
IL-6 (ng/L)	Svi	0,860	0,807-0,913	<0,001	>19,5	79,0	80,4	4,03	0,26
	M	0,874	0,806-0,941	<0,001	>27,8	76,6	87,0	5,89	0,27
	Ž	0,845	0,760-0,930	<0,001	>8,1	83,3	73,9	3,19	0,23
PCT (µg/L)	Svi	0,774	0,709-0,839	<0,001	>0,07	71,0	68,5	2,25	0,42
	M	0,751	0,660-0,841	<0,001	>0,11	48,4	93,5	7,45	0,55
	Ž	0,819	0,729-0,909	<0,001	>0,05	69,4	80,4	3,54	0,38
Feritin [†] (µg/L)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,747	0,654-0,839	<0,001	>537,0	76,6	65,2	2,20	0,36
	Ž	0,714	0,601-0,828	0,001	>155,9	72,2	71,7	2,55	0,39
Fibrinogen (g/L)	Svi	0,673	0,597-0,748	<0,001	>4,1	63,0	65,2	1,81	0,57
	M	0,656	0,552-0,760	0,005	>4,0	68,8	58,7	1,67	0,53
	Ž	0,663	0,543-0,782	0,012	>4,1	52,8	78,3	2,43	0,60
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,619	0,540-0,698	0,005	>0,59	54,0	68,5	1,71	0,67
	M	0,611	0,506-0,716	0,047	>0,58	56,3	67,4	1,73	0,65
	Ž	0,624	0,502-0,746	0,055	-	-	-	-	-
Negativni RAF									
Transferin (g/L)	Svi	0,698	0,625-0,771	<0,001	≤2,03	50,0	80,4	2,55	0,62
	M	0,681	0,581-0,781	0,001	≤2,09	62,5	67,4	1,92	0,56
	Ž	0,687	0,573-0,802	0,004	≤1,99	36,1	95,7	8,40	0,67
Albumin (g/L)	Svi	0,767	0,700-0,834	<0,001	≤38,5	68,0	72,8	2,50	0,44
	M	0,753	0,662-0,845	<0,001	≤37,0	64,1	76,1	2,68	0,47
	Ž	0,776	0,669-0,882	<0,001	≤39,0	80,6	67,4	2,47	0,29
Ostali inflamatorni parametri									
Gvožđe [†] (µmol/L)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,804	0,718-0,890	<0,001	≤5,4	76,6	76,1	3,21	0,31
	Ž	0,816	0,719-0,914	<0,001	≤6,2	77,8	78,3	3,59	0,28
SE [†] (mm/h)	Svi	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	0,714	0,611-0,817	<0,001	>30	79,7	67,4	2,44	0,30
	Ž	0,685	0,566-0,805	0,004	>24	69,4	65,2	1,99	0,45
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,532	0,450-0,614	0,445	-	-	-	-	-
	M	0,567	0,459-0,674	0,235	-	-	-	-	-
	Ž	0,478	0,350-0,606	0,730	-	-	-	-	-
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,649	0,571-0,728	<0,001	>3,43	58,0	75,0	2,32	0,56
	M	0,704	0,604-0,804	<0,001	>3,43	65,6	80,4	3,35	0,43
	Ž	0,562	0,436-0,688	0,336	-	-	-	-	-
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,748	0,679-0,818	<0,001	≤1,28	73,0	67,4	2,24	0,40
	M	0,767	0,676-0,858	<0,001	≤1,61	93,8	47,8	1,80	0,13
	Ž	0,707	0,592-0,821	0,001	≤1,28	66,7	71,7	2,36	0,46
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,579	0,498-0,660	0,060	-	-	-	-	-
	M	0,665	0,563-0,766	0,003	≤0,43	62,5	67,4	1,92	0,56
	Ž	0,490	0,361-0,619	0,877	-	-	-	-	-
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,733	0,660-0,805	<0,001	≤0,02	78,0	64,1	2,17	0,34
	M	0,724	0,628-0,820	<0,001	≤0,02	76,6	63,0	2,07	0,37
	Ž	0,748	0,636-0,859	<0,001	≤0,02	80,6	65,2	2,32	0,30
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,557	0,476-0,639	0,170	-	-	-	-	-
	M	0,592	0,485-0,700	0,100	-	-	-	-	-
	Ž	0,493	0,367-0,619	0,914	-	-	-	-	-
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,575	0,494-0,656	0,072	-	-	-	-	-
	M	0,537	0,430-0,644	0,509	-	-	-	-	-
	Ž	0,615	0,488-0,741	0,076	-	-	-	-	-

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SN, osetljivost; SP, specifičnost; LR+, pozitivan *likelihood ratio*; LR-, negativan *likelihood ratio*; RAF, reaktantni akutne faze; M, muški pol; Ž, ženski pol; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Optimalne granične vrednosti, SN, SP, LR+ i LR- nisu izračunati za slučajeve gde je značajnost AUC > 0.05.

† S obzirom na polno specifične referentne vrednosti, nije rađena analiza nezavisna od pola.

Tabela 36 | Poređenje statistički značajnih AUC vrednosti različitih RAF i inflamatornih parametara u odnosu na AUC vrednosti SAA za hospitalizaciju za sve ispitanike

Parametar	AUC	Razlika između AUC vrednosti	S.E.	95% CI	z	p*
SAA	0,853	-	-	-	-	-
CRP	0,830	0,023	0,020	-0,016-0,062	1,149	0,251
IL-6	0,860	0,007	0,023	-0,037-0,052	0,323	0,747
PCT	0,774	0,078	0,034	-0,013-0,144	2,341	0,019
Fibrinogen	0,673	0,18	0,035	0,111-0,249	5,107	<0,001
D-dimer	0,619	0,234	0,042	0,152-0,316	5,569	<0,001
Transferin	0,698	0,154	0,038	0,080-0,229	4,052	<0,001
Albumin	0,767	0,086	0,031	0,026-0,145	2,807	0,005
Neutrofili	0,649	0,203	0,040	0,124-0,282	5,043	<0,001
Limfociti	0,748	0,104	0,039	0,028-0,181	2,668	0,008
Eozinofili	0,733	0,120	0,039	0,043-0,197	3,053	0,002

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); S.E., standardna greška (eng. *standard error*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin.

* Dobijena primenom metode po DeLong-u i saradnicima (1988).

4.12.3. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza (hospitalizacija)

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti su: uzrast, pol, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, dijabetes melitus, astma, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, fibrinogena, D-dimera, transferina, albumina, broj neutrofila, broj limfocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 37). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost, i to su: uzrast, pol, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, dijabetes melitus, astma, SAA, fibrinogen, D-dimer, transferin, albumin, neutrofili i limfociti. Prema rezultatima MLRA značajni nezavisni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti su uzrast, nivo SAA i broj limfocita.

Tabela 37 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla hospitalizacija usled COVID-19 bolesti (muškarci i žene zajedno)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,086	0,014	38,596	1,090	1,061-1,120	<0,001
Pol	0,575	0,295	3,810	1,778	0,998-3,168	0,051
Hipertenzija	1,041	0,310	11,255	2,833	1,542-5,206	0,001
Kardiovaskularne bolesti	1,119	0,438	7,494	3,316	1,406-7,822	0,006
Gojaznost	1,288	0,459	7,864	3,627	1,474-8,926	0,005
Dijabetes melitus	2,221	0,763	8,476	9,217	2,066-41,110	0,004
Astma	-1,395	0,815	2,927	0,248	0,050-1,225	0,087
SAA	0,009	0,002	21,935	1,009	1,005-1,013	<0,001
CRP	0,034	0,006	26,913	1,034	1,021-1,048	<0,001
IL-6	0,064	0,011	36,757	1,066	1,044-1,088	<0,001
Fibrinogen	0,375	0,100	14,060	1,455	1,196-1,770	<0,001
D-dimer	0,519	0,213	5,925	1,680	1,106-2,550	0,015
Transferin	-2,122	0,456	21,665	0,120	0,049-0,293	<0,001
Albumin	-0,244	0,044	30,220	0,784	0,719-0,855	<0,001
Neutrofili	0,213	0,076	7,789	1,237	1,065-1,437	0,005
Limfociti	-1,863	0,368	25,571	0,155	0,075-0,320	<0,001
SAA/albumin	0,306	0,067	20,981	1,358	1,192-1,549	<0,001
SAA/transferin	0,017	0,004	19,321	1,017	1,009-1,024	<0,001
SAA/gvožđe	0,033	0,007	20,063	1,034	1,019-1,049	<0,001
SAA/limfociti	0,008	0,002	17,545	1,008	1,004-1,012	<0,001
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,065	0,015	19,161	1,067	1,036-1,098	<0,001
SAA	0,005	0,002	10,864	1,005	1,002-1,009	0,001
Limfociti	-1,115	0,415	7,236	0,328	0,145-0,739	0,007
Konstanta	-2,447	0,976	6,283	0,087	-	-

Naegelkerke R²: **0,533**; Klasifikacija: **80,2%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti kod muškaraca su: uzrast, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, dijabetes melitus, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, D-dimera, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj neutrofila, broj limfocita, broj monocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 38). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost, i to su: uzrast, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, dijabetes melitus, SAA, feritin, fibrinogen, D-dimer, transferin, albumin, gvožđe, neutrofil, limfociti i monociti. Prema rezultatima MLRA značajni nezavisni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti kod muškaraca su uzrast, nivo SAA i broj limfocita.

Tabela 38 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla hospitalizacija usled COVID-19 bolesti (muškarci)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,086	0,019	21,355	1,090	1,051-1,130	<0,001
Hipertenzija	0,889	0,406	4,785	2,433	1,097-5,397	0,029
Kardiovaskularne bolesti	2,074	0,766	7,136	7,957	1,737-36,447	0,008
Gojaznost	1,253	0,598	4,394	3,500	1,085-11,292	0,036
Dijabetes melitus	2,234	1,064	4,410	9,340	1,161-75,157	0,036
SAA	0,007	0,002	14,701	1,007	1,003-1,010	<0,001
CRP	0,026	0,006	16,639	1,027	1,014-1,040	<0,001
IL-6	0,070	0,015	23,004	1,072	1,042-1,103	<0,001
Feritin	0,002	0,001	11,923	1,002	1,001-1,003	0,001
Fibrinogen	0,299	0,120	6,128	1,349	1,066-1,707	0,013
D-dimer	0,594	0,309	3,687	1,811	0,988-3,322	0,055
Transferin	-2,025	0,631	10,308	0,132	0,038-0,454	0,001
Albumin	-0,234	0,056	17,266	0,791	0,708-0,884	<0,001
Gvožđe	-0,289	0,073	15,639	0,749	0,649-0,864	<0,001
SE	0,030	0,008	12,406	1,030	1,013-1,047	<0,001
Neutrofil	0,317	0,155	7,633	1,374	1,097-1,721	0,006
Limfociti	-2,424	0,545	19,795	0,089	0,030-0,258	<0,001
Monociti	-1,710	0,814	4,413	0,181	0,037-0,892	0,036
SAA/albumin	0,227	0,061	13,623	1,255	1,112-1,415	<0,001
SAA/transferin	0,012	0,003	12,367	1,012	1,005-1,019	<0,001
SAA/gvožđe	0,024	0,007	12,698	1,024	1,011-1,037	<0,001
SAA/limfociti	0,005	0,002	11,795	1,006	1,002-1,009	0,001
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,060	0,020	8,884	1,062	1,021-1,105	0,003
SAA	0,004	0,002	6,991	1,004	1,001-1,007	0,008
Limfociti	-1,412	0,614	5,283	0,244	0,073-0,812	0,022
Konstanta	-1,809	1,474	1,507	0,164	-	0,220

Naegelkerke R²: **0,547**; Klasifikacija: **82,7%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

Prema rezultatima ULRA značajni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti kod žena su: uzrast, hipertenzija, gojaznost, dijabetes melitus, nivoi SAA, CRP-a, IL-6, feritina, fibrinogena, transferina, albumina, gvožđa, SE, broj limfocita, odnos SAA/albumin, odnos SAA/transferin, odnos SAA/gvožđe i odnos SAA/limfociti (Tabela 39). U modele MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema ULRA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost. Kako SAA predstavlja integralni deo odnosa SAA/gvožđe, uz očekivano prisustvo značajne korelacije između ovih varijabli, u prvi model MLRA uključena je samo varijabla SAA, a u drugi samo varijabla SAA/gvožđe. U oba modela su uključene sledeće varijable: uzrast, hipertenzija, gojaznost, dijabetes melitus, feritin, fibrinogen, transferin, albumin i limfociti. Prema prvom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti kod žena su uzrast i nivo SAA. Prema drugom modelu MLRA značajni nezavisni prediktori hospitalizacije usled COVID-19 bolesti kod žena su uzrast i odnos SAA/gvožđe.

Tabela 39 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla hospitalizacija usled COVID-19 bolesti (žene)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Uzrast	0,083	0,021	15,935	1,087	1,043-1,132	<0,001
Hipertenzija	1,170	0,489	5,719	3,221	1,235-8,401	0,017
Gojaznost	1,241	0,731	2,885	3,460	0,826-14,489	0,089
Dijabetes melitus	2,197	1,106	3,950	9,000	1,031-78,574	0,047
SAA	0,039	0,011	12,656	1,040	1,018-1,063	<0,001
CRP	0,129	0,034	14,539	1,138	1,065-1,217	<0,001
IL-6	0,058	0,017	12,052	1,060	1,026-1,095	0,001
Feritin	0,004	0,001	7,920	1,004	1,001-1,006	0,005
Fibrinogen	0,476	0,190	6,293	1,609	1,110-2,333	0,012
Transferin	-2,102	0,697	9,092	0,122	0,031-0,479	0,003
Albumin	-0,248	0,073	11,476	0,780	0,676-0,901	0,001
Gvožđe	-0,312	0,084	13,881	0,732	0,621-0,862	<0,001
SE	0,034	0,011	8,770	1,034	1,011-1,058	0,003
Limfociti	-1,193	0,495	5,809	0,303	0,115-0,800	0,016
SAA/albumin	1,430	0,415	11,846	4,177	1,851-9,427	0,001
SAA/transferin	0,098	0,027	13,409	1,104	1,047-1,163	<0,001
SAA/gvožđe	0,153	0,045	11,391	1,166	1,066-1,274	0,001
SAA/limfociti	0,038	0,012	11,114	1,039	1,016-1,063	0,001
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	p
Model 1						
Uzrast	0,050	0,022	5,028	1,051	1,006-1,099	0,025
SAA	0,028	0,011	7,003	1,029	1,007-1,050	0,008
Konstanta	-3,855	1,141	11,416	0,021	-	0,001
Naegelkerke R ² : 0,538 ; Klasifikacija: 81,7% .						
Model 2						
Uzrast	0,049	0,023	4,653	1,050	1,004-1,097	0,031
SAA/gvožđe	0,113	0,045	6,359	1,120	1,026-1,223	0,012
Konstanta	-3,655	1,148	10,141	0,026	-	0,001
Naegelkerke R ² : 0,548 ; Klasifikacija: 82,9% .						

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

4.12.4. Elektroforeze proteina seruma kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na hospitalizaciju

Patološki nalaz elektroforeze proteina seruma je bio značajno češći kod ispitanika koji su bili hospitalizovani u odnosu na nehospitalizovane (Tabela 40). Broj patoloških frakcija elektroforeze proteina seruma je bio značajno veći kod hospitalizovanih osoba. Hospitalizovane osobe su značajno češće imale patološki izmenjenu α_1 , α_2 i β_2 frakciju proteina u odnosu na nehospitalizovane. Nije bilo značajne razlike u učestalosti ostalih patoloških frakcija među navedenim grupama.

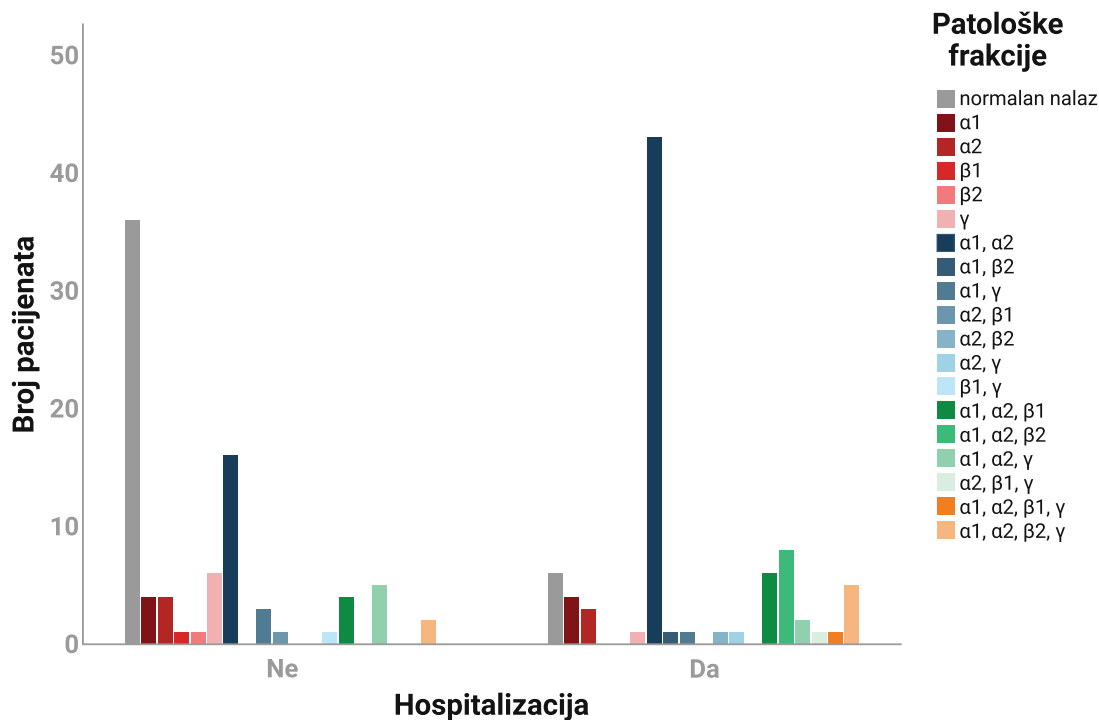
Tabela 40 | Distribucija ispitanika prema karakteristikama elektroforeze proteina seruma i hospitalizaciji

Karakteristike	Hospitalizacija		χ^2	P*	ϕ/V	OR (95% CI)
	Ne (n=84) N (%)	Da (n=84) N (%)				
Elektroforeza proteina (patološka)	48 (57,1)	78 (92,9)	28,571	<0,001	0,412	9,750 (3,824-24,862)
Broj poremećenih frakcija						
0	36 (42,9)	6 (7,1)				
1	16 (19,0)	8 (9,5)				
2	21 (25,0)	47 (56,0)	40,080	<0,001	0,479	-
3	9 (10,7)	17 (20,2)				
4	2 (2,4)	6 (7,1)				
Individualne frakcije (patološke)						
α_1	34 (40,5)	71 (84,5)	34,768	<0,001	0,455	8,032 (3,853-16,741)
α_2	32 (38,1)	71 (84,5)	38,167	<0,001	0,477	8,875 (4,246-18,550)
β_1	7 (8,3)	8 (9,5)	0,073	1,000	0,021	1,158 (0,400-3,351)
β_2	3 (3,6)	15 (17,9)	8,960	0,005	0,231	5,870 (1,631-21,121)
γ	17 (20,2)	11 (13,1)	1,543	0,301	0,096	0,594 (0,260-1,359)

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. odds ratio); CI, interval poverenja (eng. confidence interval).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa.

Različite kombinacije patoloških frakcija elektroforeze proteina seruma su različito bile zastupljene kod hospitalizovanih i nehospitalizovanih, pri čemu je postojala predominacija istovremeno većeg broja patoloških frakcija kod hospitalizovanih (Slika 13).



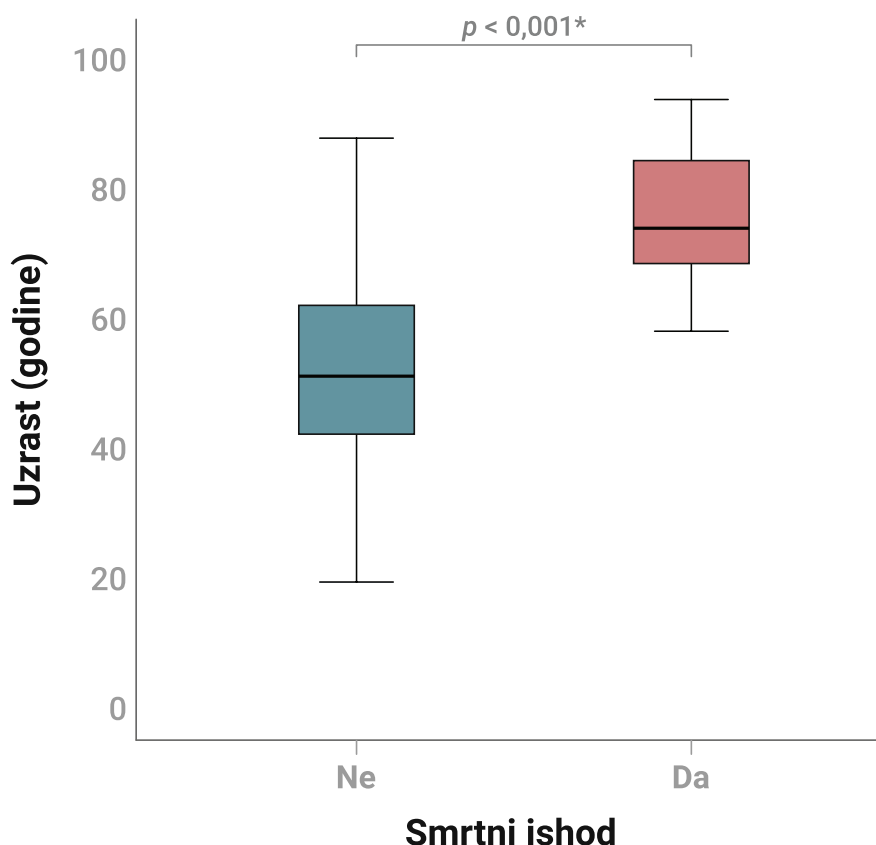
Slika 13 | Distribucija ispitanika prema različitim poremećajima elektroforeze proteina seruma i hospitalizaciji

4.13. Karakteristike COVID-19 u odnosu na smrtni ishod

4.13.1. Karakteristike osoba sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod

Od 192 osobe sa COVID-19 bolešću umrlo je 11 (5,7%). U grupi umrlih, bilo je 10 (90,9%) osoba muškog pola i 1 (9,1%) osoba ženskog pola, pri čemu je ova razlika bila značajna ($p = 0,012$). Postojala je značajna razlika između preživelih i umrlih u odnosu na pol ($p = 0,026$).

Umrle osobe su bile visoko značajno starije u odnosu na osobe koje su preživele ($75,1 \pm 11,3$ naspram $51,7 \pm 15,1$ godina; $t [190] = 5,048$; $p < 0,001$) (Slika 14).



Slika 14 | Prosečna starost ispitanika prema konačnom ishodu COVID-19 bolesti (živ/umro)

Prisustvo bar jednog komorbiditeta je zabeleženo kod 59,7% preživelih ispitanika i 90,9% ispitanika koji su umrli (Tabela 41). Između ove dve grupe ispitanika nije bilo značajne razlike u odnosu na prisustvo komborditeta ($p = 0,053$), ali je dva i više komorbiditeta značajno češće bilo prisutno kod osoba koje su umrle. Osobe koje su umrle su značajno češće imale hipertenziju i kardiovaskularne bolesti. U odnosu na druge vrste komorbiditeta nije bilo značajne razlike.

Tabela 41 | Distribucija ispitanika prema konačnom ishodu (živ/umro) i komorbiditetima

	Umro		χ^2	<i>p</i> *	ϕ/V	OR (95% CI)
	Ne (n=181) N (%)	Da (n=11) N (%)				
Karakteristike						
Komorbiditeti	108 (59,7)	10 (90,9)	-	0,053	0,149	6,759 (0,847-53,940)
Broj komorbiditeta						
1	60 (33,1)	4 (36,4)				
2	30 (16,6)	2 (18,2)	8,991	0,026	0,216	-
3 ili više	18 (9,9)	4 (36,4)				
Vrste komorbiditeta						
Hipertenzija	65 (35,9)	9 (81,8)	-	0,003	0,219	8,031 (1,684-38,293)
Kardiovaskularne bolesti†	27 (14,9)	5 (45,5)	-	0,021	0,190	4,753 (1,355-16,678)
Gojaznost	26 (14,4)	4 (36,4)	-	0,073	0,141	3,407 (0,931-12,460)
Dijabetes melitus	17 (9,4)	2 (18,2)	-	0,298	0,068	2,144 (0,428-10,741)
Astma	9 (5,0)	0 (0,0)	-	1,000	-0,055	-
Autoimune bolesti‡	8 (4,4)	0 (0,0)	-	1,000	-0,051	-
Hipotireoza	5 (2,8)	0 (0,0)	-	1,000	-0,040	-
Imunosupresija§	4 (2,2)	0 (0,0)	-	1,000	-0,036	-
HBI	2 (1,1)	1 (9,1)	-	0,163	0,150	8,950 (0,747-107,250)
Aktivni malignitet	3 (1,7)	0 (0,0)	-	1,000	-0,031	-
Hiperlipidemija	3 (1,7)	0 (0,0)	-	1,000	-0,031	-
Trombofilija	2 (1,1)	1 (9,1)	-	0,163	0,150	8,950 (0,747-107,250)
Bolest jetre	1 (0,6)	0 (0,0)	-	1,000	-0,018	-

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); HBI, hronična bubrežna insuficijencija.

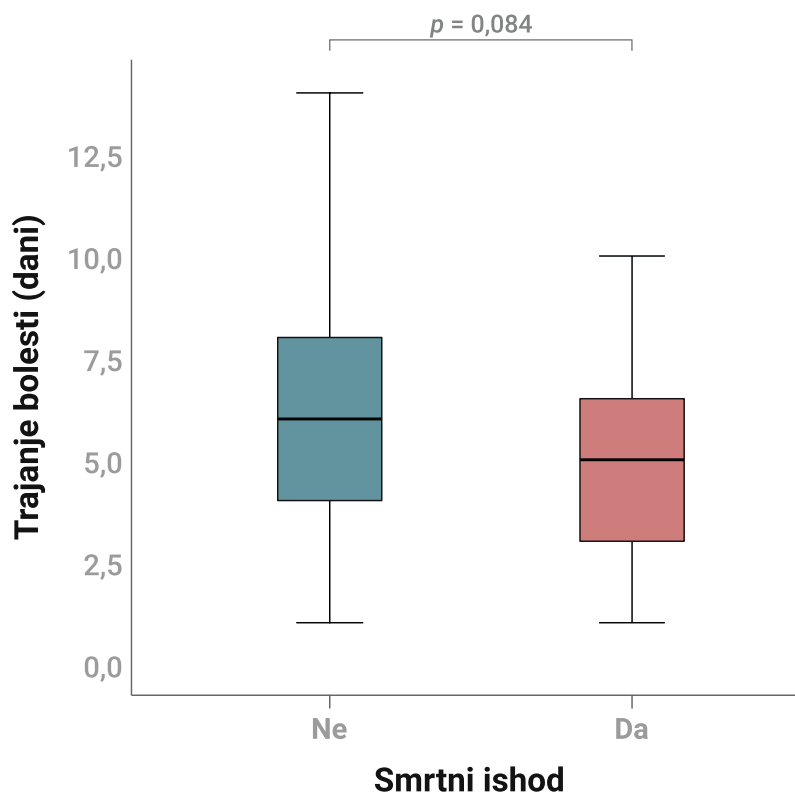
* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

† Aritmija, angina pektorisa, srčana insuficijencija, prethodni infarkt miokarda.

‡ Reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, Hashimoto tireoiditis.

§ Imunosupresivna terapija.

Između umrlih i preživelih ispitanika sa COVID-19 bolešću nije bilo značajne razlike u dužini trajanja bolesti od prvih simptoma COVID-19 do momenta pregleda u našoj ustanovi ($U = 688,0$; $p = 0,084$) (Slika 15).



Slika 15 | Medijana dužine trajanja COVID-19 bolesti prema konačnom ishodu (živ/umro)

Nije postojala značajna razlika u broju simptoma COVID-19 (period od početka bolesti do momenta pregleda u našoj ustanovi) između umrlih i preživelih ispitanika ($U = 941,5$; $p = 0,766$) (Tabela 42). Između ispitivanih grupa nije bilo značajnih razlika u odnosu na vrstu prisutnih simptoma.

Tabela 42 | Distribucija preživelih i umrlih usled COVID-19 bolesti prema simptomima u periodu od početka bolesti do momenta pregleda

Simptomi	Umro		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=181) N (%)	Da (n=11) N (%)				
Broj simptoma - medijana (IQR)	7 (5-10)	8 (2-11)	941,5 [†]	0,766	-	-
Pojedinačni simptomi						
Povišena temperatura	165 (91,2)	9 (81,8)	-	0,275	-0,074	0,436 (0,087-2,196)
Malaksalost	151 (83,4)	10 (90,9)	-	1,000	0,047	1,987 (0,245-16,105)
Kašalj	125 (69,1)	7 (63,6)	-	0,742	-0,027	0,784 (0,221-2,787)
Mijalgije/artralgie	101 (55,8)	5 (45,5)	-	0,545	-0,048	0,660 (0,194-2,241)
Pojačano zamaranje	97 (53,6)	7 (63,6)	0,421	0,553	0,047	1,515 (0,429-5,357)
Gubitak apetita	78 (43,1)	5 (45,5)	-	1,000	0,011	1,100 (0,324-3,738)
Glavobolja	73 (40,3)	2 (18,2)	-	0,207	-0,106	0,329 (0,069-1,566)
Drhtavica	56 (30,9)	4 (36,4)	-	0,742	0,027	1,276 (0,359-4,534)
Dijareja	53 (29,3)	5 (45,5)	-	0,312	0,082	2,013 (0,589-6,880)
Grebanje u grlu	49 (27,1)	1 (9,1)	-	0,294	-0,095	0,269 (0,034-2,160)
Anosmija	48 (26,5)	1 (9,1)	-	0,295	-0,093	0,277 (0,035-2,222)
Bolu leđima	44 (24,3)	2 (18,2)	-	1,000	-0,033	0,692 (0,144-3,324)
Sekrecija iz nosa	45 (24,9)	0 (0,0)	-	0,070	-0,136	-
Kratkoća daha	41 (22,7)	4 (36,4)	-	0,288	0,075	1,951 (0,544-6,996)
Mučnina	44 (24,3)	1 (9,1)	-	0,463	-0,083	0,311 (0,039-2,501)
Ageuzija	42 (23,2)	2 (18,2)	-	1,000	-0,028	0,735 (0,153-3,537)
Pritisak u grudima	41 (22,7)	2 (18,2)	-	1,000	-0,025	0,759 (0,158-3,652)
Bol u grudima	32 (17,7)	1 (9,1)	-	0,693	-0,053	0,466 (0,058-3,768)
Kijanje	18 (9,9)	2 (18,2)	-	0,321	0,063	2,012 (0,403-10,044)
Povraćanje	14 (7,7)	2 (18,2)	-	0,230	0,088	2,651 (0,521-13,480)
Bol u trbuhu	15 (8,3)	1 (9,1)	-	1,000	0,007	1,107 (0,133-9,243)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktog testa, osim za broj simptoma gde je dobijena upotrebom Mann-Withney U testa.

[†] Mann-Withney U statistika.

Bar jedan patološki vitalni znak je pri pregledu imalo 8 (72,7%) umrlih i 94 (51,9%) preživelih pacijenta, ali ova razlika nije bila značajna ($\chi^2 [1] = 1,800$; $p = 0,223$) (Tabela 43). Od svih patoloških vitalnih znakova, samo je respiratorna frekvencija $>20/\text{min}$ bila značajno češće prisutna kod umrlih nego kod preživelih ispitanika. Patološki auskultatorni nalaz na plućima je češće bio prisutan kod umrlih nego preživelih, ali razlika nije bila značajna. Nije bilo značajne razlike između ovih grupa u odnosu na vrstu patološkog auskultatornog nalaza.

Tabela 43 | Distribucija ispitanika prema patološkim vitalnim znacima i patološkom auskultatornom nalazu na plućima u odnosu na smrtni ishod usled COVID-19 bolesti

	Umro		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=181) N (%)	Da (n=11) N (%)				
Vitalni znaci						
Patološki	94 (51,9)	8 (72,7)	1,800	0,223	0,097	2,468 (0,634-9,602)
Vrste patoloških vitalnih znakova						
Telesna temperatura (>37,0°C)	38 (21,0)	1 (9,1)	-	0,467	-0,069	0,376 (0,047-3,032)
Srčana frekvencija (>100/min)	64 (35,4)	3 (27,3)	-	0,750	-0,039	0,686 (0,176-2,675)
Krvni pritisak (>140/90 mmHg)	14 (7,7)	2 (18,2)	-	0,230	0,088	2,651 (0,521-13,480)
Respiratorna frekvencija (>20/min)	15 (8,3)	4 (36,4)	-	0,015	0,219	6,324 (1,660-24,086)
Auskultatorni nalaz na plućima						
Patološki	125 (69,1)	10 (90,9)	-	0,179	0,111	4,480 (0,560-35,847)
Vrste patološkog auskultatornog nalaza						
Oslabljen disajni šum	22 (12,2)	3 (27,3)	-	0,159	0,104	2,710 (0,668-10,988)
Pukoti	109 (60,2)	9 (81,8)	-	0,209	0,103	2,972 (0,624-14,157)
Vizing	3 (1,7)	1 (9,1)	-	0,212	0,121	5,933 (0,565-62,283)
Bronhijalno disanje	9 (5,0)	0 (0,0)	-	1,000	-0,055	-

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog ehzaktnog testa.

Nije bilo značajne razlike između preživelih i umrlih ispitanika usled COVID-19 bolesti u učestalosti prisustva patološkog radiografskog nalaza na plućima ($p = 0,696$) (Tabela 44). Između umrlih i preživelih nije bilo značajne razlike u odnosu na učestalost mBS >6 ($p = 0,749$).

Tabela 44 | Distribucija ispitanika prema radiografskom nalazu na plućima i konačnom ishodu (živ/umro)

	Umro		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=181) N (%)	Da (n=11) N (%)				
Radiografski nalaz						
Patološki	144 (79,6)	10 (90,9)	-	0,696	0,066	2,569 (0,319-20,714)
mBS >6	58 (32,0)	4 (36,4)	-	0,749	0,021	1,212 (0,341-4,304)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); mBS, modifikovani Brixia skor.

* Dobijena upotrebom Fisher-ovog egzaktnog testa.

Nije nađena razlika u učestalosti upotrebe bar jednog suplementa ($p = 0,542$) i bar jednog antibiotika ($p = 1,000$) između preživelih i umrlih ispitanika (Tabela 45).

Tabela 45 | Distribucija ispitanika prema upotrebi suplemenata i antibiotika i konačnom ishodu (živ/umro)

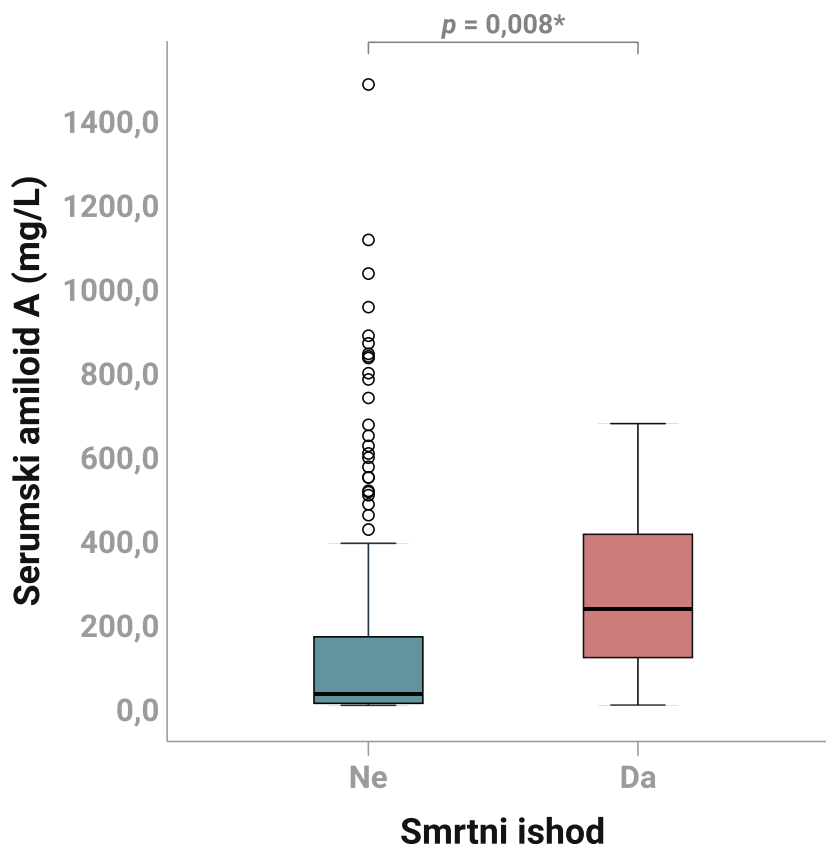
	Umro		χ^2	p^*	φ	OR (95% CI)
	Ne (n=181) N (%)	Da (n=11) N (%)				
Karakteristike						
Upotreba suplemenata	102 (56,4)	5 (45,5)	-	0,542	-0,051	0,645 (0,190-2,192)
Upotreba antibiotika	123 (68,0)	8 (72,7)	-	1,000	0,024	1,257 (0,322-4,915)

OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom Fisher-ovog egzaktnog testa.

4.13.2. Laboratorijski parametri kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod

Pacijenti koji su umrli su imali značajno više ($U = 533,5$; $p = 0,008$) vrednosti medijane SAA (231,0 [98,7-503,0] mg/L) u odnosu na pacijente koji su preživeli (30,1 [7,3-175,3] mg/L) (Slika 16).



Slika 16 | Medijana SAA vrednosti kod preživelih i umrlih pacijenata usled COVID-19 bolesti

Nivoi PCT-a pri pregledu u našoj ustanovi su bili značajno viši, dok su nivoi albumina i transferina bili značajno niži kod ispitanika koji su umrli u odnosu na one koji se preživeli (Tabela 46). Nivoi SAA su bili značajno viši, a nivoi gvožđa značajno niži kod svih ispitanika koji su umrli, naspram onih koji su preživeli, ali nije postojala razlika između ovih grupa odvojeno po polu. Osobe muškog pola koje su preminule su imale značajno niže vrednosti broja monocita i trombocita, ali ne i osobe ženskog pola i svi ispitanici zajedno. Jedina osoba ženskog pola koja je umrla je imala više vrednosti D-dimera u odnosu na one koje su preživeli. Nivoi CRP-a i IL-6 su bili značajno viši kod svih ispitanika, kao i kod osoba muškog pola koji su umrli u odnosu na preživeli. Između preživelih i umrlih ispitanika, kako svih, tako i podeljeno po polu, nije postojala značajna razlika u nivoima feritina, fibrinogena, SE, broju leukocita, neutrofila, limfocita, eozinofila i bazofila.

S obzirom na samo jednu preminulu žensku osobu, nije bilo moguće uraditi ROC analizu za ženski pol u odnosu na smrtni ishod. ROC analiza je pokazala dobre klasifikacione karakteristike nivoa CRP-a, IL-6, PCT-a, transferina, albumina i broj trombocita za smrtni ishod usled COVID-19 bolesti, kako kod svih ispitanika, tako i kod osoba muškog pola (Tabela 47). Nivoi SAA su pokazali dobre klasifikacione karakteristike za smrtni ishod usled COVID-19 bolesti samo kod svih ispitanika, a broj monocita samo kod osoba muškog pola. Ostali laboratorijski parametri nisu pokazali klasifikacione karakteristike za smrtni ishod.

Poređenjem AUC vrednosti, nivoi SAA su imali značajno slabije klasifikacione karakteristike za smrtni ishod usled COVID-19 bolesti samo u odnosu na IL-6, dok se iste nisu razlikovale od klasifikacionih karakteristika nivoa CRP-a, PCT-a, transferina, albumina i broja trombocita (Tabela 48).

Tabela 46 | Medijana vrednosti RAF svih ispitanika i po polu u odnosu na smrtni ishod usled COVID-19 bolesti

Parametar	Umro		p*	
	Ne	Da		
		Medijana (IQR)	Medijana (IQR)	
Pozitivni RAF				
SAA (mg/L)	Svi	30,1 (7,3-175,3)	231,0 (98,7-503,0)	0,008
	M	78,5 (11,5-325,8)	250,5 (94,2-538,5)	0,117
	Ž	15,5 (3,5-57,7)	134,0 [‡]	0,244
CRP (mg/L)	Svi	17,4 (3,4-50,5)	72,4 (43,9-143,8)	0,002
	M	31,3 (11,4-81,9)	80,2 (40,5-150,1)	0,050
	Ž	6,1 (1,9-23,5)	56,6 [‡]	0,171
IL-6 (ng/L)	Svi	18,2 (4,0-40,5)	63,4 (38,6-125,4)	<0,001
	M	24,4 (9,0-45,6)	67,8 (47,6-126,2)	<0,001
	Ž	8,5 (3,0-57,0)	38,6 [‡]	0,341
PCT (µg/L)	Svi	0,06 (0,04-0,09)	0,17 (0,13-0,22)	<0,001
	M	0,08 (0,05-0,12)	0,16 (0,12-0,22)	0,002
	Ž	0,05 (0,03-0,07)	0,19 [‡]	0,024
Feritin [†] (µg/L)	Svi	365,7 (145,6-652,6)	986,4 (274,2-1452,9)	0,054
	M	589,7 (367,3-905,5)	1085,5 (451,0-1809,1)	0,131
	Ž	146,1 (54,4-283,6)	274,2 [‡]	0,561
Fibrinogen (g/L)	Svi	4,0 (3,1-5,1)	4,1 (3,2-4,9)	0,850
	M	4,3 (3,3-5,7)	4,1 (3,6-5,1)	0,811
	Ž	3,7 (3,0-4,7)	3,1 [‡]	0,634
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,52 (0,30-0,96)	0,71 (0,39-2,18)	0,058
	M	0,53 (0,31-0,99)	0,69 (0,36-1,96)	0,196
	Ž	0,49 (0,28-1,67)	11,33 [‡]	0,024
Pozitivni RAF				
Transferin (g/L)	Svi	2,17 (1,95-2,42)	1,75 (1,61-2,10)	0,006
	M	2,12 (1,88-2,36)	1,80 (1,69-2,13)	0,048
	Ž	2,23 (2,06-2,66)	1,55 [‡]	0,024
Albumin (g/L)	Svi	39,0 (36,0-42,0)	35,0 (30,0-37,0)	<0,001
	M	39,0 (35,0-42,0)	35,5 (30,8-37,0)	0,006
	Ž	39,0 (36,5-42,0)	22 [‡]	0,024
Pozitivni RAF				
Gvožđe [†] (µmol/L)	Svi	5,7 (3,8-9,7)	4,1 (2,7-6,1)	0,003
	M	4,9 (3,6-7,6)	4,0 (2,7-6,3)	0,082
	Ž	6,7 (4,1-10,5)	6,1 [‡]	0,927
SE [†] (mm/h)	Svi	30,0 (15,5-62,0)	44,0 (42,0-50,0)	0,076
	M	40,0 (18,0-69,5)	43,0 (41,5-51,5)	0,777
	Ž	24,0 (14,0-45,0)	46 [‡]	0,707
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	5,1 (4,2-6,5)	5,4 (4,2-7,6)	0,580
	M	5,2 (4,3-7,0)	5,2 (4,2-6,6)	0,827
	Ž	4,8 (3,9-6,3)	8,8 [‡]	0,146
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	3,04 (2,32-4,40)	4,02 (2,83-5,15)	0,112
	M	3,24 (2,36-4,91)	3,88 (2,75-5,08)	0,353
	Ž	2,90 (2,26-4,01)	6,78 [‡]	0,195
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	1,24 (0,96-1,68)	1,09 (0,87-1,18)	0,095
	M	1,20 (0,94-1,67)	1,12 (0,86-1,24)	0,239
	Ž	1,35 (0,98-1,73)	1,02 [‡]	0,585
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,44 (0,33-0,63)	0,31 (0,26-0,40)	0,095
	M	0,45 (0,36-0,63)	0,31 (0,24-0,39)	0,011
	Ž	0,40 (0,30-0,62)	0,90 [‡]	0,171
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,02 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,02)	0,166
	M	0,02 (0,00-0,05)	0,00 (0,00-0,01)	0,069
	Ž	0,02 (0,00-0,07)	0,09 [‡]	0,341
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,268
	M	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01-0,03)	0,317
	Ž	0,02 (0,01-0,03)	0,06 [‡]	0,122
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	195,0 (162,0-243,0)	137,0 (99,0-236,0)	0,038
	M	184,5 (156,0-233,3)	131,5 (98,5-213,5)	0,027
	Ž	206,0 (166,5-251,0)	250,0 [‡]	0,537

IQR, interkvartilni opseg (eng. *interquartile range*); RAF, reaktanti akutne faze; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Dobijena upotrebom *Mann-Whitney U* testa.

† Za određivanje značajnosti razlike među grupama nezavisno od pola, korišćene su Z-vrednosti, dok je deskriptivna statistika urađena na osnovu izmerenih vrednosti.

‡ S obzirom na samo jednu preminulu osobu ženskog pola, navedene su izmerene vrednosti odgovarajućeg parametra.

Tabela 47 | Rezultati ROC analize za različite RAF u odnosu na smrtni ishod

Parametar [†]		AUC	95% CI	p	Optimalna granična vrednost*	SN (%)	SP (%)	LR+	LR-
 Pozitivni RAF									
SAA (mg/L)	Svi	0,732	0,592-0,872	0,010	>79,8	90,9	64,6	2,57	0,14
	M	0,652	0,490-0,813	0,115			-		
CRP (mg/L)	Svi	0,769	0,640-0,899	0,003	>42,1	81,8	71,8	2,90	0,25
	M	0,689	0,527-0,850	0,05	>29,8	90,0	49,0	1,76	0,20
IL-6 (ng/L)	Svi	0,865	0,788-0,941	<0,001	>36,8	90,9	72,9	3,35	0,19
	M	0,840	0,737-0,943	<0,001	>50,6	80,0	80,0	4,00	0,25
PCT (µg/L)	Svi	0,858	0,748-0,968	<0,001	>0,13	81,8	86,7	6,15	0,21
	M	0,784	0,637-0,931	0,003	>0,12	80,0	78,0	3,64	0,26
Feritin (µg/L) [‡]	Svi				-				
	M	0,646	0,425-0,867	0,129			-		
Fibrinogen (g/L)	Svi	0,517	0,373-0,661	0,847			-		
	M	0,477	0,320-0,633	0,807			-		
D-dimer (mg/L FEU)	Svi	0,670	0,469-0,845	0,058			-		
	M	0,626	0,440-0,811	0,192			-		
 Negativni RAF									
Transferin (g/L)	Svi	0,769	0,637-0,901	0,003	≤1,86	63,6	83,4	3,83	0,44
	M	0,689	0,531-0,847	0,049	≤2,09	62,5	67,4	1,92	0,56
Albumin (g/L)	Svi	0,813	0,715-0,912	<0,001	≤37,5	90,9	61,9	2,39	0,15
	M	0,759	0,641-0,877	0,007	≤38,0	100,0	54,7	2,21	<0,01
 Ostali inflamatorni parametri									
Gvožđe (µmol/L) [‡]	Svi				-				
	M	0,667	0,489-0,846	0,082			-		
SE (mm/h) [‡]	Svi				-				
	M	0,572	0,453-0,691	0,454			-		
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,550	0,394-0,707	0,574			-		
	M	0,479	0,313-0,644	0,823			-		
Neutrofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,643	0,517-0,770	0,111			-		
	M	0,591	0,454-0,727	0,347			-		
Limfociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,650	0,535-0,766	0,094			-		
	M	0,614	0,476-0,753	0,234			-		
Monociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,650	0,465-0,836	0,095			-		
	M	0,740	0,571-0,910	0,012	≤0,40	90,0	65,0	2,57	0,15
Eozinofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,622	0,445-0,800	0,174			-		
	M	0,670	0,496-0,844	0,077			-		
Bazofili (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,405	0,223-0,587	0,291			-		
	M	0,408	0,220-0,595	0,336			-		
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	Svi	0,685	0,482-0,888	0,039	≤137	54,6	89,5	5,20	0,51
	M	0,711	0,504-0,919	0,028	≤137	60,0	86,0	4,29	0,47

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SN, osetljivost; SP, specifičnost; LR+, pozitivan *likelihood ratio*; LR-, negativan *likelihood ratio*; RAF, reaktantni akutne faze; M, muški pol; Ž, ženski pol; SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin; FEU, *fibrinogen equivalent units*; SE, brzina sedimentacije eritrocita.

* Optimalne granične vrednosti, SN, SP, LR+ i LR- nisu izračunati za slučajeve gde je značajnost AUC > 0.05.

[†] S obzirom da je samo jedna osoba ženskog pola preminula, nije bilo moguće uraditi ROC analizu za ženski pol.

[‡] S obzirom na polno specifične referentne vrednosti, nije rađena analiza nezavisna od pola.

Tabela 48 | Poređenje statistički značajnih AUC vrednosti različitih RAF i inflamatornih parametara u odnosu na AUC vrednosti SAA za smrtni ishod za sve ispitanike

Parametar	AUC	Razlika između AUC vrednosti	S.E.	95% CI	z	p*
SAA	0,732	-	-	-	-	-
CRP	0,769	0,037	0,024	-0,009-0,084	1,568	0,117
IL-6	0,865	0,133	0,054	0,027-0,239	2,450	0,014
PCT	0,858	0,126	0,104	-0,078-0,331	1,212	0,226
Transferin	0,769	0,037	0,068	-0,096-0,170	0,549	0,583
Albumin	0,813	0,081	0,093	-0,101-0,263	0,876	0,381
Trombociti	0,685	0,047	0,119	-0,187-0,280	0,392	0,695

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); S.E., standardna greška (eng. *standard error*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin.

* Dobijena primenom metode po DeLong-u i saradnicima (1988).

4.13.3. Univarijanta i multivarijantna logistička regresiona analiza (smrtni ishod)

Prema rezultatima URLA značajni prediktori smrtnog ishoda usled COVID-19 bolesti su: uzrast, pol, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, nivoi IL-6, PCT-a, D-dimera, transferina, albumina, broj trombocita, odnos SAA/albumin i odnos SAA/transferin (Tabela 49). U model MLRA uključene su sve varijable čija je *p*-vrednost prema URLA iznosila <0,1 i koje nisu pokazivale multikolinearnost, i to su: uzrast, pol, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, SAA, PCT, D-dimer, transferin, albumin i trombociti. Prema rezultatima MLRA značajni nezavisni prediktori smrtnog ishoda usled COVID-19 bolesti su uzrast, nivo albumina i broj trombocita.

Tabela 49 | Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize kada je nezavisna varijabla smrtni ishod usled COVID-19 bolesti (muškarci i žene zajedno)

Univarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,117	0,029	16,257	1,124	1,062-1,189	<0,001
Pol	-2,092	1,059	3,899	0,123	0,015-0,985	0,048
Hipertenzija	2,083	0,797	6,833	8,031	1,684-38,293	0,009
Kardiovaskularne bolesti	1,559	0,640	5,924	4,753	1,355-16,678	0,015
Gojaznost	1,226	0,662	3,432	3,407	0,931-12,460	0,064
SAA	0,001	0,001	2,285	1,001	1,000-1,003	0,131
IL-6	0,011	0,005	4,722	1,011	1,001-1,020	0,030
PCT	2,184	0,919	5,648	8,884	1,467-53,817	0,017
D-dimer	0,218	0,097	5,084	1,243	1,029-1,503	0,024
Transferin	-2,933	1,017	8,313	0,053	0,007-0,391	0,004
Albumin	-0,286	0,078	13,351	0,751	0,644-0,876	<0,001
Trombociti	-0,015	0,007	4,287	0,985	0,971-0,999	0,038
SAA/albumin	0,053	0,031	2,949	1,054	0,993-1,120	0,086
SAA/transferin	0,003	0,002	2,789	1,003	1,000-1,006	0,095
Multivarijantna analiza						
	B	S.E.	Wald	OR	95% CI	<i>p</i>
Uzrast	0,087	0,032	7,172	1,091	1,024-1,162	0,007
Albumin	-0,366	0,123	8,818	0,694	0,545-0,883	0,003
Trombociti	-0,018	0,008	5,893	0,982	0,968-0,996	0,015
Konstanta	7,834	5,510	2,022	2526,065	-	0,155

Naegelkerke R²: **0,513**; Klasifikacija: **94,8%**.

S.E., standardna greška (eng. *standard error*); OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A; IL-6, interleukin-6; PCT, prokalcitonin.

4.13.4. Elektroforeza proteina seruma kod ispitanika sa COVID-19 u odnosu na smrtni ishod

Nije pokazana značajna razlika u učestalosti patološkog nalaza elektroforeze proteina seruma između preživelih i umrlih osoba (Tabela 50). Nije postojala značajna razlika između preživelih i umrlih u broju patoloških frakcija elektroforeze proteina seruma. Preminule osobe su značajno češće imale patološki izmenjenu $\alpha 1$ frakciju proteina u odnosu na preživjele. Nije bilo značajne razlike u učestalosti ostalih patoloških frakcija između navedenih grupa.

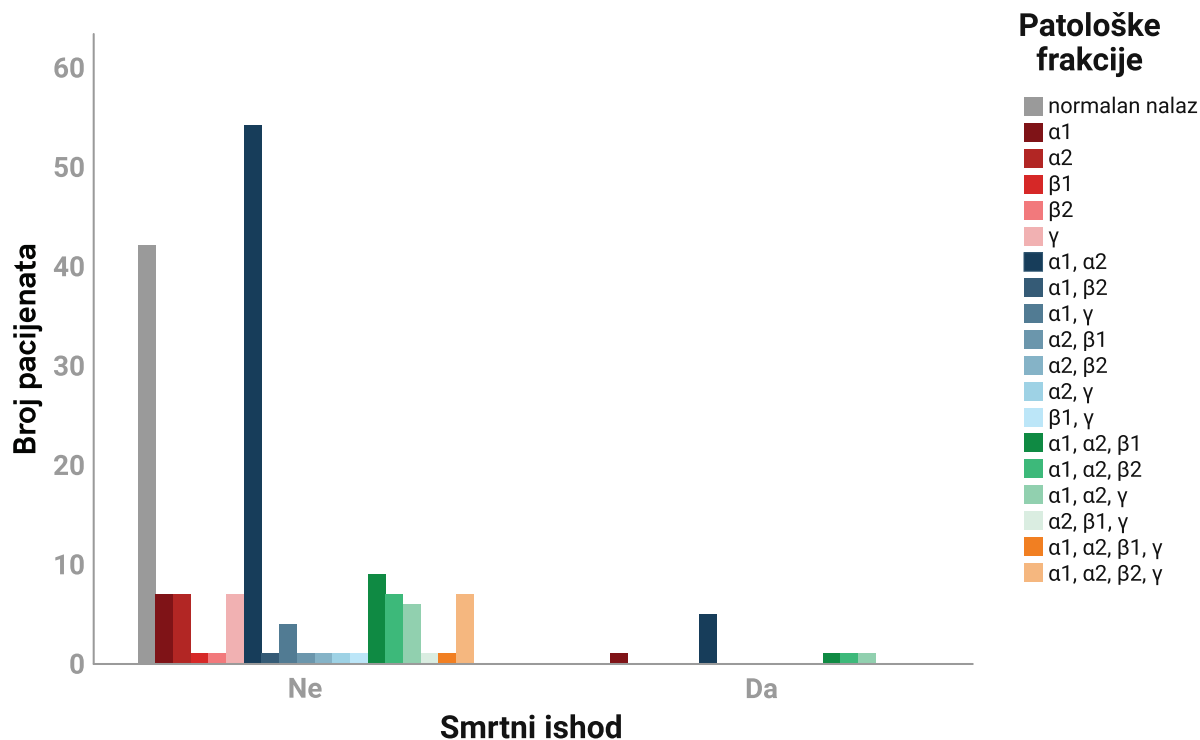
Tabela 50 | Distribucija ispitanika prema karakteristikama elektroforeze proteina seruma i ishodu COVID-19 bolesti

Karakteristike	Umro		χ^2	p*	ϕ/V	OR (95% CI)
	Ne (n=159) N (%)	Da (n=9) N (%)				
Elektroforeza proteina (patološka)	117 (73,6)	9 (100,0)	-	0,114	0,137	-
Broj poremećenih frakcija						
0	42 (26,4)	0 (0,0)				
1	23 (14,5)	1 (11,1)				
2	63 (39,6)	5 (55,6)	5,017	0,221	0,179	-
3	23 (14,5)	3 (33,3)				
4	8 (5,0)	0 (0,0)				
Individualne frakcije (patološke)						
$\alpha 1$	96 (60,4)	9 (100,0)	-	0,015	0,184	-
$\alpha 2$	95 (59,7)	8 (88,9)	-	0,156	0,135	5,389 (0,658-44,138)
$\beta 1$	14 (8,8)	1 (11,1)	-	0,578	0,018	1,295 (0,151-11,114)
$\beta 2$	17 (10,7)	1 (11,1)	-	1,000	0,003	1,044 (0,123-8,864)
γ	27 (17,0)	1 (11,1)	-	1,000	-0,035	0,611 (0,073-5,090)

V, Cramer-ov V koeficijent; OR, unakrsni odnos (eng. *odds ratio*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*).

* Dobijena upotrebom χ^2 -testa ili Fisher-ovog egzaktnog testa.

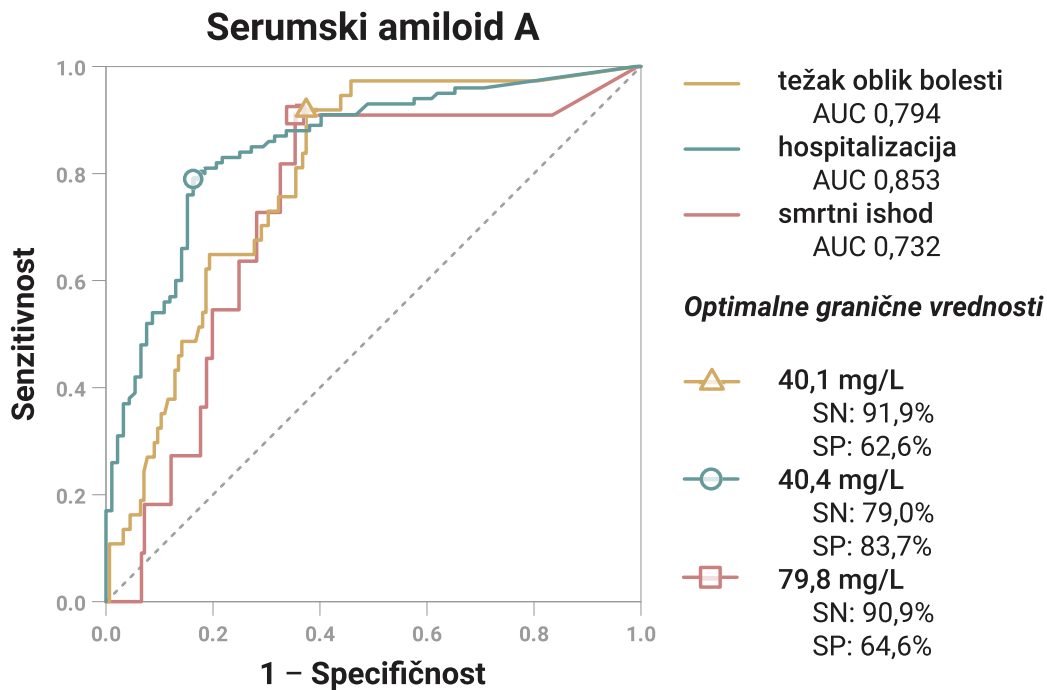
Distribucija različitih kombinacija patoloških frakcija proteina u elektroforezi proteina seruma u odnosu na preživjele i preminule ispitanike prikazana je na Slici 17.



Slika 17 | Distribucija ispitanika prema različitim poremećajima elektroforeze proteina seruma i smrtnom ishodu

4.14. Optimalne granične vrednosti SAA za težak oblik COVID-19 bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod

Optimalne granične vrednosti SAA za težak oblik COVID-19 bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod su 40,1 mg/L, 40,4 mg/L i 79,8 mg/L. Navedene vrednosti su prikazane na Slici 18.



Slika 18 | Grafički prikaz ROC analize SAA za težak oblik COVID-19, hospitalizaciju i smrtni ishod. AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); SN, osetljivost; SP, specifičnost.

4.15. Odnosi SAA i drugih laboratorijskih parametara

Statistička analiza je pokazala da su transferin, albumin, gvožđe i limfociti, kao negativni RAF, imali značajno različite medijane vrednosti između grupa prema težini bolesti, hospitalizaciji i ishodu (Tabele 19, 28 i 37). Vrednosti ovih parametara su potom upotrebljene za računanje odnosa sa SAA čime su dobijeni sledeći odnosi: SAA/transferin, SAA/albumin, SAA/gvožđe i SAA/limfociti (Tabela 51). ROC analiza je pokazala da su svi odnosi doveli do poboljšanja klasifikacionih karakteristika SAA kao individualnog parametara za težak oblik COVID-19, hospitalizaciju i smrtni ishod, ali razlika između ROC kriva ovih odnosa i ROC krive za SAA nije bila značajna, osim kada je u pitanju ROC kriva za SAA/transferin za smrtni ishod (AUC [SAA] 0,732 naspram AUC [SAA/transferin] 0,749, $p = 0,029$).

Tabela 51 | Komparacija ROC krive za SAA i ROC kriva odnosa SAA sa drugim parametrima za težak oblik bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod

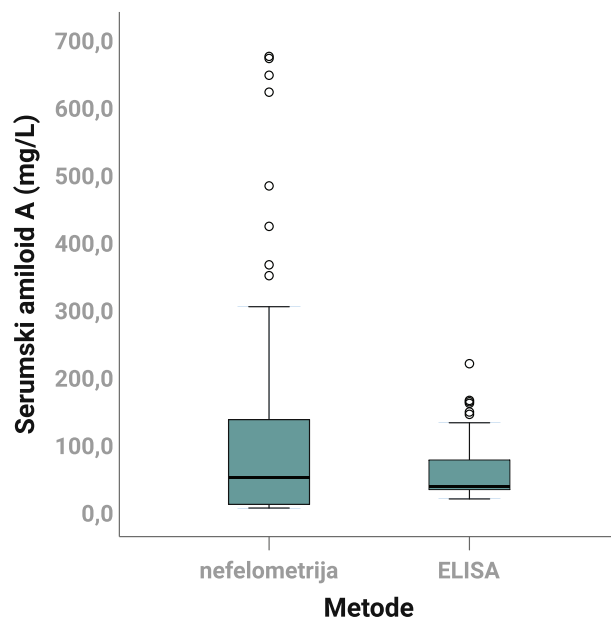
Parametar	AUC	95% CI	Komparacija ROC krive za SAA i ROC krive odnosa (p)*
Težak oblik bolesti			
SAA	0,794	0,730-0,849	-
SAA/transferin	0,797	0,733-0,852	0,461
SAA/albumin	0,795	0,731-0,850	0,694
SAA/gvožđe	0,796	0,732-0,851	0,815
SAA/limfociti	0,805	0,741-0,858	0,212
Hospitalizacija			
SAA	0,853	0,794-0,899	-
SAA/transferin	0,857	0,799-0,903	0,149
SAA/albumin	0,854	0,796-0,901	0,659
SAA/gvožđe	0,861	0,804-0,906	0,274
SAA/limfociti	0,865	0,808-0,910	0,092
Smrtni ishod			
SAA	0,732	0,664-0,793	-
SAA/transferin	0,749	0,682-0,809	0,029
SAA/albumin	0,751	0,683-0,810	0,188
SAA/gvožđe	0,739	0,671-0,799	0,764
SAA/limfociti	0,734	0,666-0,795	0,852

AUC, površina ispod krive (eng. *area-under-the-curve*); CI, interval poverenja (eng. *confidence interval*); SAA, serumski amiloid A.

* Dobijena metodom DeLonga i autora (1988).

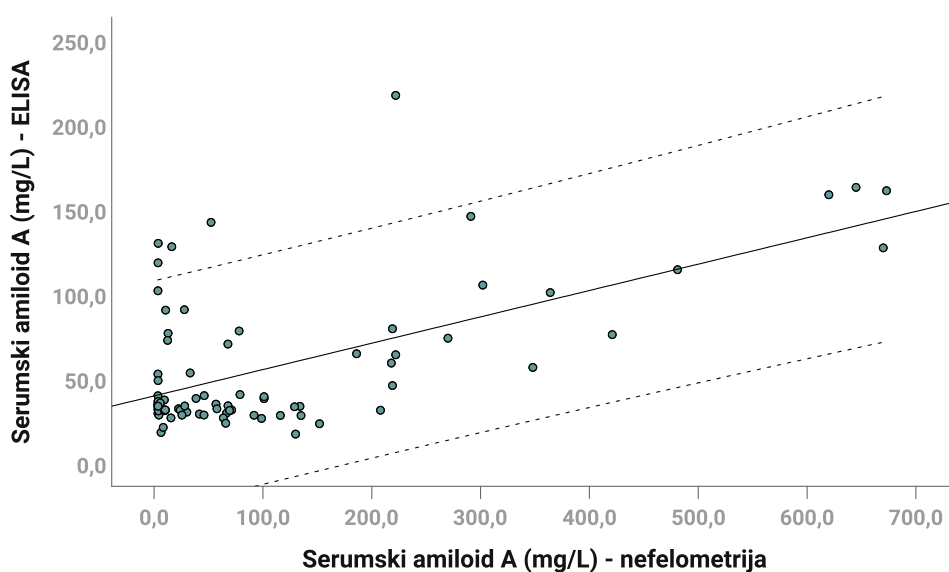
4.16. Poređenje nefelometrijske i ELISA metode određivanja serumskog amiloida A

Poređenje nefelometrijske i ELISA metode određivanja SAA je sprovedeno na 80 uzoraka seruma koji su dobijeni od 77 pacijenata uključenih u studiju (kod 3 pacijenta je krv uzorkovana za analizu 2 puta, sa razmakom od 3 dana između uzorkovanja). Medijana vrednosti SAA izmerenog nefelometrijskom metodom iznosila je 49,2 (8,7-134,8) mg/L, dok je za SAA koji je izmeren ELISA metodom iznosila 35,2 (30,9-75,4) mg/L, pri čemu je razlika između medijana bila značajna ($Z = -2,432$; $p = 0,015$). Distribucija vrednosti SAA koje su dobijene navedenim metodama je prikazana na Slici 19.



Slika 19 | Distribucija vrednosti serumskog amiloida A u odnosu na metodu određivanja

Analizom korelacije između nefelometrijske i ELISA metode je pokazano da je ista bila visoko značajna i jaka ($r = 0,603$; $p < 0,001$). Korelacija je prikazana na Slici 20.



Slika 20 | Korelacija između vrednosti SAA određenih nefelometrijskom i ELISA metodom. Puna linija označava srednju vrednost, dok isprekidane linije označavaju granicu 95% intervala poverenja.

5. DISKUSIJA

Nakon tri godine od kada je proglašena pandemija COVID-19, infekcija SARS-CoV-2 i dalje predstavlja globalni pretnju. S obzirom da se susrećemo sa pojavom novih varijanti virusa koje pokazuju različite epidemiološke i kliničke karakteristike, od toga da se neke od njih lakše prenose, preko pojave novih mutacija u antigenima virusa zbog kojih se gubi efekat stečenog imuniteta nakon preležane infekcije ili vakcinacije, do toga da se npr. gubi efekat monoklonskih antitela koja su uspešno korišćena kao terapija protiv ove infekcije. SARS-CoV-2 infekcija i dalje ima nepredvidiv tok kod različitih pacijenata i kod nekih od njih postoji mogućnost razvoja teškog oblika bolesti za samo nekoliko dana, pa čak i sati. S tim u vezi, od velike je važnosti da postoje lako dostupni, jednostavni parametri i kliničke metode kojima se može sa visokom osetljivošću i specifičnošću proceniti težina bolesti i verovatnoća nastanka težih oblika bolesti i komplikacija. Takođe je važno da ove dostupne metode omoguće bolju evaluaciju ambulantnih pacijenata, otkrivajući tako koji će pacijenti zahtevati hospitalizaciju i kod kojih pacijenata se eventualno može očekivati nepovoljan ishod bolesti. Jedan od glavnih faktora kliničke prezentacije SARS-CoV-2 infekcije je kvantitet i kvalitet inflamatornog odgovora. RAF koji se nalaze u krvi su u često direktnoj korelaciji sa intenzitetom imunskog odgovora kod većine infektivnih, pa i drugih inflamatornih bolesti što ih čini posebno interesantnim za procenu istog. S obzirom da se većina njih relativno lako određuje u uzorku krvi, i kako se mnogi od njih koriste u svakodnevnoj praksi kod drugih oboljenja, oni se tako isto mogu koristiti i kod SARS-CoV-2 infekcije. Merenje nivoa RAF može pomoći u pružanju odgovarajućih smernica u svakodnevnom kliničkom radu. Ova studija je ispitivala značaj određivanja nivoa SAA kao relativno retko korišćenog RAF, drugih češće korišćenih RAF i ostalih inflamatornih parametara u proceni COVID-19 kod ambulantnih pacijenata.

Na osnovu demografske analize naših pacijenata može se odmah primetiti da su studiju mahom činili pacijenti srednjih i starijih godina. Uzevši u obzir prirodu naše ustanove u momentu sprovođenja studije, nije teško zaključiti da je uzrast bio jedan od značajnih parametara koji je uticao na odluku da pacijenti budu upućeni kod nas na dalju evaluaciju nakon pregleda na nivou primarne zdravstvene zaštite. Prosečan uzrast u našoj studiji se nije razlikovao značajno od rezultata prethodnih studija (189–191), dok su u nekim studijama pacijenti bili prosečno mlađi (192–194) ili pak stariji (54,195). Ova razlika se može objasniti time što se u studijama gde su pacijenti bili prosečno stariji, radilo o hospitalizovanim pacijentima, dok su studije u kojima su ispitanici bili prosečno mlađi, radilo o ambulantskim pacijentima. Naši rezultati su pokazali da su pacijenti sa težim oblicima bolesti, hospitalizovani i umrli bili značajno stariji, pri čemu je univarijanta, pa potom multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala da je uzrast značajan nezavistan prediktor težine kliničke slike, hospitalizacije i smrtnog ishoda, nezavisno od toga da li je regresiona analiza urađena na celom uzorku pacijenata ili po polu. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima prethodnih studija (57,195,196). Jaka povezanost uzrasta i težih oblika bolesti i smrtnog ishoda se može objasniti sa minimum dva aspekta. Starije osobe najčešće imaju komorbiditete koji su sami po sebi faktor rizika za teži oblik bolesti, a neki čak dovode i do imunosupresije, kao što je npr. dijabetes melitus. Sa druge strane, možda mnogo važniji aspekt jeste postojanje imunosenescencije, odnosno „starenja imunskog sistema“, u sklopu koga dolazi do deterioracije različitih komponenti urođenog i stečenog imunskog odgovora, a samim tim i do slabijeg, sporijeg i manje efikasnog odgovora na prisustvo infektivnog agensa (197). Naši rezultati nisu pokazali značajnu razliku u prosečnoj starosti između pacijenata muškog i ženskog pola, što se delimično može objasniti prirodom naše ustanove i selekcijom pacijenata koju su upućeni kod nas na pregled. Za razliku od npr. studije *Guan*-a i saradnika (198), naša studija je pokazala značajno veću učestalost komorbiditeta, što se takođe može objasniti činjenicom da je postojala selekcija pacijenata pre upućivanja u našu ustanovu ili pak predominacijom težih oblika SARS-CoV-2 infekcije. S druge strane studija *Richardson*-a i saradnika (199) je pokazala znatno veću učestalost komorbiditeta, ali je pretpostavka da se to može objasniti bar delimično drugačijom demografskom strukturom pacijenata i načinom zbrinjavanja COVID-19 obolelih, kao i da se u navedenoj studiji radilo samo o hospitalizovanim pacijentima. Druga studija *Guan*-a i saradnika (200) je međutim pokazala

približno istu učestalost pacijenata sa komorbiditetima kao u našoj studiji, ali su u studiju bili uključeni samo hospitalizovani pacijenti. Naša studija nije pokazala razliku među polovima kada je u pitanju težina kliničke slike niti hospitalizacija, ali je nedvosmisleno muški pol dominirao u odnosu na ženski pol u grupi umrlih, što je pokazano kao značajna razlika. Međutim i pored ove razlike u proporciji polova, u našoj studiji se pol nije pokazao kao značajan nezavisni prediktor smrtnog ishoda, iako je već sada dobro poznato da je muški pol faktor rizika za teži oblik COVID-19 (198,201), što je potvrđeno i velikim kohornim studijama kao što je studija *Kharroubi*-ja i saradnika (202) i u meta-analizi sprovedenoj od strane *Dessie* i saradnika (203). Važno je napomenuti da neke studije nisu pokazale da je pol nezavisni prediktor smrtnog ishoda, kao što je npr. studija *Akgül*-a i saradnika (204). Objašnjenje ove razlike između naše i drugih studija najverovatnije leži u činjenici da je naša studija uključila značajno manji broj pacijenata, kao i da je proporcionalno tome veoma mali broj pacijenata imao smrtni ishod. Sa druge strane objašnjenje može ležati u činjenici da je uzorak pacijenata u našoj studiji na neki način bio odabran na nivou primarne zdravstvene zaštite i da je to razlog, između ostalog, postojanja značajna predominacija srednje teških i teških oblika bolesti. Od komorbiditeta hipertenzija je bila najviše zastupljena, što je slično podacima iz drugih studija (54,190,192,198,199,205), pri čemu je postojala značajna razlika između ispitanika u odnosu na težinu bolesti što je se slaže sa rezultatima nekih studija (191,192,206), ali ne i sa rezultatima studije koji su sproveli *Kaeuffer* i saradnici (54). Pokazano je da je hipertenzija jedan od faktora rizika za nepovoljan ishod bolesti kod pacijenata koji su hospitalizovani (207) što su naši rezultati takođe potvrdili otkrivanjem povećane učestalosti ovog komorbiditeta kod osoba koje su umrle usled COVID-19 u odnosu na one koji su preživeli. Ono na šta posebno treba obratiti pažnju u našim rezultatima kada su komorbiditeti u pitanju jeste razlika u učestalosti astme među ispitanicima u odnosu na težinu bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod. Astma je u većem procentu bila prisutna kod pacijenata koji su imali blagi oblik COVID-19 bolesti, koji nisu bili hospitalizovani i nisu umrli, pri čemu ni jedna umrla osoba nije imala astmu. Slični rezultati su dobijeni u prethodnim studijama (192,208), te se postavilo pitanje, da li je postojanje astme zapravo protektivni faktor tokom COVID-19 infekcije (209). Na osnovu pregleda literature, čini se da još nema jasnog odgovora na ovo pitanje, pri čemu su neke studije kao što je studija *Sansone*-a i saradnika (210), pokazale da astma zaista može imati protektivni efekat u odnosu na težinu i ishod bolesti, dok je npr. studija *Moghtaderi*-ja i saradnika (211) pokazala da prisustvo astme nije ni protektivan, a ni faktor rizika za teži oblik SARS-CoV-2 infekcije. Jedno od objašnjenja zašto bi astma mogla imati protektivni efekat jeste činjenica da eozinofili koji, između ostalog, predstavljaju jednu od patogenetskih komponenti astme, modifikuju lokalni imuni odgovor čineći epitel i tkiva respiratornog trakta otpornija na infekciju SARS-CoV-2 (212). Učestalost gojaznosti, kao jednog od dokazanih faktora rizika za teži oblik SARS-CoV-2 infekcije (213), je kod naših pacijenata bila slična kao u studiji *Djahanuddin*-a i saradnika (206), ali znatno niža u odnosu na druge studije (54,192,199,200,214). U prilog činjenice da demografske i geografske karakteristike mogu značajno da utiču na učestalost gojaznosti, a i drugih komorbiditeta, govori studija *Tomidokoro*-a i saradnika (205) u kojoj je učestalost gojaznosti bila ispod 10%. Za razliku od drugih studija, gde se dijabetes melitus pokazao kao značajan faktor rizika za teži oblik bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod (215,216), naši rezultati nisu pokazali da je prisustvo dijabetesa melitusa kod pacijenata značajan faktor rizika za teži oblik bolesti i smrtni ishod, iako je postojala tendencija porasta učestalosti dijabetesa kod pacijenata od blagog ka težim oblicima bolesti, kao i razlika u učestalosti između preživelih i umrlih. S druge strane postojala je značajna razlika u učestalosti osoba sa dijabetesom među nehospitalizovanim i hospitalizovanim pacijentima, što je slično rezultatima studije *Ortiz-Birzela*-e i saradnika (192). U našoj studiji je samo četvoro pacijenta bilo imunosuprimirano, te sa tog aspekta nije bilo moguće statističkom analizom utvrditi da li imunosupresija predstavlja rizik za teži oblik bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod. Prema rezultatima nekih studija (54,192,198,205) učestalost imunosuprimiranih pacijenata je kao i u našoj studiji. Za prisustvo imunosupresije kod obolelih od SARS-CoV-2 infekcije nije jasno utvrđeno da li predstavlja rizik za teži oblik bolesti i smrtni ishod. S jedne strane studija *Baek*-a i saradnika (217) je pokazala veći rizik za nepovoljan ishod bolesti kod pacijenata koji su imunosuprimirani,

dok sa druge strane meta-analiza koja je obuhvatila 6 studija (218) nije pokazala prisustvo ovog rizika. Jedna od poslednjih studija, mada u vidu sistematskog pregleda, autora *Eidininkienė* i saradnika (219), je pokazala postojanje značajnog rizika od težih oblika COVID-19 bolesti kod imunosuprimiranih pacijenata.

Kod pacijenata u našoj studiji, najčešći simptomi su bili povišena telesna temperatura, kašalj i malaksalost, što je slično sa prethodnim studijama (189,191,200), dok je u drugim studijama kao što je studija *Ortiz-Birzuela*-e i saradnika (192), pokazano da je najučestaliji simptom bio kašalj, sa povišenom telesnom temperaturom i malaksalošću na drugim i trećem mestu. Za razliku od naše studije, minimum 2 studije (189,192) su pokazale da je ukupna učestalost ova 3 najčešća simptoma bila manja, što se može objasniti većim brojem pacijenata i većom učestalošću težih oblika bolesti u našoj studiji u odnosu na prethodno navedene. Kada se upoređi učestalost različitih simptoma u odnosu na težinu bolesti, može se zaključiti da su najznačajne razlike postojale u učestalosti pojačanog zamaranja, gubitka apetita, drhtavice i kratkoće daha. Ovi rezultati su slični sa prethodno objavljenim rezultatima drugih studija (191,192). Kada je u pitanju razlika između hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata, osim u učestalosti prethodno navedena 4 simptoma, postojala je značajna razlika u učestalosti mučnine između ove dve grupe pacijenata. Poznato je da gastrointestinalne manifestacije SARS-CoV-2 infekcije mogu biti predznak težeg oblika bolesti i sledstvene potrebe za hospitalizacijom (220), što može objasniti ovu dodatnu razliku u kliničkim manifestacijama između hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata. Ipak, neki podaci, kao što je npr. studija *Kaiyasah*-a i autora (221), nisu pokazali da su gastrointestinalne manifestacije prediktor teže bolesti i lošijeg ishoda. Zanimljivo je primetiti da između pacijenata koji su umrli i pacijenata koji su preživeli nije bilo značajne razlike u učestalosti različitih simptoma. Međutim, jedini simptom koji nije bio prisutan kod umrlih je bila sekrecija iz nosa, ali pri statističkoj analizi nije dobijena statistička značajna razlika. Iako bez značajnosti, u prilog kliničkoj značajnosti govori studija *Zeigler*-a i koautora (222) gde je pokazano da lokalni imunitet u nazofarinksu ima značajnu ulogu u sprečavanju nastanka težih oblika bolesti. Iz navedenog se može zaključiti da prisustvo sekrecije iz nosa kao manifestacije lokalizovane inflamacije i imunskog odgovora može biti odraz adekvatne odbrane i samim tim značajno manjeg rizika od širenja infekcije u donje disajne puteve i nastanka težih oblika bolesti. Dužina trajanja bolesti pred pregled u našoj ustanovi se značajno razlikovala među ispitanicima u odnosu na težinu bolesti, hospitalizaciju i smrtni ishod što je slično rezultatima studije *Tana*-e i saradnika (223). Nasuprot tome, medijana trajanja bolesti pre kliničke evaluacije u studiji *Cai*-ja i saradnika (224) je bila manja, ali je, kao i u našoj studiji, takođe pokazana značajna razlika u trajanju infekcije između ispitanika u odnosu na težinu bolesti. U prilog ovoj razlici ide činjenica da je utvrđeno da postoje različite faze COVID-19 infekcije, pri čemu se mogu izdvojiti faza virusnih simptoma, faza rane inflamacije, faza sekundarne infekcije, faza multisistemske inflamacije i faza „repa“ (eng. *tail phase*). Faza virusnih simptoma je prisutna obično u prvih 7 dana i većina nekomplikovanih oblika COVID-19 se završi u ovoj fazi. Ukoliko je bolest teža, sledeća je faza rane inflamacije koja se obično javlja između 7. i 14. dana bolesti i u kojoj dolazi do glavnih manifestacija zahvaćenosti donjih disajnih puteva kao što su razvoj hipoksije i dispnee, a u tom periodu se javlja i poremećaj koagulacije (225). Razlika između prve dve faze i vremenski period u kome se javljaju može takođe biti objašnjenje svih kliničkih razlika između različitih grupa pacijenata uključenih u našu studiju. Važno je napomenuti da je poznavanje različitih stadijuma SARS-CoV-2 infekcije i vremenskog ispoljavanja istih veoma značajno, kako sa aspekta prognoze, tako i sa aspekta terapije, s obzirom da određene vrste lekova za koje je pokazano da menjaju tok COVID-19, treba primenjivati shodno stadijumu infekcije, odnosno patofiziološkom mehanizmu koji je dominantan u tom trenutku (226).

Klinička evaluacija pacijenata uključenih u studiju je pokazala da se fizikalni nalaz sa aspekta učestalosti patoloških vitalnih znakova nije značajno razlikovao između osoba muškog i ženskog pola. Značajna razlika nije pokazana ni u odnosu na pol, ni sa aspekta pojedinačnih vrsta patološkog auskultatornog nalaza. Očekivano, s obzirom na veću učestalost težih formi bolesti kod osoba starijeg uzrasta, osobe sa patološkim auskultatornim nalazom na plućima su bile značajno

starije. Kada su u pitanju patološki vitalni znaci, učestalost osoba sa registrovanom povišenom respiratornom frekvencijom je bila blisko povezana sa težinom kliničke slike, hospitalizacijom i smrtnim ishodom. Tahipnea je sama po sebi mogla ukazivati na poremećenu gasnu razmenu na nivou alveo-kapilarne membrane, što nije moralo biti detektovano pulsnom oksimetrijom ako je u momentu pregleda postojala adekvatna kompenzacija ovog poremećaja. Na taj način tahipnea je predstavljala indirektan znak teže bolesti, što se poklapa sa rezultatima studije *Jiang*-a i saradnika (227). Povišen krvni pritisak pri pregledu je bio povezan sa težinom kliničke slike i hospitalizacijom, što se delom može objasniti kako velikom učestalošću hipertenzije kod pacijenata uključenih u studiju, tako i izraženijom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema usled izraženije inflamacije kod ovih pacijenata. Iako se naši rezultati nisu slagali sa rezultatima *Ikram*-a i saradnika (207), gde hipertenzija pri prijemu nije bila povezana sa težim oblikom bolesti i smrtnim ishodom, treba imati u vidu da je navedena studija uključivala samo hospitalizovane pacijente. Učestalost tahikardije kod naših pacijenata je bila slična kao u studiji *Hsieh*-a i saradnika (228). Ista studija je pokazala da čak i osobe sa blagom SARS-CoV-2 infekcijom kod kojih je istovremeno prisutna tahikardija, imaju veći rizik za abnormalan nalaz na radiografiji pluća i produženu hospitalizaciju, ali ne i veći mortalitet. U našoj studiji srčana frekvencija >100 /minuti takođe nije bila povezana sa smrtnim ishodom, što je konzistentno i sa rezultatima studije *Ikram*-a i saradnika (207), a takođe nije bila povezana sa težinom bolesti, ali je učestalost tahikardije bila značajno češća kod pacijenata koji su nakon evaluacije hospitalizovani. S obzirom da je dijagnoza pneumonije, bilo klinička i/ili radiografska, jedan od kriterijuma za klasifikaciju težine SARS-CoV-2 infekcije, pri čemu je najveći broj naših pacijenata imao srednje težak i težak klinički oblik bolesti, jasna je i predominacija prisustva pneumonije nad odsustvom iste. Učestalost radiografski postavljene dijagnoze pneumonije je bila približno ista kao u velikoj studiji koju su sprovedi *Tomidokoro* i saradnici (205). Kada je u pitanju radiografija pluća, kako bi se omogućila preciznija i unifikovana interpretacija ekstenzivnosti radiografskih promena na plućima kod COVID-19 infekcije, kreiran je mBS, pri čemu se mBS veći od 6 pokazao kao značajan prediktor teškog oblika bolesti i potrebe za intubacijom (181). Da je mBS dobar metod za procenu težine bolesti, pokazala je i studija *Jensen*-a i saradnika (229). Naši rezultati su pokazali značajnu povezanost težih oblika bolesti i hospitalizacije sa prisustvom mBS >6 , ali ova povezanost nije primećena između smrtnog ishoda i mBS >6 . Ovo se može delimično objasniti time što je smrtni ishod odloženi događaj, te radiografija pluća ne mora registrovati promene na plućima ako je urađena rano u toku bolesti.

Kada se sagleda distribucija ispitanika prema težini COVID-19 bolesti, dominirali su pacijenti sa srednje teškom kliničkom slikom. Ovakvi rezultati nisu u saglasnosti sa studijama koje su obuhvatile veliki broj pacijenata, kao što je, na primer studija *AbuRuz*-a i saradnika (230) koji su pokazali da je najveći broj pacijenata bio sa blagom kliničkom slikom. Treba uzeti sa rezervom različitu učestalost ispitanika u odnosu na težinu bolesti među različitim studijama, s obzirom na brojne razlike, počevši od dizajna studije, vrste i broja pacijenata, kao i demografskih, geografskih i socioekonomskih prilika. Takođe, kao što je već napomenuto ranije, populacija pacijenata koja je dolazila u našu ustanovu je već prethodno bila na neki način odabrana na nivou primarne zdravstvene zaštite, te je postojala manja učestalost blagih oblika bolesti. Težak oblik COVID-19 je imalo nešto manje od 20% pacijenata, što se razlikovalo od studije *Tomidokoro*-a i saradnika (205) u kojoj je bila veća učestalost pacijenata sa teškom kliničkom slikom. Učestalost hospitalizacije u našoj studiji je bila nešto veća od 50%, dok je taj procenat bio znatno manji u velikim studijama i iznosio je oko 2-12% (231,232). Letalitet u našoj studiji je iznosio 5,7%, što je manje u odnosu na rezultate nekih drugih studija (189,192,233). Treba imati u vidu da podaci o letalitetu svakako mogu značajno varirati, naročito sa prolaskom vremena i pojavom novih varijanti SARS-CoV-2, što je pokazano u rezultatima *Abdullah*-a i saradnika (234), koji su u svojoj studiji pokazali značajno manju smrtnost i broj hospitalizacija nakon pojave Omicron soja SARS-CoV-2, dok je studija *Danza*-e i saradnika (232) pokazala značajno manju smrtnost kod osoba koje su vakcinisane. Naši rezultati su pokazali da je učestalost komorbiditeta bila značajno veća kod hospitalizovanih u odnosu na nehospitalizovane, ali ova razlika nije primećena u odnosu na težinu bolesti, kao i u odnosu na smrtni ishod, što se ne poklapa sa već ustanovljenim činjenicama da su komorbiditeti jasan faktor

rizika za veću smrtnost i teži oblik COVID-19 (200,206). Broj pojedinačnih komorbiditeta po pacijentu je takođe bio direktno povezan sa hospitalizacijom i smrtnim ishodom, ali za razliku od studije *Zhang*-a i saradnika (235), nije pokazana povezanost sa težinom bolesti, mada je studija navedenih autora obuhvatila samo 13 pacijenata, te je potrebna oprezna interpretacija razlike između naših i rezultata ovih autora.

Naša studija je pokazala da je od svih RAF i drugih inflamatornih parametara, SAA bio najčešće van referentnog opsega, što se može objasniti velikom osetljivošću ovog parametra za postojanja SARS-CoV-2 infekcije, ali i inflamatornog procesa uopšte. Uzevši u obzir rezultate studije *Miwata*-e i saradnika (91) koja je pokazala da je SAA osetljiviji parametar u odnosu na CRP za dijagnozu virusne infekcije, može se zaključiti da SAA samim tim ima veliki potencijal da se iskoristi za prepoznavanje asimptomatskih slučajeva SARS-CoV-2 infekcije. U prilog moguće upotrebe SAA za detekciju asimptomatskih slučajeva ide i činjenica da je kod jedinog pacijenta sa asimptomatskom infekcijom u našoj studiji vrednost SAA bila izvan referentnog opsega (39,2 mg/L), dok je vrednost CRP-a bila u granicama referentnih vrednosti (9,7 mg/L), kao i vrednosti drugih RAF i ostalih zapaljenskih parametara. Poređenjem vrednosti medijane SAA među polovima je pokazalo da su muškarci imali značajno više vrednosti SAA u odnosu na žene, što se može protumačiti većom učestalošću težih oblika COVID-19 kod osoba muškog pola. Pretragom dostupne literaure nisu pronađene studije koje su ispitivale razlike između polova u vrednostima SAA tokom SARS-CoV-2 infekcije. Analizom podgrupa težine bolesti po polu u odnosu na koncentraciju SAA, statistički značajna razlika u koncentracijama SAA je utvrđena samo u grupi pacijenata sa srednje teškom bolesti što se delimično može objasniti velikim brojem pacijenata u ovoj grupi u odnosu na grupu sa lakšim i teškim oblikom bolesti, te samim tim i većom snagom statističke analize. Takođe se nameće se zaključak da, s obzirom na već dobro poznati rizik za teži oblik bolesti kod osoba muškog pola, veće prosečne vrednosti SAA govore u prilog izraženijeg inflamatornog odgovora u ovoj grupi pacijenata, što je već pokazano u nekim studijama koje su ispitivale druge inflamatorne parametre tokom SARS-CoV-2 infekcije (202,236) gde su vrednosti ovih parametara bile više kod osoba muškog pola. Vrednosti SAA su bile značajno veće kod osoba sa komorbiditetima, sa patološkim vitalnim znacima, patološkim auskultatornim i radiografskim nalazom na plućima, kao i dijagnozom pneumonije. Ovi podaci govore u prilog da su navedene kategorije pacijenata imale značajnu inflamaciju, a samim tim i teži oblik bolesti, što potvrđuje povezanost vrednosti SAA sa stepenom oštećenja tkiva i inflamatornim odgovorom. U odnosu na komorbiditete, studija *Abbas*-a i saradnika (237) nije pokazala razliku u vrednostima SAA između grupa sa i bez komorbiditeta, što je suprotno našim zapažanjima, mada treba imati u vidu da je njihova studija imala samo 50 pacijenata i da su svi pacijenti bili hospitalizovani. Naši rezultati su pokazali da je postojala značajna, ali slaba korelacija između vrednosti SAA i mBS, te se na osnovu toga može zaključiti da vrednosti SAA nekim delom mogu objasniti ekstenzivnost promena na plućima. Slična zapažanja o povezanosti SAA i radiografskog nalaza na plućima, mada dobijenog pregledom uz pomoć kompjuterizovane tomografije (CT), pokazana je u studiji *Li*-ja i saradnika (238). U njihovoj studiji nivo SAA pri prijemu je imao takođe značajnu, ali slabu korelaciju sa ekstenzivnošću CT promena na plućima. Jedna druga studija koju su sprovedi *Abdelhakam* i saradnici (239) je pokazala mnogo bolju korelaciju između nivoa SAA i ekstenzivnosti promena viđenih CT pregledom pluća, što je više konzistentno sa činjenicom da je CT pregled značajno osetljivija i preciznija metoda u detekciji promena na plućima kod COVID-19 pacijenata u odnosu na običnu radiografiju (240). Interesantna studija *Yip*-a i saradnika (241) iz perioda SARS-CoV infekcije je pokazala, na osnovu posebne *chip-array* detekcije proteina, da se SAA pokazao kao najbolji parametar u smislu značajne korelacije sa ekstenzivnošću promena na plućima kod pneumonije, naročito u longitudinalnom praćenju njegovih koncentracija tokom bolesti. Kada smo analizirali grupe težine bolesti u odnosu na vrednosti SAA, nedvosmisleno je statističkom analizom pokazana značajna razlika između ovih grupa, pri čemu je postojala tendencija porasta vrednosti SAA od lakših ka težim oblicima bolesti. Kao takvi, naši rezultati su konzistentni sa dosadašnjim studijama koje su se bavile ispitivanjem SAA kod bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom (191,235,238,242–244). Rezultati naše studije su pokazali da je SAA bio bolji laboratorijski

parametar u prepoznavanju pacijenata sa teškim oblikom bolesti i onih koji zahtevaju hospitalizaciju od većine drugih RAF i inflamatornih parametara, ali ne i u prepoznavanju pacijenata sa COVID-19 koji će imati smrtni ishod, mada je postojala značajna osetljivost u odnosu na ovaj događaj. U poređenju sa studijom *Haroun*-a i saradnika (244), SAA je u našoj studiji imao nešto manju vrednost AUC kada je u pitanju prepoznavanje težeg oblika bolesti, ali je studija ovih autora uključila nešto veći broj pacijenata sa teškim oblikom bolesti, te ovo može biti razlog diskrepance između rezultata. U istoj studiji SAA se pokazao boljim od CRP-a, feritina i D-dimera u detekciji težih oblika bolesti, slično rezultatima naše studije. Za razliku od prethodno navedene studije, *Li* i saradnici (238) su pokazali analizom ROC krive da je sposobnost SAA da predvidi težinu bolesti, izražena kao AUC, iznosila 0,718, što je bilo značajno manje nego u našoj studiji, pri čemu se ova razlika se može objasniti manjim brojem pacijenata u njihovoj studiji i neujednačenoj distribuciji pacijenata na različitim težinama bolesti. *Cheng* i saradnici (242) su u svojoj studiji, na osnovu analize ROC krive, pokazali da periodična merenja nivoa SAA tokom hospitalizacije mogu da se koriste za predikciju smrti i da nivoi SAA imaju najnižu osetljivost (80,6%) i AUC (0,588) prvog dana hospitalizacije, pri čemu su ovi rezultati značajno drugačiji od naših. Međutim, njihova studija je uključivala samo hospitalizovane pacijente sa teškim i kritičnim oblicima COVID-19, što može objasniti ovu diskrepancu. Za razliku od rezultata naše studije, isti autori pri poređenju nivoa SAA sa nivoima CRP-a nisu pronašli razlike u prediktivnoj vrednosti u odnosu na smrtni ishod. U njihovoj studiji, *Chen* i saradnici (243) su pokazali da CRP ima bolju prediktivnu vrednost za razvoj teške bolesti (ARDS) od SAA, što je suprotno od nalaza u našoj studiji. Međutim, ovo se može delimično objasniti činjenicom da je njihova studija obuhvatala samo hospitalizovane pacijente koji su imali teške oblike bolesti. Značaj određivanja SAA se u našoj studiji najbolje pokazao kroz univarijantnu, a potom multivarijantnu logističku regresionu analizu, gde je pokazano da vrednost SAA može biti nezavistan prediktor srednje teškog i teškog kliničkog oblika SARS-CoV-2 infekcije, kao i hospitalizacije, nezavisno od pola. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima prethodnih studija (239,245). Ovakvi rezultati daju na značaju određivanju SAA u svakodnevnoj praksi kod zbrinjavanja pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Kada se posmatra cela populacija naših pacijenata, naša studija nije pokazala da je SAA nezavistan prediktor smrtnog ishoda iako je pokazana statistički značajna razlika između grupa preživelih i preminulih u vrednostima SAA. Međutim, kada smo uporedili razlike u vrednostima SAA između grupa u odnosu na ishod (živ/umro), podeljeno po polu, nije postojala značajna razlika između ovih grupa u vrednostima SAA. Objašnjenje za ove rezultate potencijalno može biti mali broj pacijenata te statistička analiza nije mogla biti adekvatna, kao i činjenica da je u našoj studiji bila samo jedna ženska osoba koja je preminula. Ono što može takođe biti eventualno objašnjenje, kako za SAA, tako i za druge RAF sa kratkim polu-životom, jeste činjenica da kao se koncentracija SAA može brzo menjati u zavisnosti od patološkog procesa i inflamatornog odgovora. S tim u vezi, jedna izmerena vrednost SAA pri evaluaciji pacijenta ne može adekvatno predvideti tok bolesti i dalje promene koncentracije SAA do momenta smrtnog ishoda koji se može desiti nekoliko dana kasnije. Uzveši ovo u obzir, serijsko određivanje SAA bi u tom slučaju bilo značajnije od oslanjanja samo na jednu vrednosti, što je i pokazano npr. u studiji *Chen*-a i saradnika (246). Ono što takođe može donekle da potvrdi ovu pretpostavku, jeste i činjenica da su u našoj studiji nivoi SAA slabo korelirali sa dužinom trajanja bolesti.

Sama činjenica da inflamatorni odgovor predstavlja interakciju velikog broja različitih molekula, kao i da se koncentracija brojnih serumskih proteina menja u toku reakcije akutne faze, nameće se misao da određivanje samo jednog parametra ne može biti u potpunosti dovoljno za procenu težine ili prognoze bilo koje inflamatorne bolesti, odnosno infekcije, pa ni COVID-19. U našoj studiji smo ispitali vrednosti različitih odnosa između SAA i laboratorijskih parametara sa karakteristikama negativnih RAF. Na osnovu naših rezultata evidentno je da je istovremena upotreba dva inflamatorna parametra poboljšala individualne klasifikacione karakteristike SAA, ali statistički nije utvrđena značajnost razlike između klasifikacione sposobnosti, odnosno AUC, samog SAA i odnosa između SAA i drugih parametara. Međutim, regresionom analizom je pokazano da odnosi SAA i drugih parametara mogu biti nezavisni prediktori teške bolesti i

hospitalizacije. Tako se, na primer, odnos SAA/limfociti pokazao kao nezavisan prediktor za težak oblik bolesti, kako nezavisno od pola, tako i u grupi osoba muškog pola, dok se odnos SAA/gvožđe pokazao kao nezavisan prediktor hospitalizacije kod osoba ženskog pola. Treba uzeti obzir da je u oba slučaja, korišćenje odnosa umesto samog SAA, dovelo do poboljšanja karakteristika, odnosno preciznosti regresionog modela. Naša impresija je da su odnosi dobijeni prostim deljenjem dva parametra mnogo jednostavniji za svakodnevnu upotrebu, za razliku od kombinacije parametara dobijenih putem regresione analize, iako upotreba regresione analize dovodi do mnogo značajnijeg poboljšanja klasifikacionih performansi. Da je poboljšanje klasifikacionih sposobnosti putem regresione analize mnogo izraženije govore studije koje su pokazale da je kombinovanje SAA sa drugim RAF poboljšalo dijagnostičke i prognostičke karakteristike što samog SAA, tako i drugih individualnih parametara. Tako je na primer u studiji koji su sproveli *Chen* i saradnici (243), kombinacijom SAA, CRP-a i broja leukocita značajno poboljšana klasifikaciona sposobnost SAA kao pojedinačnog markera za otkrivanje pacijenta kod kojih će se javiti težak oblik SARS-CoV-2 infekcije u vidu adultnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i to povećanjem AUC sa 0,712 na 0,878. Zatim, rezultati studije koju su sproveli *Liu* i saradnici (247) su pokazali da kada se nivoi SAA kombinuju sa nivoima IL-6, dolazi do poboljšanja klasifikacionih karakteristika za tešku bolest u smislu povećanja vrednosti AUC sa 0,865 na 0,904. Još bolje rezultate su imali *Wang* i saradnici (191) koji su pokazali da kombinacija SAA sa uzrastom, vrednostima LDH, D-dimera, CRP-a i albumina poboljšava klasifikacione sposobnosti SAA povećanjem AUC sa 0,835 na 0,921, dok je studija *Abdelhakam*-a i saradnika (239) pokazala da kada se kombinuju SAA i feritin klasifikacione karakteristike SAA, u smislu vrednosti AUC, se povećavaju sa 0,928 na 1,000 i osetljivost sa 98,5% na 100%.

Kao i SAA, vrednosti CRP-a su bile značajno veće kod osoba muškog pola u našoj studiji. Do slične pretpostavke našoj, da su osobe muškog pola imale izraženiji inflamatorni odgovor, a samim tim i teže oblike bolesti, došli su i *Lau* i saradnici (248), koji su pokazali značajno više vrednosti CRP-a kod muškaraca, kao i veću povezanost ovog parametra sa težim oblicima bolesti kod osoba muškog pola. Kao i SAA, vrednosti CRP-a su bile više u grupama osoba sa komorbiditetima, patološkim vitalnim znacima, patološkim auskultatornim i radiografskim nalazom na plućima, osobama sa mBS većim od 6, kao i kod osoba koje su imale pneumoniju. Više vrednosti CRP-a u ovom grupama se mogu objasniti izraženijim inflamatornim odgovorom i posledično težim oblicima bolesti. CRP u našoj studiji je korelirao sa mBS, mada nešto slabije u odnosu na SAA. Takođe, kao što je već pomenuto, patološke vrednosti CRP-a su bile značajno učestalije kod osoba sa patološkim nalazom na plućima utvrđenim korišćenjem radiografije, što je konzistentno sa podacima studije *Fachri*-ja i saradnika (249), kao i studije *Velissaris*-a i saradnika (250). U istoj studiji, oni su takođe pokazali da su patološke vrednosti CRP-a bile značajno povezane sa postojanjem komorbiditeta, kao što je slučaj i u našoj studiji. Kako je već pomenuto, SAA je mnogo osetljiviji parametar za detekciju virusnih infekcija u odnosu na CRP, što potvrđuju naši rezultati koji su pokazali da je više od trećine pacijenata imalo normalne nivoe CRP-a, dok je s druge strane, samo otprilike jedna petina je imala normalne nivoe SAA. Osim u već dokazanoj razlici u detekciji virusnih infekcija, ovakva diskrepanca u učestalosti patoloških vrednosti se može protumačiti i sa aspekta veće osetljivosti SAA za otkrivanje čak i niskog stepena inflamacije. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da se određivanje nivoa CRP-a u serumu pokazalo korisno kod ambulantnih COVID-19 pacijenata, kako za procenu težine bolesti tako i za prognozu bolesti, što je u skladu sa prethodnim studijama (189,191,192,242,251) koje su takođe pokazale značajno više vrednosti CRP-a kod osoba sa težim oblicima bolesti i kod hospitalizovanih pacijenata. Međutim, u našem istraživanju, kao i u studijama *Wang*-a i saradnika (191) i *Cheng*-a i saradnika (242), SAA je pokazao bolje dijagnostičke karakteristike za težinu i ishod bolesti od CRP-a. *Zhang* i saradnici (235) su pokazali da su nivoi SAA bili povećani kod svih pacijenata sa COVID-19, i da su postojale značajne razlike između blagih i teških slučajeva u vrednostima ovog parametra. Treba napomenuti da su u našoj studiji nivoi CRP kod osoba koje su umrle bile značajno više kod osoba muškog pola, ali ne i osoba ženskog pola, mada je u grupi umrlih bila samo jedna osoba ženskog pola, te interpretacija ovih ovih rezultata nije pouzdana. Svakako bi verovatno objašnjenje bilo, kao

i za SAA, a na osnovu rezultata studije *Lau*-a i saradnika (248), da je inflamatorni odgovor bio izraženiji kod osoba muškog pola i da je samim tim određivanje vrednosti CRP-a kod ovih pacijenata moglo bolje da detektuje ove razlike. Na osnovu naših rezultata, određivanje CRP ima značaja u proceni težine COVID-19 kod ambulantnih pacijenata i kao takvog ga treba koristiti u svakodnevnoj praksi, naročito u situacijama kada određivanje nivoa SAA nije dostupno.

Kao što je već prethodno navedeno, IL-6 nije *per se* jedan od RAF, ali s obzirom da se njegova koncentracija menja u toku reakcije akutne faze, određivanje njegovih nivoa ima sličan klinički značaj kao i određivanje nivoa drugih RAF. U našoj studiji osobe muškog pola su, kao i kada su u pitanju SAA i CRP, imali značajno više vrednosti IL-6 u odnosu na osobe ženskog pola, pri čemu je ova razlika pokazana ranije (236,248), što se kao i u slučaju SAA i CRP, takođe može objasniti intenzivnijim inflamatornim odgovorom kod osoba muškog pola. Vrednosti IL-6 su bile značajno veće kod osoba koje su imale komorbiditete, koje su imale patološke vitalne znake i patološki nalaz na plućima (auskultatorni i/ili radiografski), mBS >6 i pneumoniju. Povezanost komorbiditeta i nivoa IL-6 je pokazana u studiji *Luporini*-ja i saradnika (252), dok su rezultati studije *Chen*-a i saradnika (253) pokazali da su vrednosti IL-6 bile značajno povišene kod osoba sa pneumonijom u sklopu COVID-19. Rezultati obe studije su konzistentni sa našim zapažanjima. U odnosu na težinu kliničke slike, naši rezultati su pokazali da su se nivoi IL-6 značajno razlikovali između različitih grupa težina bolesti sa tendencijom porasta od grupe osoba sa blagim oblikom bolesti do onih sa teškim, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija (247,254–257), mada je bitno napomenuti da postoje i oprečni rezultati, kao što su oni u studiji *Tuf*-a i saradnika (258) koji su pokazali da se koncentracije IL-6 nisu značajno razlikovale između grupa osoba sa različitim težinama bolesti, mada su ovakvi izuzeci retki. Značaj određivanja IL-6 kod bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom pokazan je u studiji koju su sprovedi *Santa Cruz* i saradnici (257), gde su vrednosti IL-6 bile značajno povezane sa razvojem respiratorne insuficijencije, kao i sa preživljavanjem. U toj studiji, promena koncentracije IL-6 kroz vreme se pokazala mnogo značajnijom od pojedinačnih merenja, jer je primećeno da se nivoi IL-6 u serumu mogu povremeno i na kratko povećati, što se ne mora odraziti na samu kliničku sliku. Pored dobre klasifikacione sposobnosti u odnosu na težinu bolesti, naši rezultati su pokazali da je IL-6 dobar parametar za procenu kod kojih pacijenata može biti potrebna hospitalizacija, kao i onih pacijenata koji potencijalno mogu imati nepovoljan ishod bolesti. *Sabaka* i saradnici (254) su imali slične rezultate u svojoj studiji, gde je IL-6 bio najbolji prediktor za potrebu za oksigenoterapijom među drugim inflamatornim parametrima, pri čemu je AUC iznosio 0,911. Iako je IL-6 u našoj studiji nadmašio sve druge parametre u klasifikacionim sposobnostima u sve tri kategorije u kojima je ispitivan (teški oblik bolesti, hospitalizacija, smrtni ishod), kada su u pitanju klasifikacione sposobnosti za težak oblik SARS-CoV-2 infekcije i hospitalizaciju, u našoj studiji nije utvrđena statistički značajna razlika između AUC IL-6 i AUC SAA i CRP-a, dok je klasifikaciona sposobnost za smrtni ishod bila statistički značajno bolja. Pretpostavka je da dokazana razlika u klasifikacionoj sposobnosti IL-6 za smrtni ishod u odnosu na druge ispitivane laboratorijske parametre leži u činjenici da iako je smrtni ishod bio nekoliko dana do nedelja udaljen od momenta uzorkovanja krvi za merenje IL-6, vrednost koja je tada izmerena odgovara inicijalno mnogo burnijem, a samim tim neadekvatnom, inflamatornom odgovoru na prisustvo SARS-CoV-2 infekcije, što je posledično dovelo do razvoja težeg oblika bolesti i smrti. Dodatno objašnjenje bi bilo da se koncentracije IL-6 povećavaju pre drugih RAF i činjenicom da je sekrecija mnogih RAF zavisna od IL-6. Sve prethodno navedeno govori u prilog toga da IL-6 može pomoći u ranom prepoznavanju pacijenata koji će najverovatnije imati povoljan ishod u odnosu na one koji će najverovatnije imati nepovoljan ishod bolesti, što može imati i značaj za pravovremnu primenu odgovarajuće terapije.

Kao što je prethodno navedeno, PCT se prethodno pokazao kao značajan parametar u razlikovanju bakterijske od virusne infekcije, a takođe i kao parametar čija upotreba može biti deo mera koje imaju za cilj poboljšanje racionalne primene antibiotika. Pacijenti u našoj studiji su retko imali koncentracije PCT iznad referentne granice od 0,1 µg/L, što je na neki način i očekivano s obzirom na virusnu prirodu COVID-19 bolesti. Kod većine naših pacijenata, nivoi PCT su bili čak i ispod 0,25 µg/L, pri čemu se ova vrednost često uzima kao granica za razlikovanje bakterijske od

virusne infekcije. Naši rezultati su u skladu sa prethodnim studijama (242,243,259,260). Na osnovu naših rezultata i rezultata prethodnih studija, značajno povišene vrednosti PCT kod SARS-CoV-2 infekcije se viđaju retko. Bazirano na ovim podacima, a i u svetlu činjenice da je postojanje bakterijske superinfekcije retko (<10% slučajeva) kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom (261), empirijska upotreba antibiotika treba da bude rezervisana samo za najteže slučajeve. Da je upotreba antibiotika kod pacijenata sa COVID-19 i dalje neracionalna svedoče rezultati studije *Nandi*-ja i saradnika (262), kao i rezultati našeg istraživanja, koji su pokazali da su antibiotici bili ordinirani kod više od 2/3 pacijenata. Studija navedenih autora je takođe pokazala da nakon inicijalnog porasta broja propisanih antibiotika na početku pandemije, sa protokom vremena nije jasno registrovano smanjenje upotrebe istih na svetskom nivou kod SARS-CoV-2 infekcije. U pojedinačnim slučajevima je registrovan trend manje upotrebe antibiotika, kao što je to, na primer, pokazano u studiji *Wang*-a i saradnika (263). Treba svakako napomenuti da kod najtežih slučajeva SARS-CoV-2 infekcije, ali i drugih virusnih infekcija, ipak dolazi do značajnog porasta nivoa PCT, nezavisno od prisustva bakterijske superinfekcije čemu govore u prilog podaci različitih studija (190,259,264). Prisustvo vrednosti PCT većih od 0,1 µg/L je u našoj studiji bilo povezano sa muškim polom, prisustvom komorbiditeta, prisustvom patoloških vitalnih znakova i patološkog auskultatornog nalaza na plućima, kao i mBS >6 i prisustvom pneumonije, ali ne i patološkim radiografskim nalazom. Kada je u pitanju povezanost vrednosti PCT sa nalazom radiografije pluća, postojala je slaba korelacija između vrednosti PCT i mBS, što je slično rezultatima studije *Shen*-a i saradnika (265), mada je u toj studiji korišćen nešto drugačiji sistem bodovanja radiografskih promena u odnosu na naše istraživanje. Iako su kod naših pacijenata bili uglavnom prisutni niski serumski nivoi PCT, pokazano je da minimalne varijacije u koncentraciji PCT koje su u referentnom opsegu mogu biti značajne kada je u pitanju procena nastanka teških oblika bolesti, potrebe za hospitalizacijom, kao i smrtnog ishoda. Poređenjem sa SAA i CRP-om, PCT je pokazao mnogo bolje klasifikacione performanse za smrtni ishod, pri čemu je pretpostavka da su ove razlike bar delimično uslovljene većom osetljivošću nivoa PCT na postojanje ozbiljnijeg inflamatornog procesa, slično kao i kod IL-6. Suprotno tome, PCT je imao lošije klasifikacione performanse za težinu bolesti i smrtni ishod u odnosu na prethodno pomenute parametre, što je donekle i očekivano s obzirom na prethodno pomenuto biološko ponašanje PCT u odsustvu bakterijske infekcije. Za razliku od naše, u studiji *Tong-Minh*-a i saradnika (266) PCT je imao značajno višu specifičnost za hospitalizaciju (95%), čak i kada smo koristili graničnu vrednost od 0,25 µg/L kao u njihovoj studiji (tada je specifičnost je bila 89%, uz značajno nižu osetljivost od samo 6%). Razlog ovako velikoj razlici, bar delimično leži u činjenici da je studija ovih autora uključivala veći broj pacijenata, kao i da je veći broj pacijenata imao teži oblik bolesti. Ono što treba imati u vidu kod tumačenja vrednosti PCT u kontekstu COVID-19, ali i drugih inflamatornih stanja jeste da na bazalne vrednosti PCT mogu uticati i prisutne hronične bolesti, pri čemu je najpoznatiji primer hronična bolest bubrega (267), zbog čega je potreban oprez kod ovakvih pacijenata. Uzevši u obzir da vrednosti PCT kod većine bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom ne izlaze iz referentnog opsega, svako povećanje nivoa PCT treba shvatiti ozbiljno i sumnjati ili na razvoj bakterijske superinfekcije, ili pak progresije COVID-19 ka težim oblicima i povećanju rizika od nepovoljnog ishoda (268).

Feritin, kao jedan od pozitivnih RAF, bio je povišen u oko 2/3 naših pacijenata, pri čemu je kao i za SAA, CRP, IL-6 i PCT postojala značajna razlika u vrednostima između ženskog i muškog pola, što se slaže sa ranijim zapažanjima (269,270). Kao i PCT, vrednosti feritina se nisu razlikovale između osoba sa normalnim i patološkim radiološkim nalazom na plućima, ali su korelirale sa mBS >6. Uzevši u obzir da se vrednosti feritina u našoj studiji nisu razlikovale između preživelih i preminulih, uz činjenicu da je postojala korelacija sa mBS, naši rezultati su bili slični studiji *Carubbi*-ja i saradnika (271) čiji su rezultati pokazali da nivoi feritina korelirali sa ekstenzivnošću zahvaćenosti plućnog parenhima patološkim promenama, mada je u ovoj studiji korišćen CT kao dijagnostički modalitet. Dve studije (265,272) koje su koristile radiografiju pluća kao metod kvantifikacije patoloških promena na plućima su pokazale da su vrednosti feritina korelirale sa ekstenzivnošću promena merenih sistemima bodovanja sličnih mBS, kao što su i naši rezultati pokazali. Potpuno objašnjenje odsustva povezanosti između vrednosti feritina i patološkog

radiografskog nalaza, a prisustvo povezanosti sa patološkim auskultatornim nalazom za sada nije evidentno, ali naša pretpostavka je da je auskultatorna metoda bila nešto osetljivija u odnosu na radiološku, te je samim tim bolje korelirala sa vrednostima feritina. Ranije je primećeno da tokom COVID-19 infekcije feritin može biti jedan od faktora koji posreduje u nastanku disfunkcije imunskog sistema, odnosno pogoršanja oštećenja tkiva posredovanog imunskim odgovorom, što posledično na kraju može dovesti do razvoja citokinske oluje (273). Naši rezultati su pokazali da je koncentracija feritina i kod osoba muškog i kod osoba ženskog pola bila značajno veća sa porastom stepena težine bolesti, kao i kod pacijenata koji su bili hospitalizovani, pri čemu je analiza ROC krive pokazala umerenu klasifikacionu sposobnost. U poređenju sa SAA, feritin je imao manju prognostičku vrednost u našoj studiji, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima (239,274). Kao što je već pomenuto, nije postojala značajna razlika između preživelih i preminulih u nivoima feritina, što se takođe pokazalo i u analizi ROC krive feritina za smrtni ishod, koja je pokazala da AUC za feritin nema klasifikacionu sposobnost u odnosu na nepovoljan ishod. Ovakvi nalazi su sa jedne strane bili u skladu sa nalazima studije *Para-e* i saradnika i *Chen-a* i saradnika (275,276), dok je u minimum 2 studije pokazano da feritin poseduje dobre klasifikacione sposobnosti za smrtni ishod (239,277). U ovom momentu nije jasan uzrok ove razlike, ali treba imati u vidu da su ove studije uključivale samo hospitalizovane pacijente.

Za razliku od SAA, CRP-a i PCT, a kao što je već prethodno poznato, nivoi fibrinogena se samo malo menjaju u toku faze akutne reakcije i promena koncentracije fibrinogena obično kasni za ostalim RAF. Rezultati naši studije su to potvrdili utvrđivanjem značajne korelacije između vrednosti fibrinogena i trajanja bolesti. Za razliku od prethodno pomenutih RAF, nivoi fibrinogena se nisu značajno razlikovali između pacijenata bez i sa komorbiditetima, ali su bili značajno viši kod osoba muškog pola, kod osoba sa patološkim vitalnim znacima, patološkim i auskultatornim nalazom na plućima, mBS >6 i prisustvom pneumonije. Iako je porast vrednosti fibrinogena u toku reakcije akutne faze mali i odložen, on se ne može zanemariti, s obzirom da intenzitet promene koncentracije korelira sa intenzitetom inflamatornog procesa, kao i težinom bolesti (278–280). U našoj studiji su postojale značajne razlike u vrednostima fibrinogena između grupa u odnosu na težinu bolesti i hospitalizaciju, ali ne i u odnosu na smrtni ishod. Analiza ROC krive fibrinogena je pokazala da fibrinogen ima relativno dobre klasifikacione sposobnosti u odnosu na teški oblik bolesti, što je slično sa rezultatima studije *Sui-a* i saradnika (278). Ono što je važno pomenuti, u našoj studiji su se vrednosti fibrinogena putem regresione analize pokazale kao nezavistan prediktor srednje teškog oblika bolesti kod osoba ženskog pola. Vrednosti fibrinogena se nisu značajno razlikovale između preminulih i preživelih, što je suprotno rezultatima studije *Long-a* i saradnika (279) koji su pokazali da se vrednosti fibrinogena značajno razlikuju između ovih grupa. Interesantno je primetiti da su u istoj studiji vrednosti fibrinogena bile niže kod pacijenata koji su preminuli, kao što su pokazali i naši rezultati kod osoba oba pola. Objašnjenje bi moglo ležati u tome da se kod najtežih oblika COVID-19, čija je odlika hiperinflamacija, javlja potrošna koagulopatija uz značajan porast vrednosti D-dimera, što je takođe evidentno i u našim i u rezultatima gore pomenute studije. Slična tema je obrađena i u istraživanju *Thachila-e* i saradnika (281) koji su izneli pretpostavke da fibrinogen zapravo može biti protektivni faktor u toku SARS-CoV-2 infekcije i to tako što ima ulogu u regulaciji intenziteta inflamatornog odgovora, pri čemu je ova funkcija nezavisna od funkcije fibrinogena u zgrušavanju krvi. S tim u vezi i na osnovu podataka studija se nameće zaključak da je postojanje viših nivoa fibrinogena povoljnije u odnosu na niže nivoe. Takođe, isti autori, navode dodatni mehanizam koji bi objasnio protektivno dejstvo fibrinogena u odnosu na SARS-CoV-2, a to je osobina fibrinogena da u visokim koncentracijama može da dovede do zasićenja Mac-1 receptora (receptor za dvolančanu RNK) na makrofagima, što posledično smanjuje imunski odgovor, čime se sprečava preterano oštećenje tkiva.

Za D-dimer kao jedan od parametara koji oslikava aktivnost koagulacione kaskade, je poznato da mu je glavno mesto u ispitivanju tromboembolijskih stanja. Međutim, ne treba sa zaboraviti da se aktivacija koagulacione kaskade dešava i u stanjima kada dolazi do aktivacije imunskog sistema. Poznato je da teške infekcije kao što je sepsa, dovode do značajne aktivacije koagulacione kaskade, pri čemu je jedan od patofizioloških procesa stvaranje koagulumu u lumenu sitnih krvnih sudova

većine ili pak svih organa u telu, što dodatno dovodi do pogoršanja kliničke slike bolesti. Slična patofiziološka dešavanja su primećena i kod SARS-CoV-2 infekcije, kako u teškim, tako i u manje teškim oblicima COVID-19, te je sada već dobro poznat entitet pod nazivom COVID-19-koagulopatija (282). Uzevši u obzir navedeno, primećeno je da je porast nivoa D-dimera tokom SARS-CoV-2 infekcije relativno čest, ali nije jasno utvrđen njegov značaj u većini slučajeva, naročito kod pacijenata sa blagim oblikom bolesti (283). U našoj studiji povišene vrednosti D-dimera su zapažene kod više od polovine pacijenata, što je u skladu sa studijom *Yormaz-a* i saradnika (284), ali znatno manje u odnosu na studiju *Meisinger-a* i saradnika (283). Ova diskrepanca između učestalosti se može objasniti razlikom u vrsti pacijenta uključenih u studiju, pri čemu je studija *Yormaz-a* i saradnika uključivala samo hospitalizovane pacijente, odnosno pacijente sa težim oblicima bolesti, što je slučaj i u našoj studiji. Kao što je već prethodno navedeno, a i kako pokazuju rezultati gore navedenih istraživanja, i u našoj studiji je čak jedna trećina pacijenata sa blagim oblikom SARS-CoV-2 infekcije imala povišene nivoe D-dimera. Postoji naučna pretpostavka da kod ovih pacijenata, ali i kod pacijenata koji imaju perzistentno povišene vrednosti D-dimera nakon infekcije, postoji zapravo ekstravaskularna aktivacija koagulacione kaskade (285), mada su dodatna istraživanja potrebna kako bi se utvrdio stvarni značaj ove pojave. Vrednosti D-dimera u našoj studiji nisu bile povezane ni sa prisustvom patoloških vitalnih znakova ni sa patološkim radiografskim nalazom na plućima. Ova zapažanja su u korelaciji sa studijom *Velissaris-a* i saradnika (250). U odnosu na grupe težine bolesti i hospitalizacije, vrednosti D-dimera su bile progresivno više od grupe pacijenata sa blagim oblikom bolesti, preko grupe sa umereno teškim do grupe sa teškim oblikom bolesti, a bile su i više kod hospitalizovanih pacijenata, što ide u prilog izraženijeg inflamatornog procesa, a u saglasnosti je sa rezultatima prethodno objavljenih studija (255,264,284). Za razliku od težine bolesti i hospitalizacije, D-dimer se u našoj studiji nije pokazao kao pouzdan parametar za predikciju teškog oblika bolesti. Suprotno našim rezultatima, studija *Long-a* i saradnika (280) je pokazala značajnu razliku u koncentracijama D-dimera između pacijenata sa različitim težinama bolesti, mada je ova studija uključivala samo hospitalizovane pacijente. Važno je napomenuti da praćenje trenda nivoa D-dimera može imati značaja kod COVID-19 pacijenata jer svaki porast D-dimera može ukazati na moguć razvoj tromboembolijskih komplikacija i biti predznak nepovoljnog ishoda kod hospitalizovanih pacijenata, što je pokazala studija *Lodigiani-ja* i saradnika (286). Kada se uzmu u obzir naši rezultati, na osnovu analize ROC krive, D-dimer nije pokazao adekvatne klasifikacione sposobnosti za težinu bolesti i smrtni ishod, te ga u te svrhe ne treba koristiti ili se pak može koristiti, ali sa oprezom, za evaluaciju SARS-CoV-2 infekcije kod ambulantnih pacijenata.

Iako je transferin primarno parametar za evaluaciju homeostaze gvožđa u organizmu, stiće se utisak da njegov značaj u proceni inflamatornih bolesti kao jednog od (negativnih) RAF tek treba da dođe do izražaja. Naši rezultati su pokazali je transferin bio ispod donje granice referenih vrednosti kod oko 1/3 pacijenata, pri čemu je razlika među polovima bila značajna. Pretragom dostupne literature nađena je samo jedna studija, autora *McLaughlin-a* i saradnika (287) koja je potvrdila naše rezultate u smislu postojanja razlike u nivoima transferina među polovima kod SARS-CoV-2 infekcije. U istoj studiji je pretpostavljeno da je transferin zapravo jedan od značajnih faktora koji dovodi do nastanka prethodno pomenute COVID-19-koagulopatije, i to posredstvom svojih prokoagulantnih efekata. Naša pretpostavka je da je objašnjenje za niže vrednosti transferina, kao i za druge inflamatorne parametre, veći intenzitet inflamatornog odgovora na prisustvo SARS-CoV-2 kod osoba muškog pola, te je samim tim bio i veći pad koncentracije transferina u ovoj grupi pacijenata. Niži nivoi transferina u našoj studiji su bili povezani sa prisustvom patoloških vitalnih znakova i patološkim auskultatornim nalazom na plućima, mBS >6 i prisustvom pneumonije, ali ne i radiografski viđenim patološkim promenama na plućima. Koncentracija transferina je takođe bila progresivno niža sa porastom težine COVID-19 što je u skladu sa rezultatima do sada sprovedenih istraživanja (141,288,289). Za razliku od navedenih, studija *Yadav-a* i saradnika (290) nije pokazala postojanje razlike između pacijenata sa različitim težinama bolesti, ali objašnjenje najverovatnije leži u tome što su u njihovu studiju bili uključeni samo hospitalizovani pacijenti. Naši rezultati su takođe pokazali značajno niže vrednosti

transferina kod osoba koje su preminule, što je u skladu sa studijom *Moreira-e* i saradnika (289). Studija *Shah-a* i saradnika (288) nije našla značajne razlike u vrednostima transferina između preživelih i preminulih na kraju opservacionog perioda, ali je postajala značajna razlika između ove dve grupe pri prijemu u bolnicu, što je slično našim rezultatima. Analizom ROC krive pokazali smo da je transferin imao značajno slabije klasifikacione performanse za težak oblik bolesti i hospitalizaciju u odnosu na druge prethodno navedene RAF, uz nešto bolje klasifikacione performanse za smrtni ishod. Na osnovu naših rezultata se može zaključiti da transferin nije pouzdan parametar za evaluaciju ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Treba imati u vidu da su *Yadav* i saradnici (290) imali slične rezultate kao i mi kada je u pitanju klasifikaciona sposobnost transferina u odnosu na smrtni ishod, ali su takođe pokazali i da je kombinacija transferina i gvožđa poboljšala značajno dijagnostičke performanse transferina, povećavajući AUC transferina sa 0,630 na 0,982.

Kao u slučaju fibrinogena, čija se koncentracija menja sporije i odloženo u odnosu na ostale pozitivne RAF u toku reakcije akutne faze, albumin pokazuje iste karakteristike. Vreme polu-života albumina je oko 25 dana, te se samim tim u prvim danima akutnog inflamatornog procesa ne očekuju značajnije promene njegove koncentracije. Ovome u prilog idu i rezultati naše studije koji su pokazali da su nivoi albumina bili u granicama referentnog opsega kod većine (~90%) naših pacijenata, za razliku od nekih studija gde je hipoalbuminemija bila mnogo češća, kao što je npr. studija *Zhang-a* i saradnika (291), ali je ova studija obuhvatila samo hospitalizovane pacijente. Iako su kod većine naših pacijenata albumini bili unutar referentnog opsega, čak su i ovako male promene koncentracije bile značajno različite među različitim grupama pacijenata. Naša ranija pretpostavka da je intenzitet inflamacije bio izraženiji kod osoba muškog pola, može objasniti i postojanje razlike među polovima u koncentracijama albumina, što je konzistentno sa npr. studijom *Turcato-a* i saradnika (292), dok na primer u studiji *Akkurt-a* i saradnika (293) nije primećena ova razlika. Nivoi albumina su kao i nivoi većine drugih ispitivanih inflamatornih parametara bili povezani sa prisustvom komorbiditeta, patološkim fizikalnim nalazom (vitalni znaci i auskultatorni nalaz na plućima) i mBS >6, ali ne i sa patološkim radiografskim nalazom. Progresivno niže vrednosti albumina u odnosu na veću zahvaćenost plućnog parenhima pokazana je u studiji *Abougazi-a* i saradnika (294), što je slično našim rezultatima kada je u pitanju odnos albumina i mBS. S druge strane, u studiji *Zhang-a* i saradnika (295) koncentracija albumina nije bila u korelaciji sa ekstenzivnošću promena na plućima viđenih CT pregledom, mada su u toj studiji bili uključeni samo hospitalizovani pacijenti. Ono što je svakako najvažnije, jeste činjenica da su nivoi albumina u našoj studiji pokazali dobre klasifikacione sposobnosti u odnosu na težinu COVID-19, hospitalizaciju i smrtni ishod, što je bilo u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja (292,296–298). Važno je napomenuti da je analiza ROC krive pokazala značajne klasifikacione performanse albumina za smrtni ishod, pri čemu se u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi albumin pokazao kao nezavistan prediktor smrtnog ishoda, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima (299,300). U već pomenutoj studiji *Turcato-a* i saradnika (292) pokazano je da koncentracija albumina <35 g/L pri pregledu pacijenta u ambulantnim uslovima može biti nezavistan faktor rizika za težak oblik bolesti i fatalni ishod u toku sledećih 30 dana, što je veoma slično našim zapažanjima. Koliki uticaj nivo albumina ima na težinu bolesti može se indirektno dobiti iz podataka prethodno pomenute studije *Zhang-a* i saradnika (291) koji su pokazali da primena infuzije albumina kod pacijenata sa težim oblicima COVID-19 može poboljšati preživljavanje. Uzevši u obzir pomenute karakteristike nivoa albumina tokom SARS-CoV-2 infekcije, njegovo određivanje treba uvek razmotriti u evaluaciji ambulantnih pacijenata.

Serumsko gvožđe nije tako često korišćeni parametar za evaluaciju inflamatornih procesa, ali je neosporna njegova potencijalna upotrebna vrednost kod pacijenata sa COVID-19 što su pokazali rezultati našeg istraživanja već na osnovu činjenice da je više od 2/3 pacijenata imalo patološke vrednosti. S tim u vezi, može se zaključiti da je ovaj parametar pokazao značajnu osetljivost za detekciju postojanja inflamatornog procesa. Ovo je konzistentno sa istraživanjem *Moreira-e* i saradnika (289), dok je u našoj studiji pokazana takođe i razlika između osoba muškog i ženskog pola, slično studiji *Tojo-a* i saradnika (301). Niži nivoi gvožđa su, kao i viši nivoi SAA, CRP-

a i IL-6, bili značajno povezani sa prisustvom komorbiditeta, demografskim i kliničkim karakteristikama naših pacijenata. Detaljnom pretragom dostupnih izvora, nismo pronašli studiju koja je ispitivala povezanost nivoa gvožđa i radiografskog nalaza na plućima, ali je naša studija pokazala značajno niže vrednosti gvožđa kod osoba koje su imale patološki radiografski nalaz i mBS >6. Naši rezultati su nedvosmisleno potvrdili rezultate ranijih studija (288,290,302,303) koje su pokazale da se koncentracija gvožđa značajno razlikovala između pacijenata sa različitim težinama bolesti, između nehospitalizovanih i hospitalizovanih, kao i između preživelih i preminulih pacijenata. Međutim, samo su se klasifikacione sposobnosti gvožđa za težak oblik bolesti i hospitalizaciju pokazale značajnim, mada slabim, dok gvožđe nije pokazalo klasifikacione sposobnosti za smrtni ishod. Interesnatno je primetiti da se nivo serumskog gvožđa pokazao kao nezavistan prediktor srednje teškog oblika bolesti kod osoba muškog pola. U odnosu na naše rezultate, studija *Hippchen*-a i saradnika (303) je putem regresione analize pokazala da nivoi gvožđa mogu biti čak nezavistan prediktor hospitalizacije. Osim razlike u vrednostima gvožđa među različitim nivoima težine bolesti, studija *Moreira*-e i saradnika (289) je pokazala da su nivoi serumskog gvožđa značajno povezani sa potrebom za oksigenoterapijom, odnosno različitim stepenima respiratorne insuficijencije. U istoj studiji je pokazano da praćenje nivoa gvožđa tokom hospitalizacije može da ukaže na oporavak od COVID-19 ako je koncentracija gvožđa u porastu, dok su se kod pacijenata koji su umrli, nivoi gvožđa održavali niskim tokom cele hospitalizacije. Prema rezultatima naše studije, nema jasnih dokaza da određivanje nivoa gvožđa u evaulaciji ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom treba da bude svakodnevna praksa, uzveši u obzir slabe performanse u prepoznavanju pacijenata sa teškim oblikom bolesti i potencijalno smrtnim ishodom.

Stiče se utisak da je SE na neki način zbog svoje nespecifičnosti, kao i zbog postojanja drugih, mnogo pouzdanijih laboratorijskih parametara, zapostavljen parametar kada je u pitanju procena težine infekcija i inflamatornih bolesti. Ono što ide u prilog ovim zapažanjima jeste činjenica da za sada nema mnogo studija koje su ispitivale značaj određivanja SE kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Glavna pozitivna osobina određivanja SE jeste jednostavnost merenja i odsustva potrebe za specijalizovanom opremom, što ga takođe čini i jednom od jeftinijih laboratorijskih analiza. Naša studija je pokazala da su vrednosti SE bile patološke kod čak 2/3 pacijenata, a takođe i značajno drugačije između različitih grupa pacijenata. Postojala je značajna razlika između polova u učestalosti patoloških vrednosti SE, što praktično izjednačava ovaj parametar sa SAA, CRP-om i IL-6 u razlikovanju pacijenata sa različitim stepenom inflamatornog odogovora. Kada je razlika među polovima u pitanju, studija *Kurt*-a i saradnika (304) nije utvrdila postojanje razlike između muškaraca i žena u vrednostima SE, mada je ova studija uključivala samo hospitalizovane pacijente. Naši rezultati su pokazali da su više vrednosti SE bile povezane sa prisustvom komorbiditeta, kao i značajnim kliničkim karakteristikama pacijenata kao što je prisustvo patoloških vitalnih znakova i patološkog nalaza na plućima (auskultatornog i radiografskog), mBS >6 i prisustva pneumonije. Ovi rezultati se slažu prethodno pomenutom studijom *Kurt*-a i saradnika (304) koji su takođe ispitivali vrednosti SE u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata. Njihova studija je pokazala da su vrednosti SE korelirale sa različitom težinom pneumonije, kao i sa ekstenzivnošću promena viđenih CT pregledom pluća. Vrednosti SE su se značajno razlikovale između različitih težina bolesti i između hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata. Značajna razlika u vrednostima SE između grupa pacijenata sa različitim težinama bolesti je pored naše, pokazana i u drugim studijama (304–306). Klasifikacione sposobnosti SE u odnosu na težinu bolesti i hospitalizaciju su bile zadovoljavajuće na osnovu naših rezultata, ali vrednosti SE nisu pokazale klasifikacione sposobnosti za smrtni ishod. Ovo je donekle u saglasnosti sa studijom *Kurt*-a i saradnika (304) koji su dobili veoma slične rezultate. Treba napomenuti da se u našoj studiji SE pokazala kao nezavistan prediktor srednje teškog oblika bolesti kod osoba muškog pola. U kontekstu svega navedenog, SE može imati značaja u toku ambulantne evaluacije pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, naročito u situacijama kada mnogo sofisticiraniji laboratorijski parametri nisu dostupni, ali treba biti oprezan u upotrebi SE u hospitalnim uslovima i za procenu rizika za

smrtni ishod, s obzirom da nema jasnih dokaza za sada da postoji korist od određivanja SE u ovim uslovima i situacijama.

Analiza broja i vrste leukocita u sklopu kompletne krvne slike je vrlo jednostavna laboratorijska metoda, i rutinski se sprovodi kod većine pacijenata, nezavisno od bolesti zbog koje se sprovodi njihovo zbrinjavanje. Leukociti kao ćelije imunskog sistema imaju važnu ulogu u odbrani organizma od različitih patoloških noksi, prvenstveno mikroorganizama, pri čemu se tada detektuju brze i najveće promene njihovog broja. Određivanje samo ukupnog broja leukocita, bez određivanja leukocitarne formule, ima mnogo manji značaj i daje manje informacija, uzevši u obzir činjenicu da na ukupni broj leukocita utiče promena broja jedne ili više vrsta leukocita, pri čemu će ove promene zavisiti od patološkog procesa koji je u osnovi. U prilog ovome idu i rezultati naše studije koji su pokazali da je ukupan broj leukocita bio van referentnog opsega kod manje od 1/5 pacijenata, dok su sa druge strane limfociti bili van referentnog opsega kod skoro 1/2 pacijenata, a neutrofili kod 1/3. Ukupan broj leukocita nije bio povezan ni sa jednom demografskom i kliničkom karakteristikom, osim sa prisustvom komorbiditeta i mBS >6. Korelacija sa radiografskoim nalazom je pokazana i u ranijim studijama (250,294,307). Vrednosti leukocita u našoj studiji se nisu značajno razlikovale između grupa težina bolesti, hospitalizovanih i nehospitalizovanih, kao ni između preminulih i preživelih, što je u skladu sa rezultatima do sada sprovedenih studija (189,247), mada su druge studije (192,295,303,308) pokazale rezultate suprotne našim. Na primer, studija *Hippchen*-a i saradnika (303) je pokazala značajnu razliku u broju leukocita između hospitalizovanih i nehospitalizovanih, dok je studija *Lin*-a i saradnika (308) pokazala značajnu razliku u broju leukocita između pacijenata sa lakšim i težim oblikom bolesti. Za razliku od ukupnog broja leukocita, u našoj studiji je postojala značajna razlika među grupama različitih težina bolesti i između hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata u vrednostima neutrofila, limfocita, monocita i eozinofila, ali ni jedna podgrupa leukocita nije pokazala razlike u vrednostima između grupa preminulih i preživelih. Do sada se u sprovedenim studijama (308,309) snižen broj limfocita pokazao kao jedan od značajnih parametara za razlikovanje teških od lakših oblika SARS-CoV-2 infekcije. Ovo je lako razumljivo, uzevši u obzir da su limfociti jedna od najvažnijih vrsta leukocita kada je imunološka odbrana od virusa u pitanju. Očekivano je da u situacijama kada postoji limfopenija postoji i slabija odbrambena reakcija na prisustvo virusa, što je pokazano i tokom SARS-CoV-2 infekcije (31,237,310). Naši rezultati su bili u skladu sa tim jer je broj limfocita bio progresivno niži od blagog ka težim oblicima bolesti, kao i kod hospitalizovanih u odnosu nehospitalizovane pacijenate. Za razliku od naših rezultata, studija *Toori*-ja i saradnika (310) je pokazala da su limfociti bili značajno niži kod pacijenata koji su preminuli, mada je njihova studija imala značajno veći broj pacijenata i značajno više smrtnih ishoda. Studija *Wang*-a i saradnika (305) je ispitivala i podvrste limfocita (CD4+ i CD8+ T-limfocite, B-limfocite) između osoba sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti, ali nije pokazana razlika u promeni broja različitih frakcija, iako je ukupan broj limfocita bio značajno snižen. Broj limfocita je u našoj studiji, na osnovu ROC analize, pokazao zadovoljavajuće kasifikacione sposobnosti za težak oblik SARS-CoV-2 infekcije, kao i hospitalizaciju, što mu daje potencijalno mesto za upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ono što je naša studija nedvosmisleno pokazala jeste da se broj limfocita, na osnovu logističke regresione analize, pokazao kao nezavistan prediktor hospitalizacije, kako nezavisno od pola, tako i kod osoba muškog, ali ne i osoba ženskog pola. Za razliku od naših rezultata, *Liu* i saradnici (311) su pokazali da broj limfocita može biti nezavistan prediktor težeg oblika bolesti, što nije pokazano u druge 2 studije (312,313), koje su uključivale znatno više pacijenata. Ostaje da se dalje ispita stvarni značaj određivanja broja limfocita u predikciji teškog oblika COVID-19 bolesti i smrtnog ishoda. U odnosu studije koje su ispitivale broj na limfocita, nema mnogo studija koje su ispitivale značaj monocita u razlikovanju različitih težina bolesti kod SARS-CoV-2 infekcije, pri čemu su rezultati dostupnih studija oprečni. Nekoliko studija (189,314) je pokazalo da je značajno veći broj monocita bio kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti u odnosu na one sa lakšim oblikom, dok je broj monocita bio značajno niži kod pacijenata koji su imali najteže oblike bolesti i koji su preminuli. S druge strane, studija *Ayalewa* i saradnika (315) nije pokazala ove razlike. Naši rezultati su pokazali da je postojala značajna razlika između grupa težina

bolesti u celoj populaciji pacijenata, sa većim vrednostima broja monocita u grupi srednje teškog oblika bolesti u odnosu na blagi oblik, kao i manjih vrednosti broja monocita u grupi pacijenata sa teškim u odnosu na srednje teški oblik COVID-19, pri čemu je kod osoba muškog pola postojao trend pada broja monocita od blagog ka teškom obliku bolesti. Na osnovu ovoga, pretpostavka je da je inicijalni porast broja monocita znak intenzivnije i adekvatne inflamacije, a pad broja, preterane aktivacije ili čak disfunkcije imunskog sistema. Ovome u prilog govori i razlika između preživelih i preminulih. Interesantno je primetiti da je kod osoba muškog pola u našoj studiji broj monocita imao bolje klasifikacione karakteristike za smrtni ishod u odnosu na neke od RAF. Da broj monocita može da bude veoma značajan u proceni težine bolesti, govore rezultati naše studije koji su pokazali da je broj monocita bio nezavistan prediktor srednje teške i teške kliničke slike nezavisno od pola, i za težak oblik bolesti kod osoba muškog pola, što je neodvismisleno pokazalo značaj određivanja monocita kod ambulantnih pacijenata. Iako se povišen broj eozinofila najčešće povezuje sa alergijskim oboljenjima i parazitarnim infekcijama, primećeno je da snižen broj eozinofila povremeno može biti od značaja u toku ostalih infekcija. Tokom umereno teških i teških inflamatornih bolesti, ali i nekih drugih stanja, kao što je na primer *Cushing*-ov sindrom, dolazi do značajne produkcije kortizola od strane ćelija kore nadbubrega, koji pored brojnih metaboličkih efekata, može dovesti do smanjenja broj eozinofila u krvi (316). S tim u vezi, kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom je pokazano da broj eozinofila negativno korelira sa težinom bolesti u nekoliko studija (316–318). Suprotno od toga, primećeno je da povećan broj eozinofila koja se javlja u toku astme, može smanjiti rizik od teških oblika SARS-CoV-2 infekcije kod ovih bolesnika (212). Naše istraživanje je potvrdilo rezultate prethodnih studija, pri čemu je pokazano da su osim razlike u broju eozinofila između grupa pacijenata sa različitim težinama bolesti, razlike postojale i između grupa različitih kliničkih karakteristika pacijenata kao što su prisustvo/odsustvo patoloških vitalnih znakova, prisustvo/odsustvo patološkog nalaza na plućima i prisustvo/odsustvo pneumonije. Takođe smo pokazali značajnu klasifikacionu sposobnost broja eozinofila za teški oblik bolesti, kao i za hospitalizaciju, ali ne i za smrtni ishod. Rezultati studije *Yan*-a i saradnika (319) su bili suprotni našim u smislu da su se u njihovoj studiji eozinofili pokazali kao značajan prediktor smrtnog ishoda, ali je njihova studija obuhvatila samo hospitalizovane pacijente sa srednje teškim i teškim oblicima bolesti. U istoj studiji, istraživači su primetili da broj eozinofila korelira sa parametrima oštećenja različitih organa kao što su bubrezi i jetra, te na taj način jasno oslikavaju težinu bolesti. Na osnovu navedenih karakteristika leukocita i podvrsta leukocita se može zaključiti da određivanje ovih ćelija može imati velikog značaja za procenu težine bolesti kod ambulantnih bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom.

Za trombocite, kao jedne od komponenti sistema koagulacije krvi, je odavno poznato da njihov broj često može biti snižen u različitim virusnim infekcijama. Još od prvih dana epidemije SARS-CoV-2 prepoznato je da je snižen broj trombocita relativno česta pojava i da učestalost trombocitopenije raste sa progresijom bolesti ka težim oblicima (320). U preglednom članku *Smęda*-e i saradnika (321) je pokazano da tokom SARS-CoV-2 infekcije trombociti mogu učestvovati u patogenezi i imati različite efekte na tok SARS-CoV-2 infekcije. Dok sa jedne strane ovi efekti mogu biti pozitivni, kao što su, na primer, stabilizacija i reparacija endotela krvnih sudova, reparacija tkiva i rezolucija inflamatornog odgovora, s druge strane trombociti mogu biti odgovorni za tromboembolijske komplikacije COVID-19. Naša studija je pokazala da je oko 1/5 pacijenata imalo snižen broj trombocita, pri čemu su osobe muškog značajno češće imali patološke vrednosti. Ova razlika je saglasna sa ostalim parametrima u našoj studiji koji su bili češće i u većoj meri izmenjeni kod osoba muškog pola, što uz druge RAF i inflamatorne parametre govori u prilog intenzivnijeg inflamatornog odgovora u ovoj grupi pacijenata. Ovi rezultati su saglasni sa rezultatima studije *Yoshida*-e i saradnika (322) koji su pokazali da je muški pol povezan sa nastankom trombocitopenije. Kada je u pitanju težina bolesti, hospitalizacija i smrtni ishod, naša studija nije pokazala značajne razlike u broju trombocita između različitih grupa u ove 3 kategorije. U odnosu na hospitalizaciju, *Polat* i saradnici (323) su imali rezultate slične našima. Studija *Ortiz-Brizuela*-e i saradnika (192) je pokazala razliku u broju trombocita između pacijenata koji su bili hospitalizovani u intenzivnoj nezi u odnosu na one koji nisu, dok studije *Ji*-a i saradnika (189) i

Abdelhakam-a i saradnika (239) nisu našle razlike između grupa pacijenata sa različitim težinama bolesti. Da ipak može postojati razlika između preminulih i preživelih u broju trombocita govori i studija *Cheng*-a i saradnika (242) koja je pokazala značajno niže vrednosti broja trombocita kod osoba koje su preminule. Diskrepanca između naših i rezultata navedenih autora se može objasniti manjim brojem pacijenata koji su preminuli u našoj studiji, te statistička snaga studije nije bila dovoljna da pokaže ovu razliku, ali i činjenica da postoji velika heterogenost u rezultatima drugih studija. Stiče se utisak da se zbog ovakve diskrepance u rezultatima za sada ne može doneti jasan zaključak o značaju broja trombocita u kontekstu COVID-19 infekcije. Iako u našoj studiji nije postojala značajna razlika među različitim grupama pacijenata, broj trombocita je pokazao značajne klasifikacione sposobnosti kada je u pitanju smrtni ishod, pri čemu je regresiona analiza pokazala da trombociti mogu biti nezavistan prediktor smrtnog ishoda kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, zajedno sa vrednostima albumina i uzrastom. Ovakav rezultat opravdava upotrebu trombocita u evaluaciji ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, jer potencijalno može prepoznati, u perspektivi kritično obolele pacijente.

EF proteina seruma, kao i SE, sama po sebi ne pripada RAF. Međutim, s obzirom da se učestalost različitih frakcija proteina dobijenih elektroforezom može menjati u toku reakcije akutne faze, odnosno inflamatornog procesa, sprovođenje EF proteina seruma može biti od značaja u različitim infekcijama i drugim neinfektivnim inflamatornim bolestima. Iako EF proteina seruma ne određuje konkretan protein čija se koncentracija menja, to ne umanjuje klinički značaj ovog parametra jer se EF proteina seruma može utvrditi obrazac promene različitih frakcija proteina, što posredno može ukazati na vrstu i intenzitet inflamatornog procesa. Takođe, kako različite frakcije proteina u stvari predstavljaju skup određenih vrsta proteina sličnog elektroforetskog ponašanja, promena jedna od frakcija može usmeriti fokus istraživanja na proteine koji pripadaju ovoj frakciji. Naša studija je nedvosmisleno pokazala da tokom COVID-19 postoji minimum 18 različitih obrazaca promena različitih frakcija proteina, pri čemu su različiti obrasci bili različito zastupljeni u odnosu na težinu kliničke slike, hospitalizaciju i smrtni ishod. Takođe je pokazano da je individualna promena $\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\beta 2$ frakcije proteina bila najosetljiviji pokazatelj težine bolesti i razlike između hospitalizovanih i nehospitalizovanih, dok je sama promena $\alpha 1$ bila jedini pokazatelj razlike između preživelih i preminulih. Ova razlika je primećena i u studiji *Garg*-a i saradnika (324) koji su pokazali da su $\alpha 1$ i $\alpha 2$ frakcije bila značajno povišene kod težih oblika SARS-CoV-2 infekcije. Uzevši u obzir da $\alpha 1$ frakciju čine proteini kao što je npr. $\alpha 1$ -antitripsin (164), koji je inače pozitivan RAF, jasno je zašto se kod težih oblika COVID-19 javlja porast $\alpha 1$ frakcije. Treba imati na umu da osim $\alpha 1$ -antitripsina i drugi proteini čine navedenu frakciju, te samim tim merenje nivoa pojedinačnih proteina i određivanje odnosa proteina unutar iste frakcije može biti fokus istraživanja u različitim inflamatornim stanjima. U našoj studiji, broj poremećenih različitih frakcija proteina je korelirao sa težinom kliničke slike. Ovo se može objasniti intenzivnijom aktivacijom imunskog sistema i posledičnom promenom koncentracije više različitih proteina, što je dovelo do vidljive promene u određenim frakcijama. Studija koju su sprovedli *Antonucci* i saradnici (325) pokazala da odnos između albumina, $\alpha 1$ i $\alpha 2$ frakcije koji su autori nazvali IPR (eng. *inflammatory protein ratio*), korelira dobro sa drugim zapaljenskih parametrima (npr. CRP-om), te da se u perspektivni može koristiti za procenu težine kliničke slike kod SARS-CoV-2 infekcije. Na osnovu svega navedenog se može zaključiti da elektroforeza proteina ima veliki potencijal da postane deo svakodnevne prakse u evaluaciji, kako SARS-CoV-2 infekcije, tako i drugih infekcija i infektivnih bolesti.

Naša studija je dodatno pokazala da određivanje SAA različitim laboratorijskim metodama može da da različite vrednosti serumske koncentracije ovog parametra. Iako je postojala značajna korelacija između koncentracija SAA izmerenih nefelometrijskom i ELISA metodom, značajno veći dijapazon vrednosti SAA je dobijen upotrebom nefelometrije, što se može interpretirati kao veća osetljivost ove metode. Značaj ovoga se ogleda u tome što, u perspektivi, u interpretaciji rezultata različitih studija u kojima su ispitivani određeni laboratorijski parametri (ne samo SAA) za različite kliničke aspekte neke bolesti, treba uzeti u obzir obavezno metodu koja je korišćena za određivanje tih parametara. Kako je naša studija među prvima poredila ove dve metode za

određivanje SAA, smatramo da je otvoren put za dalja istraživanja ovog tipa, kao i za standardizaciju i harmonizaciju različitih metoda, čime bi se svakako poboljšale karakteristike i omogućila bolja interpretacija dobijenih rezultata.

6. ZAKLJUČCI

1. Nivoi serumskog amiloida A su bili viši kod osoba koje su bile muškog pola, koje su imale komorbiditete, patološke vitalne znake, patološki auskultatorni i radiografski nalaz na plućima, koje su imale teže oblike bolesti, bile hospitalizovane i koje su umrle usled COVID-19 bolesti.
2. Za težak oblik SARS-CoV-2 infekcije, nivoi serumskog amiloida A su pokazali bolje klasifikacione karakteristike u odnosu na PCT, fibrinogen, transferin, albumin i monocite i slične klasifikacione karakteristike kao CRP, IL-6, limfociti i eozinofili.
3. Za hospitalizaciju, nivoi serumskog amiloida A su pokazali bolje klasifikacione karakteristike u odnosu na PCT, fibrinogen, D-dimer, transferin, albumin, neutrofile, limfocite i eozinofile, i slične klasifikacione karakteristike kao CRP i IL-6.
4. Za smrtni ishod, nivoi serumskog amiloida A su pokazali slične klasifikacione karakteristike kao CRP, PCT, transferin, albumin i trombociti, a nešto slabije klasifikacione karakteristike u odnosu na IL-6.
5. Uzrast se pokazao kao značajan nezavisni prediktor težine kliničke slike, hospitalizacije i smrtnog ishoda kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom.
6. Pol se nije pokazao kao nezavistan prediktor težine kliničke slike, hospitalizacije i smrtnog ishoda kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, ali su osobe muškog pola imale značajno veću smrtnost u odnosu na osobe ženskog pola.
7. Prisustvo komorbiditeta, kao i pojedinačni komorbiditeti, se nisu pokazali kao nezavisni prediktori težine kliničke slike, hospitalizacije i smrtnog ishoda kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom.
8. Nivoi serumskog amiloida A su identifikovani kao značajni nezavisni prediktori srednje teškog i teškog oblika COVID-19, kao i hospitalizacije, ali ne i smrtnog ishoda kod ambulantnih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom.

7. LITERATURA

1. ProMED-mail. Undiagnosed pneumonia - China (Hubei): Request for information [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153>
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Jan. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
4. Worobey M, Levy JJ, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan seafood wholesale market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*. 2022 Aug 26;377(6609):951–9.
5. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 11 [Internet]. World Health Organization; 2020 Jan [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330776>
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 30]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
8. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
9. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
10. Tabibzadeh A, Esghaei M, Soltani S, Yousefi P, Taherizadeh M, Safarnezhad Tameshkel F, et al. Evolutionary study of COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as an emerging coronavirus: phylogenetic analysis and literature review. *Vet Med Sci*. 2021;7(2):559–71.
11. Zhou Z, Qiu Y, Ge X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order. *Anim Dis*. 2021 Apr 23;1(1):5.
12. Schindell BG, Allardice M, McBride JAM, Dennehy B, Kindrachuk J. SARS-CoV-2 and the missing link of intermediate hosts in viral emergence - what we can learn from other Betacoronaviruses. *Front Virol*. 2022;2:875213.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.

14. Hardenbrook NJ, Zhang P. A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly. *Curr Opin Virol.* 2022 Feb 1;52:123–34.
15. Jamison DA, Anand Narayanan S, Trovão NS, Guarnieri JW, Topper MJ, Moraes-Vieira PM, et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, part 1: intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet.* 2022 Aug;30(8):889–98.
16. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 May;581(7807):215–20.
17. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):21–39.
18. Parks JM, Smith JC. How to discover antiviral drugs quickly. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2261–4.
19. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis.* 2021 May 28;21(1):496.
20. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109819.
21. Paton S, Spencer A, Garratt I, Thompson KA, Dinesh I, Aranega-Bou P, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus and viral RNA in relation to surface type and contamination concentration. *Appl Environ Microbiol.* 2021 Jun 25;87(14):e0052621.
22. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905–19.
23. Zheng M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat Immunol.* 2021 Jul;22(7):829–38.
24. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2105–13.
25. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021 Apr 1;184(7):1671–92.
26. González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jan 6;12(2):125–35.
27. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov;21(11):1336–45.
28. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol.* 2020 Dec 7;5(54):eabe0240.

29. Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14;29(7):1063–75.
30. Hagemann K, Riecken K, Jung JM, Hildebrandt H, Menzel S, Bunders MJ, et al. Natural killer cell-mediated ADCC in SARS-CoV-2-infected individuals and vaccine recipients. *Eur J Immunol*. 2022 Aug;52(8):1297–307.
31. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:131–5.
32. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533–5.
33. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):845–8.
34. Takita M, Yoshida T, Tsuchida T, Nakagama Y, Kido Y, Suzuki S, et al. Low SARS-CoV-2 antibody titers may be associated with poor clinical outcomes for patients with severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022 Jun 1;12(1):9147.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
36. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021 Jan;137:155323.
37. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*. 2022 May 26;19(1):92.
38. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*. 2020 Jul 17;369(6501):330–3.
39. Zhang Y, Chen Y, Li Y, Huang F, Luo B, Yuan Y, et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 8;118(23):e2024202118.
40. Oh SJ, Shin OS. SARS-CoV-2-mediated evasion strategies for antiviral interferon pathways. *J Microbiol*. 2022;60(3):290–9.
41. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Apr 1;133(7):377–82.
42. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Aug 24;118(34):e2109229118.
43. El-Ghitany EM, Hashish MH, Farghaly AG, Omran EA, Osman NA, Fekry MM. Asymptomatic versus symptomatic SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional seroprevalence study. *Trop Med Health*. 2022 Dec 27;50(1):98.

44. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 14;4(12):e2137257.
45. Buitrago-Garcia D, Ipekci AM, Heron L, Imeri H, Araujo-Chaveron L, Arevalo-Rodriguez I, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: update of a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2022 May 26;19(5):e1003987.
46. World Health Organisation. Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 23 November 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>
47. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2228008.
48. Nakagawara K, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee H, Azekawa S, et al. Impact of upper and lower respiratory symptoms on COVID-19 outcomes: a multicenter retrospective cohort study. *Respir Res*. 2022 Nov 15;23(1):315.
49. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):916–23.
50. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):267–9.
51. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Feb;10(2):51–80.
52. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical symptom differences between mild and severe COVID-19 patients in China: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2021 Jan 14;8:561264.
53. 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):1239–42.
54. Kaeuffer C, Hyaric CL, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill*. 2020 Dec 3;25(48):2000895.
55. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
56. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Irvine M, Merson L, Martin-Loeches I, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in patients with severe COVID-19 registered in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO clinical

characterisation protocol: a prospective, multinational, multicentre, observational study. *ERJ Open Res.* 2022 Feb 14;8(1):00552–2021.

57. Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, Hannani K. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. *BMC Infect Dis.* 2022 Dec 5;22(1):906.
58. Xu J, Kerr L, Jiang Y, Suo W, Zhang L, Lao T, et al. Rapid antigen diagnostics as frontline testing in the COVID-19 pandemic. *Small Sci.* 2022 Aug;2(8):2200009.
59. Indelicato AM, Mohamed ZH, Dewan MJ, Morley CP. Rapid antigen test sensitivity for asymptomatic COVID-19 screening. *PRiMER.* 2022 Jun 22;6:18.
60. Schuit E, Venekamp RP, Hooft L, Veldhuijzen IK, Bijllaardt W van den, Pas SD, et al. Diagnostic accuracy of covid-19 rapid antigen tests with unsupervised self-sampling in people with symptoms in the omicron period: cross sectional study. *BMJ.* 2022 Sep 14;378:e071215.
61. Alhamid G, Tombuloglu H, Rabaan AA, Al-Suhaimi E. SARS-CoV-2 detection methods: a comprehensive review. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Nov 1;29(11):103465.
62. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE Guidelines: minimum information for publication of quantitative Real-Time PCR experiments. *Clin Chem.* 2009 Apr 1;55(4):611–22.
63. Zhang Y, Huang Z, Zhu J, Li C, Fang Z, Chen K, et al. An updated review of SARS-CoV-2 detection methods in the context of a novel coronavirus pandemic. *Bioeng Transl Med.* 2023 Jun 22;8(1):e10356.
64. Zsichla L, Müller V. Risk factors of severe COVID-19: a review of host, viral and environmental factors. *Viruses.* 2023 Jan 7;15(1):175.
65. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):448–54.
66. Ehlting C, Wolf SD, Bode JG. Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. *Biol Chem.* 2021 Jul 29;402(9):1129–45.
67. Khalil RH, Al-Humadi N. Types of acute phase reactants and their importance in vaccination. *Biomed Rep.* 2020 Apr;12(4):143–52.
68. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005 Nov;6(11):1045–56.
69. Prabhala S, Sivakoti S, Sahoo B. Utility of acute-phase reactants testing in clinical practice. *Indian J Community Fam Med.* 2021 Jun 29;7(1):12–8.
70. Sack GH. Serum amyloid A – a review. *Mol Med.* 2018 Aug 30;24(1):46.
71. Buck MD, Gouwy M, Wang JM, Snick JV, Opdenakker G, Struyf S, et al. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults. *Curr Med Chem.* 2016;23(17):1725–55.

72. Sack Jr. GH, Talbot Jr. CC, Seunanez H, O'Brien SJ. Molecular analysis of the human serum amyloid A (SAA) gene family. *Scand J Immunol.* 1989 Jan;29(1):113–9.
73. Upragarin N, Landman WJM, Gaastra W, Gruys E. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol.* 2005 Oct;20(4):1295–307.
74. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J.* 1998 Sep 15;334(3):489–503.
75. Takata S, Wada H, Tamura M, Koide T, Higaki M, Mikura SI, et al. Kinetics of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia (CAP), as presented with biologic half-life times. *Biomarkers.* 2011 Sep;16(6):530–5.
76. Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, Speck I, Aslam S, Hutchinson WL, et al. Pathogenetic mechanisms of amyloid A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Oct 1;110(40):16115–20.
77. Hari-Dass R, Shah C, Meyer DJ, Raynes JG. Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of Gram-negative bacteria. *J Biol Chem.* 2005 May 13;280(19):18562–7.
78. Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1751–7.
79. Badolato R, Wang JM, Stornello SL, Ponzi AN, Duse M, Musso T. Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *J Leukoc Biol.* 2000 Mar 1;67(3):381–6.
80. Manley PN, Ancsin JB, Kisilevsky R. Rapid recycling of cholesterol: the joint biologic role of C-reactive protein and serum amyloid A. *Med Hypotheses.* 2006;66(4):784–92.
81. Migita K, Koga T, Satomura K, Izumi M, Torigoshi T, Maeda Y, et al. Serum amyloid A triggers the monosodium urate-mediated mature interleukin-1 β production from human synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2012 May 18;14(3):R119.
82. Linke RP, Bock V, Valet G, Rothe G. Inhibition of the oxidative burst response of N-formyl peptide-stimulated neutrophils by serum amyloid-A protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 May 15;176(3):1100–5.
83. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA suppression of immune response in vitro: evidence for an effect on T cell-macrophage interaction. *J Immunol.* 1982 Jun 1;128(6):2390–2.
84. Siegmund SV, Schlosser M, Schildberg FA, Seki E, Minicis SD, Uchinami H, et al. Serum amyloid A induces inflammation, proliferation and cell death in activated hepatic stellate cells. *PLoS One.* 2016 Mar 3;11(3):e0150893.
85. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1788–99.
86. Ishihara S, Tada Y, Kawashima K, Kataoka M, Sonoyama H, Yamashita N, et al. Serum amyloid A level correlated with endoscopic findings in patients with Crohn's disease-Possible biomarker for evaluating mucosal healing. *Dig Liver Dis.* 2018 Jun 1;50(6):553–8.

87. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr 1;90(4):2244–9.
88. Griffiths K, Pazderska A, Ahmed M, McGowan A, Maxwell AP, McEneny J, et al. Type 2 diabetes in young females results in increased serum amyloid A and changes to features of high density lipoproteins in both HDL₂ and HDL₃. *J Diabetes Res.* 2017 May 17;2017:e1314864.
89. Egom EE, Shiwani HA, Pharithi RB, Canning R, Khan B, Hiani YE, et al. Dynamic changes of the composition of plasma HDL particles in patients with cardiac disease: Spotlight on sphingosine-1-phosphate/serum amyloid A ratio. *Clin Exp Pharmacol.* 2017 Nov 7;45(4):319–25.
90. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med.* 1999 Apr 1;37(4):381–8.
91. Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child.* 1993 Feb 1;68(2):210–4.
92. Zhu S, Zeng C, Zou Y, Hu Y, Tang C, Liu C. The clinical diagnostic values of SAA, PCT, CRP, and IL-6 in children with bacterial, viral, or co-Infections. *Int J Gen Med.* 2021 Oct 24;14:7107–13.
93. Li Y, Xiaojing H, Zhuanyun L, Li D, Yang J. Prognostic value of serum amyloid A in COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Feb 18;101(7):e28880.
94. Ngwa DN, Agrawal A. Structure-function relationships of C-reactive protein in bacterial infection. *Front Immunol.* 2019 Feb 26;10:166.
95. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013 May;56(1):131–42.
96. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389(1):406–18.
97. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
98. Peisajovich A, Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008 May 1;4(3):379–90.
99. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018 Apr 13;9:754.
100. Largman-Chalamish M, Wasserman A, Silberman A, Levinson T, Ritter O, Berliner S, et al. Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. *PLoS One.* 2022 Dec 7;17(12):e0277401.
101. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb 1;51(1):219–29.

102. Kim HL, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo JH, Kim MA. Improved prognostic value in predicting long-term cardiovascular events by a combination of high-sensitivity C-reactive protein and brachial-ankle pulse wave velocity. *J Clin Med*. 2021 Jul 26;10(15):3291.
103. Plat VD, Voeten DM, Daams F, van der Peet DL, Straatman J. C-reactive protein after major abdominal surgery in daily practice. *Surgery*. 2021 Oct 1;170(4):1131–9.
104. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated Gram-negative bacteremia. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2160–9.
105. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990 Feb 1;265(3):621–36.
106. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Oct 4;6(10):a016295.
107. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 1;6(1):56.
108. Yang DH. The biological effects of interleukin-6 and their clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Rheum acta : open access*. 2017 Mar 2;1(1):006–16.
109. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 levels act as a diagnostic marker for infection and a prognostic marker in patients with organ dysfunction in intensive care units. *Shock*. 2016 Sep;46(3):254–60.
110. Wilairatana P, Mala W, Milanez GDJ, Masangkay FR, Kotepui KU, Kotepui M. Increased interleukin-6 levels associated with malaria infection and disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Apr 8;12(1):5982.
111. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012 Oct 24;8(9):1227–36.
112. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010 Jul;48(7):2325–9.
113. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5578–84.
114. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Jan;159(2):253–64.
115. Hesselink DA, Bosmans-Timmerarends H, Burgerhart JS, Petit PL, van Genderen PJ. Procalcitonin as a biomarker for a bacterial infection on hospital admission: a critical appraisal in a cohort of travellers with fever after a stay in (sub)tropics. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009;2009:137609.
116. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Aug 27;57(9):1308–18.

117. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017 Apr;38(2):59–68.
118. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017 Nov;29(9):401–9.
119. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95–104.
120. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *Presse Med.* 2017 Dec 1;46(12, Part 2):e329–38.
121. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013 Aug 22;11(1):185.
122. Lim MK, Lee CK, Ju YS, Cho YS, Lee MS, Yoo B, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2001 Apr;20(3):89–93.
123. Seyhan S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Çakır N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2014 Sep;1(3):92–5.
124. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936(1):11–30.
125. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):261–74.
126. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med.* 2011 May;17(5–6):568–73.
127. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel).* 2023 Jan 28;13(2):350.
128. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation: a practical approach. *Anesthesiology.* 2016 Jul 1;125(1):230–6.
129. Xu H, Xie J wei, Yang J li, Huang Z yu, Pei F xing. Role of D-dimer and fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Surg.* 2021 May;13(3):692–700.
130. Romero-Cabrera JL, Ankeny J, Fernández-Montero A, Kales SN, Smith DL. A systematic review and meta-analysis of advanced biomarkers for predicting incident cardiovascular disease among asymptomatic middle-aged adults. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 4;23(21):13540.
131. Chen XF, Zhao Y, Guo Y, Huang ZM, Huang XL. Predictive value of fibrinogen in identifying inflammatory bowel disease in active stage. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec 15;21(1):472.
132. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017 May;39(Suppl 1):98–103.

133. Zheng X, Chen S, Zhang F, Ye M, Chen J, Zhang S. Use of fibrin monomer and D-Dimer in assessing overt and nonovert disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Jun 1;32(4):248–52.
134. Dai H, Zhou H, Sun Y, Xu Z, Wang S, Feng T, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep*. 2018 Nov;9(5):453–7.
135. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016 Jul 15;9:229–55.
136. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Feb;43(2):181–93.
137. Tayyab S, Feroz SR. Serum albumin: clinical significance of drug binding and development as drug delivery vehicle. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2021;123:193–218.
138. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018 Jun;52:8–12.
139. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):319–34.
140. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1606S-1614S.
141. Claise C, Saleh J, Rezek M, Vaulont S, Peyssonnaud C, Edeas M. Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: new insights. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar;116:74–9.
142. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):1–9.
143. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271–6.
144. Hurrell RF. Influence of inflammatory disorders and infection on iron absorption and efficacy of iron- fortified foods. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2012;70:107–16.
145. Shah AA, Donovan K, Seeley C, Dickson EA, Palmer AJR, Doree C, et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2133935.
146. Cross JH, Bradbury RS, Fulford AJ, Jallow AT, Wegmüller R, Prentice AM, et al. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. *Sci Rep*. 2015 Nov 23;5(1):16670.
147. Steuerma Y, Wasserman A, Zeltser D, Shapira I, Trotzky D, Halpern P, et al. Anemia measurements to distinguish between viral and bacterial infections in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Dec 1;38(12):2331–9.
148. Naughton DP. Iron(III)-mediated intra-articular crystal deposition in arthritis: a therapeutic role for iron chelators. *Med Hypotheses*. 2001 Jul;57(1):120–2.

149. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: new evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(34):e16816.
150. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, Williams S, Morrison G, Singer I. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 1985 Oct;145(10):1796–9.
151. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Nov 15;1317(2):84–94.
152. Luo J, Chen C, Li Q. White blood cell counting at point-of-care testing: A review. *Electrophoresis*. 2020 Sep;41(16–17):1450–68.
153. Mart G, Malkan UY, Buyukasik Y. Determination of etiology in patients admitted due to isolated leukopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30116.
154. Doig K, Thompson LA. A methodical approach to interpreting the white blood cell parameters of the complete blood count. *Clin Lab Sci*. 2017 Jul 1;30(3):186–93.
155. Gardner JG, Bhamidipati DR, Rueda AM, Graviss E, Nguyen D, Musher DM. The white blood cell count and prognosis in pneumococcal pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Dec 1;3(Suppl 1):1245.
156. Lu W, Zhong Y, Zhang Y, Liu Z, Xue L. The clinical characteristics of leukopenia in patients with systemic lupus erythematosus of Han ethnicity in China: a cross-sectional study. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep 1;8(3):1177–88.
157. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018;77(2):171–8.
158. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9060143.
159. Chen Y, Zhong H, Zhao Y, Luo X, Gao W. Role of platelet biomarkers in inflammatory response. *Biomark Res*. 2020 Aug 2;8(1):28.
160. Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Oct 2;78(10):558–64.
161. Alonso AL, Cox D. Platelet interactions with viruses and parasites. *Platelets*. 2015;26(4):317–23.
162. Claushuis TAM, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):3062–72.
163. Jansen AJG, Spaan T, Low HZ, Di Iorio D, van den Brand J, Tieke M, et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Adv*. 2020 Jul 1;4(13):2967–78.
164. Lee AY, Cassar PM, Johnston AM, Adelstein S. Clinical use and interpretation of serum protein electrophoresis and adjunct assays. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Feb 2;78(2):C18–20.

165. Davido B, Badr C, Lagrange A, Makhloufi S, De Truchis P, Perronne C, et al. Serum protein electrophoresis: an interesting diagnosis tool to distinguish viral from bacterial community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun 1;35(6):899–902.
166. Sarro YS, Tounkara A, Tangara E, Guindo O, White HL, Chamot E, et al. Serum protein electrophoresis: any role in monitoring for antiretroviral therapy? *Afr Health Sci*. 2010 Jun;10(2):138–43.
167. Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022 Nov 23;1–8.
168. Jafrin S, Aziz MdA, Islam MS. Elevated levels of pleiotropic interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) are critically involved with the severity and mortality of COVID-19: an updated longitudinal meta-analysis and systematic review on 147 studies. *Biomark Insights [Internet]*. 2022 Jun 16;17. Available from: <https://doi.org/10.1177/11772719221106600>
169. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Sep 9;17(9):e0272840.
170. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care [Internet]*. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 12];67:172–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944121002185>
171. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory biomarkers in COVID-19: systematic review and meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Feb 8;5(2):388–402.
172. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, Mulia EPB, Rachmi DA, A'yun MQ, et al. Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients: a meta-analysis. *Int J Lab Hematol*. 2021 Feb;43(1):110–5.
173. Yang R, Feng J, Wan H, Zeng X, Ji P, Zhang J. Liver injury associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2023 Feb 2;11:1003352.
174. Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin Exp Med*. 2022 Jul 18;1–23.
175. Iwamura APD, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, Soeiro Pereira PV, Falcai A, Grumach AS, et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2021 Jul;31(4):e2199.
176. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29;16(6):e0253894.
177. Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1478–87.

178. Qin R, He L, Yang Z, Jia N, Chen R, Xie J, et al. Identification of parameters representative of immune dysfunction in patients with severe and fatal COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2023 Feb 1;64(1):33–65.
179. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Huang I, Nasution SA, Setiati S, et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2021 Jan 29;149:e40.
180. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288–98.
181. Hanley M, Brosnan C, O'Neill D, Ni Mhuircheartaigh N, Logan M, Morrin MM, et al. Modified Brixia chest X-ray severity scoring system and correlation with intubation, non-invasive ventilation and death in a hospitalised COVID-19 cohort. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022 Sep;66(6):761–7.
182. Arslan FD, Karakoyun I, Basok BI, Aksit MZ, Celik E, Dogan K, et al. The effects of education and training given to phlebotomists for reducing preanalytical errors. *J Med Biochem*. 2018 Apr 1;37(2):172–80.
183. Lee DK. Alternatives to P value: confidence interval and effect size. *Korean J Anesthesiol*. 2016 Oct 25;69(6):555–62.
184. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763–8.
185. Chuang-Stein C. Summarizing laboratory data with different reference ranges in multi-center clinical trials. *Drug Inf J*. 1992;26(1):77–84.
186. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated Receiver Operating Characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
187. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Dec 1;72(6):558–69.
188. Bujang MA, Sa'at N, Sidik TMITAB, Joo LC. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *Malays J Med Sci*. 2018 Jul;25(4):122–30.
189. Ji M, Yuan L, Shen W, Lv J, Li Y, Li M, et al. Characteristics of disease progress in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Epidemiol Infect*. 2020 May 6;148:e94.
190. Šín R, Kubiska M, Cmorej P, Váchalová J. Clinical and laboratory characteristics of the COVID-19 disease in adult patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2020 Dec 31;41(5):223–30.
191. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 16;20(1):519.
192. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Díaz-Mejía BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City: a prospective cohort study. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):165–77.

193. Bergquist SH, Partin C, Roberts DL, O’Keefe JB, Tong EJ, Zreloff J, et al. Non-hospitalized adults with COVID-19 differ noticeably from hospitalized adults in their demographic, clinical, and social characteristics. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(9):1349–57.
194. Kasiri H, Mahjub C, Mazaeri M, Naderi-Behdani F, Bazi A, Ghazaeian M, et al. A clinical monitoring program of COVID-19 outpatients: a prospective cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jul;2021:6644570.
195. Neves MT, de Matos LV, Vasques AC, Sousa IE, Ferreira I, Peres S, et al. COVID-19 and aging: identifying measures of severity. *SAGE Open Med*. 2021 Jun 24;9:20503121211027464.
196. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonschot JAJ, Linschoten M, van Smeden M, Wang P, et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2022 Mar 5;22(1):184.
197. Koff WC, Williams MA. COVID-19 and immunity in aging populations - a new research agenda. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):804–5.
198. 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.
199. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
200. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547.
201. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152.
202. Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: a large US-based cohort study. *Front Public Health*. 2022 Nov 17;10:1029190.
203. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855.
204. Akgül F, Sevim B, Arslan Y, Şencan M, Atabey P, Aktaş A. Predictors of severity and mortality in COVID-19: a retrospective study from Batman, Turkey. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2022;1:18–29.
205. Tomidokoro D, Asai Y, Hayakawa K, Kutsuna S, Terada M, Sugiura W, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of Japanese patients with COVID-19 treated in primary, secondary, and tertiary care facilities. *J Infect Chemother*. 2023 Mar 1;29(3):302–8.
206. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit*. 2021;35(Suppl 2):S530–2.
207. Ikram AS, Pillay S. Admission vital signs as predictors of COVID-19 mortality: a retrospective cross-sectional study. *BMC Emerg Med*. 2022 Apr 29;22(1):68.

208. Salacup G, Lo KB, Gul F, Peterson E, De Joy R, Bhargav R, et al. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients in an underserved-inner city population: A single tertiary center cohort. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):416–23.
209. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*. 2021 Mar;76(3):866–8.
210. Sansone NMS, Valencise FE, Bredariol RF, Peixoto AO, Marson FAL. Profile of coronavirus disease enlightened asthma as a protective factor against death: an epidemiology study from Brazil during the pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 29;9:953084.
211. Moghtaderi M, Mostafavi S, Hosseini Teshnizi S, Mostafavi A, Ashraf MA. Epidemiology of asthma in patients with COVID-19: investigation of respiratory allergy as a risk factor for COVID-19 severity. *Tanaffos*. 2022 Feb;21(2):186–92.
212. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, de Vos G, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar 1;9(3):1152-1162.e3.
213. Pietri L, Giorgi R, Bégu A, Lojou M, Koubi M, Cauchois R, et al. Excess body weight is an independent risk factor for severe forms of COVID-19. *Metabolism*. 2021 Apr;117:154703.
214. Lucar J, Wingler MJB, Cretella DA, Ward LM, Sims Gomillia CE, Chamberlain N, et al. Epidemiology, clinical features, and outcomes of hospitalized adults with COVID-19: early experience from an academic medical center in mississippi. *South Med J*. 2021 Mar;114(3):144–9.
215. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
216. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, Khan MS, Myers S, Kavanagh K, et al. Type-2 diabetes as a risk factor for severe COVID-19 infection. *Microorganisms*. 2021 Jun 3;9(6):1211.
217. Baek MS, Lee MT, Kim WY, Choi JC, Jung SY. COVID-19-related outcomes in immunocompromised patients: a nationwide study in Korea. *PLoS One*. 2021 Oct 1;16(10):e0257641.
218. Tassone D, Thompson A, Connell W, Lee T, Ungaro R, An P, et al. Immunosuppression as a risk factor for COVID-19: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2021 Feb;51(2):199–205.
219. Eidininkienė M, Cesarskaja J, Talačkaitė S, Traškaitė-Juškevičienė V, Macas A. Mini review: co-existing diseases and COVID-19-a one way ticket? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 14;19(8):4738.
220. Yang H, Xi X, Wang W, Gu B. Immune response, viral shedding time, and clinical characterization in COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 17;8:593623.
221. Kaiyasah H, Fardan H, Bashir O, Hussein M, Alsubbah H, Dabal LA. Hepatic and gastrointestinal manifestations in patients with COVID-19 and relationship with disease severity: a single-centre experience. *IJID Reg*. 2022 Jun 1;3:143–9.

222. Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH, Navia AW, Tang Y, Bromley JD, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell*. 2021 Sep 2;184(18):4713-4733.e22.
223. Tan SY, Teo SP, Abdullah MS, Chong PL, Asli R, Mani BI, et al. COVID-19 symptom duration: associations with age, severity and vaccination status in Brunei Darussalam, 2021: COVID-19 symptom duration in Brunei Darussalam. *Western Pac Surveill Response J*. 2022 Nov 7;13(4):1-9.
224. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1742-52.
225. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, Kory P, Confalonieri M, Shapiro L, et al. The importance of understanding the stages of COVID-19 in treatment and trials. *AIDS Rev*. 2021 Feb 8;23(1):40-7.
226. Robinson PC, Liew DFL, Tanner HL, Grainger JR, Dwek RA, Reisler RB, et al. COVID-19 therapeutics: challenges and directions for the future. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Apr 12;119(15):e2119893119.
227. Jiang N, Liu YN, Bao J, Li R, Ni WT, Tan XY, et al. Clinical features and risk factors associated with severe COVID-19 patients in China. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Apr 1;134(8):944-53.
228. Hsieh JYC, Kan JYL, Mattar SAM, Qin Y. The clinical implications of sinus tachycardia in mild COVID-19 infection: a retrospective cohort study. *SAGE Open Med*. 2021 Oct 29;9:20503121211054972.
229. Jensen CM, Costa JC, Nørgaard JC, Zucco AG, Neesgaard B, Niemann CU, et al. Chest x-ray imaging score is associated with severity of COVID-19 pneumonia: the MBrixia score. *Sci Rep*. 2022 Dec 5;12(1):21019.
230. AbuRuz S, Al-Azayzih A, ZainAlAbdin S, Beiram R, Al Hajjar M. Clinical characteristics and risk factors for mortality among COVID-19 hospitalized patients in UAE: Does ethnic origin have an impact. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264547.
231. Sifuentes-Osornio J, Angulo-Guerrero O, De Anda-Jáuregui G, Díaz-De-León-Santiago JL, Hernández-Lemus E, Benítez-Pérez H, et al. Probability of hospitalisation and death among COVID-19 patients with comorbidity during outbreaks occurring in Mexico City. *J Glob Health*. 2022 Nov 8;12:05038.
232. Danza P, Koo TH, Haddix M, Fisher R, Traub E, OYong K, et al. SARS-CoV-2 infection and hospitalization among adults aged ≥ 18 years, by vaccination status, before and during SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Feb 4;71(5):177-81.
233. Garry EM, Weckstein AR, Quinto K, Bradley MC, Lasky T, Chakravarty A, et al. Categorization of COVID-19 severity to determine mortality risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022 Jul;31(7):721-8.
234. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global Omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar 1;116:38-42.

235. Zhang H, Du F, Cao X jun, Feng X long, Zhang H ping, Wu Z xia, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients out of Wuhan from China: a case control study. *BMC Infect Dis.* 2021 Feb 24;21(1):207.
236. Qin L, Li X, Shi J, Yu M, Wang K, Tao Y, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2684–92.
237. Abbas AA, Alghamdi A, Mezghani S, Ben Ayed M, Alamori AM, Alghamdi GA, et al. Role of serum amyloid A as a biomarker for predicting the severity and prognosis of COVID-19. *J Immunol Res.* 2022 Nov 24;2022:e6336556.
238. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):646–55.
239. Abdelhakam DA, Badr FM, El Monem Teamam MA, Bahig Elmihhi NM, El-Mohamdy MA. Serum amyloid A, ferritin and carcinoembryonic antigen as biomarkers of severity in patients with COVID-19. *Biomed Rep.* 2022 Feb 1;16(2):1–13.
240. Sverzellati N, Ryerson CJ, Milanese G, Renzoni EA, Volpi A, Spagnolo P, et al. Chest radiography or computed tomography for COVID-19 pneumonia? Comparative study in a simulated triage setting. *Eur Respir J.* 2021 Sep 9;58(3):2004188.
241. Yip TT, Chan JW, Cho WC, Yip TT, Wang Z, Kwan TL, et al. Protein chip array profiling analysis in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome identified serum amyloid A protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem.* 2005 Jan 1;51(1):47–55.
242. Cheng L, Yang JZ, Bai WH, Li ZY, Sun LF, Yan JJ, et al. Prognostic value of serum amyloid A in patients with COVID-19. *Infection.* 2020 Oct;48(5):715–22.
243. Chen M, Wu Y, Jia W, Yin M, Hu Z, Wang R, et al. The predictive value of serum amyloid A and C-reactive protein levels for the severity of Coronavirus Disease 2019. *Am J Transl Res.* 2020 Aug 15;12(8):4569–75.
244. Haroun RAH, Osman WH, Eessa AM. Interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity. *Life Sci.* 2021 Mar 15;269:119019.
245. Yu Y, Liu T, Shao L, Li X, He CK, Jamal M, et al. Novel biomarkers for the prediction of COVID-19 progression a retrospective, multi-center cohort study. *Virulence.* 2020 Dec 31;11(1):1569–81.
246. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul 1;146(1):89–100.
247. Liu Q, Dai Y, Feng M, Wang X, Liang W, Yang F. Associations between serum amyloid A, interleukin-6, and COVID-19: a cross-sectional study. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23527.
248. Lau ES, McNeill JN, Paniagua SM, Liu EE, Wang JK, Bassett IV, et al. Sex differences in inflammatory markers in patients hospitalized with COVID-19 infection: Insights from the MGH COVID-19 patient registry. *PLoS One.* 2021 Apr 28;16(4):e0250774.

249. Fachri M, Hatta M, Widowati E, Akaputra R, Dwiyanti R, Syukri A, et al. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May;77:103553.
250. Velissaris D, Lagadinou M, Paraskevas T, Oikonomou E, Karamouzou V, Sampsonas F, et al. Evaluation of admission chest x-ray findings in patients with respiratory infection during the COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2021 Sep 20;13(9):e18114.
251. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020 Oct 2;39(4):500–7.
252. Luporini RL, Rodolpho JM de A, Kubota LT, Martin ACBM, Cominetti MR, Anibal F de F, et al. IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. *Cytokine*. 2021 Jul 1;143:155507.
253. Chen LD, Zhang ZY, Wei XJ, Cai YQ, Yao WZ, Wang MH, et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respir Res*. 2020 Jul 29;21(1):201.
254. Sabaka P, Koščálová A, Straka I, Hodosy J, Lipták R, Kmotorková B, et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of COVID-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during COVID-19 outbreak. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 29;21(1):308.
255. Velavan TP, Kuk S, Linh LTK, Lamsfus Calle C, Lalremruata A, Pallerla SR, et al. Longitudinal monitoring of laboratory markers characterizes hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Jul 14;11(1):14471.
256. Jurado A, Martín MC, Abad-Molina C, Orduña A, Martínez A, Ocaña E, et al. COVID-19: age, interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study. *Immun Ageing*. 2020 Aug 14;17(1):22.
257. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 pneumonia. *Front Immunol*. 2021 Feb 18;12:613422.
258. Tufa A, Gebremariam TH, Manyazewal T, Getinet T, Webb DL, Hellström PM, et al. Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: a comparative study. *Front Immunol*. 2022 Jul 25;13:964179.
259. Aon M, Alsaedi A, Alzafiri A, Ibrahim MM, Al-Shammari A, Al-Shammari O, et al. The association between admission procalcitonin level and the severity of COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 3;58(10):1389.
260. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730–41.
261. Granata G, Schiavone F, Pipitone G, Taglietti F, Petrosillo N. Antibiotics use in COVID-19 patients: a systematic literature review. *J Clin Med*. 2022 Dec 4;11(23):7207.
262. Nandi A, Pecetta S, Bloom DE. Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020–2022. *EClinicalMedicine*. 2023 Mar 1;57:101848.

263. Wang T, Shen L, Yin J, Zhou L, Sun Q. Antibiotic use in township hospitals during the COVID-19 pandemic in Shandong, China. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Dec 24;11(1):164.
264. Sayit AT, Elmali M, Devenci A, Gedikli O. Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without COVID-19 pneumonia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021 Jun 25;63:e51.
265. Shen B, Hou W, Jiang Z, Li H, Singer AJ, Hoshmand-Kochi M, et al. Longitudinal chest x-ray scores and their relations with clinical variables and outcomes in COVID-19 patients. *Diagnostics*. 2023 Mar 15;13(6):1107.
266. Tong-Minh K, van der Does Y, Engelen S, de Jong E, Ramakers C, Gommers D, et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 21;22(1):165.
267. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pellé G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2001 May;16(5):980–6.
268. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:190–1.
269. Hadi JM, Mohammad HM, Ahmed AY, Tofiq SS, Abdalrahman LB, Qasm AA, et al. Investigation of serum ferritin for the prediction of COVID-19 severity and mortality: a cross-sectional study. *Cureus*. 2022 Nov 28;14(11):e31982.
270. Gandini O, Criniti A, Gagliardi MC, Ballesio L, Giglio S, Balena A, et al. Sex-disaggregated data confirm serum ferritin as an independent predictor of disease severity both in male and female COVID-19 patients. *J Infect*. 2021 Mar 1;82(3):414–51.
271. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, et al. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep*. 2021 Mar 1;11(1):4863.
272. Nava-Muñoz Á, Gómez-Peña S, Fuentes-Ferrer ME, Cabeza B, Victoria A, Bustos A. COVID-19 pneumonia: relationship between initial chest X-rays and laboratory findings. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Nov 1;63(6):484–94.
273. Banchini F, Cattaneo GM, Capelli P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World J Emerg Surg*. 2021 Mar 8;16(1):9.
274. Liu SL, Wang SY, Sun YF, Jia QY, Yang CL, Cai PJ, et al. Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Nov;24(21):11386–94.
275. Para O, Caruso L, Pestelli G, Tangianu F, Carrara D, Maddaluni L, et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med*. 2022 Jan;134(1):58–63.
276. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934–43.

277. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis.* 2021 Mar 15;25(2):101569.
278. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Aug 3;11:734005.
279. Long W, Yang J, Li Z, Li J, Chen S, Chen D, et al. Abnormal fibrinogen level as a prognostic indicator in coronavirus disease patients: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 14;8:687220.
280. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *Biomed Res Int.* 2020 Jun 16;2020:e6159720.
281. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1849–52.
282. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct;22(10):639–49.
283. Meisinger C, Kirchberger I, Warm TD, Hyhlik-Dürr A, Goßlau Y, Linseisen J. Elevated plasma D-dimer concentrations in adults after an outpatient-treated COVID-19 infection. *Viruses.* 2022 Nov 3;14(11):2441.
284. Yormaz B, Ergun D, Tulek B, Ergun R, Korez KM, Suerdem M, et al. The evaluation of prognostic value of acute phase reactants in the COVID-19. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(9):628–33.
285. Trimaille A, Thachil J, Marchandot B, Curtiaud A, Leonard-Lorant I, Carmona A, et al. D-dimers level as a possible marker of extravascular fibrinolysis in COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2020 Dec 24;10(1):39.
286. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:9–14.
287. McLaughlin KM, Bechtel M, Bojkova D, Münch C, Giesek S, Wass MN, et al. COVID-19-related coagulopathy-is transferrin a missing link? *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 30;10(8):539.
288. Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H, Collaborators. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Jun 9;24(1):320.
289. Moreira AC, Teles MJ, Silva T, Bento CM, Alves IS, Pereira L, et al. Iron related biomarkers predict disease severity in a cohort of Portuguese adult patients during COVID-19 acute infection. *Viruses.* 2021 Dec 10;13(12):2482.
290. Yadav D, Pvsn KK, Tomo S, Sankanagoudar S, Charan J, Purohit A, et al. Association of iron-related biomarkers with severity and mortality in COVID-19 patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Dec;74:127075.

291. Zhang L, Yu W, Zhao Y, Chen X, Wang P, Fan X, et al. Albumin infusion may improve the prognosis of critical COVID-19 patients with hypoalbuminemia in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist.* 2022 Oct 19;15:6039–50.
292. Turcato G, Zaboli A, Kostic I, Melchiorretto B, Ciccariello L, Zaccaria E, et al. Severity of SARS-CoV-2 infection and albumin levels recorded at the first emergency department evaluation: a multicentre retrospective observational study. *Emerg Med J.* 2022 Jan 1;39(1):63–9.
293. Akkurt ES, Ozdemirel TS, Ertan O, Unal E, Özyürek BA, Akkurt ES, et al. Is there a gender difference in terms of inflammatory biomarkers in patients with severe COVID-19 pneumonia? *Cureus.* 2022 Dec 15;14(12):e32541.
294. Abougazia A, Alnuaimi A, Mahran A, Ali T, Khedr A, Qadourah B, et al. Chest x-ray findings in COVID-19 patients presenting to primary care during the peak of the first wave of the pandemic in Qatar: their association with clinical and laboratory findings. *Pulm Med.* 2021 Oct 27;2021:4496488.
295. Zhang J, Meng G, Li W, Shi B, Dong H, Su Z, et al. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respir Res.* 2020 Jul 14;21(1):180.
296. Kheir M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. *PLoS One.* 2021 Mar 16;16(3):e0248358.
297. Acharya R, Poudel D, Bowers R, Patel A, Schultz E, Bourgeois M, et al. Low serum albumin predicts severe outcomes in COVID-19 infection: a single-center retrospective case-control study. *J Clin Med Res.* 2021 May;13(5):258–67.
298. Anzo FM, Buan-Mayo M. Nutritional biomarkers as predictors of clinical outcomes between COVID-19 severity groups in a tertiary government hospital. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Feb;53:134–43.
299. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2152–8.
300. Zerbato V, Sanson G, De Luca M, Di Bella S, di Masi A, Caironi P, et al. The impact of serum albumin levels on COVID-19 mortality. *Infect Dis Rep.* 2022 Apr 20;14(3):278–86.
301. Tojo K, Sugawara Y, Oi Y, Ogawa F, Higurashi T, Yoshimura Y, et al. The U-shaped association of serum iron level with disease severity in adult hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Jun 28;11(1):13431.
302. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum iron level as a potential predictor of Coronavirus Disease 2019 severity and mortality: a retrospective study. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jun 21;7(7):ofaa250.
303. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is associated with increased hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. *Hemasphere.* 2020 Nov 10;4(6):e492.

304. Kurt C, Altunçekiç Yildirim A. Contribution of erythrocyte sedimentation rate to predict disease severity and outcome in COVID-19 patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022 Aug 11;2022:6510952.
305. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):769–77.
306. Kaya T, Nalbant A, Kılıçcıoğlu GK, Çayır KT, Yaylacı S, Varım C. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021 Nov 19;67(9):1305–10.
307. Hu Y, Zhan C, Chen C, Ai T, Xia L. Chest CT findings related to mortality of patients with COVID-19: a retrospective case-series study. *PLoS One*. 2020 Aug 25;15(8):e0237302.
308. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jan;35(1):e23604.
309. Niu J, Sareli C, Mayer D, Visbal A, Sareli A. Lymphopenia as a predictor for adverse clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a single center retrospective study of 4485 cases. *J Clin Med*. 2022 Jan 28;11(3):700.
310. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A. Lymphopenia: a useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality. *Pak J Med Sci*. 2021 Oct 6;37(7):1984–8.
311. Liu X, Shi S, Xiao J, Wang H, Chen L, Li J, et al. Prediction of the severity of the Coronavirus Disease and its adverse clinical outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2020 Nov 24;73(6):404–10.
312. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1400–5.
313. Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, Hamel H, Boudahdir A, Bouamra A, et al. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Dec 1;80(8):611–8.
314. Asghar MS, Khan NA, Haider Kazmi SJ, Ahmed A, Hassan M, Jawed R, et al. Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):514–20.
315. Ayalew G, Mulugeta B, Haimanot Y, Adane T, Bayleyegn B, Abere A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio can predict the severity in COVID-19 patients from Ethiopia: a retrospective study. *Int J Gen Med*. 2022 Oct 7;15:7701–8.
316. Lee Y, Yi HS, Kim HR, Joung KH, Kang YE, Lee JH, et al. The eosinophil count tends to be negatively associated with levels of serum glucose in patients with adrenal Cushing syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Sep;32(3):353–9.
317. Ferchichi M, Khalfallah I, Louhaichi S, Boubaker N, Ammar J, Hamdi B, et al. Eosinophils and COVID-19 prognosis. *Eur Respir J*. 2021 Sep 5;58(Suppl 65):PA3621.
318. Eijmael M, Janssens N, le Cessie S, van Dooren Y, Koster T, Karim F. Coronavirus Disease 2019 and peripheral blood eosinophil counts: a retrospective study. *Infection*. 2021 Dec 1;49(6):1325–9.

319. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J.* 2021 Mar 1;14(3):100521.
320. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27.
321. Smęda M, Hosseinzadeh Maleki E, Pełesz A, Chłopicki S. Platelets in COVID-19 disease: friend, foe, or both? *Pharmacol Rep.* 2022 Dec;74(6):1182–97.
322. Yoshida Y, Chu S, Fox S, Zu Y, Lovre D, Denson JL, et al. Sex differences in determinants of COVID-19 severe outcomes – findings from the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *BMC Infect Dis.* 2022 Oct 12;22(1):784.
323. Polat E, Demir M. Platelet indices' usefulness in determining whether patients with COVID-19 should be treated as an outpatient or inpatient: a retrospective study. *Clin Lab [Internet].* 2021 Jul 1;67(07/2021). Available from: <http://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.201144>
324. Garg S, Singh VK, Sonkar SC, Kelkar H, Singh S, Garg S, et al. Pattern of serum protein capillary electrophoretogram in SARS- CoV-2 infection. *Clin Chim Acta.* 2022 Feb 15;527:11–6.
325. Antonucci F, Di Carlo D, Falcone M. Evaluation of a potential prognostic parameter for the inflammatory status in COVID-19 patients: the inflammatory protein ratio. *Electrophoresis.* 2022 Aug;43(15):1647–54.

Publikovani radovi iz teze:

1. Jegerović B, Milinković N, Sarić Matutinović M, Šipetić Grujičić S, Ignjatović S. Comparison of the ELISA method with the nephelometric method for determination of serum amyloid A in patients with COVID 19. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2022 Nov 30;83(1):60–3.
doi: 10.1080/00365513.2022.2150983
2. Jegerovic B, Nikolic A, Milinkovic N, Ignjatovic S, Sipetic Grujicic S. The utility of serum amyloid A and other acute-phase reactants determination in ambulatory COVID-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 2023 Mar 19;
doi: 10.5937/jomb0-42799 [Epub ahead of print]
3. Jegerović B, Šipetić Grujičić S. Significance of serum amyloid A for the course and outcome of SARS-CoV-2 infection. *Medicinski podmladak*. 2023 Mar 29;
doi: 10.5937/mp74-42841 [Ahead of print]

LISTA SKRAĆENICA

ACE2	– eng. <i>angiotensin-converting enzyme 2</i> (angiotenzin-konvertujući enzim 2)
AIDS	– eng. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> (sindrom stečene imunodeficijencije)
APĆ	– antigen-prezentujuće ćelije
APR	– eng. <i>acute-phase reactant</i> (reaktant akutne faze)
ARDS	– adultni respiratorni distress sindrom
AUC	– eng. <i>area under the curve</i>
BMI	– eng. <i>body mass index</i> (indeks telesne mase)
CD	– eng. <i>cluster of differentiation</i> (klaster diferencijacije)
CI	– eng. <i>confidence interval</i> (interval poverenja)
COVID-19	– eng. <i>Coronavirus Disease 2019</i> (koronavirusna bolest 2019)
CRP	– C-reaktivni protein
CT	– eng. <i>computerized tomography</i> (kompjuterizovana tomografija)
DIK	– diseminovana intravaskularna koagulacija
DNK	– deoksiribonukleinska kiselina
FiO ₂	– frakcija kiseonika u udahnutom vazduhu
G-CSF	– eng. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> (faktor stimulacije kolonija granulocita)
GM-CSF	– eng. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (faktor stimulacije kolonija granulocita-makrofaga)
HBI	– hronična bubrežna insuficijencija
HDL	– eng. <i>high-density lipoprotein</i> (lipoprotein velike gustine)
HIV	– eng. <i>human immunodeficiency virus</i> (virus humane imunodeficijencije)
HRP	– eng. <i>Horseradish peroxidase</i>
IBC	– inflamatorna bolest creva
ICTV	– eng. <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i> (Internacionalni komitet za taksonomiju virusa)
IFN	– interferon-gama
Ig	– imunoglobulin
IL-6	– interleukin-6
IQR	– eng. <i>interquartile range</i> (interkvartilni opseg)
M	– muški pol
MAP	– eng. <i>mean arterial pressure</i> (srednji arterijski pritisak)
mBS	– modifikovani Brixia skor
MERS-CoV-2	– eng. <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i> (srednje-istočni respiratorni sindrom koronavirus)
MHC	– eng. <i>major histocompatibility complex</i> (glavni kompleks tkivne kompatibilnosti)
MLRA	– multivarijantna logistička regresiona analiza
N	– apsolutni broj
NK-ćelije	– eng. <i>natural-killer cells</i> (ćelije prirodne ubice)

NSP	- eng. <i>non-structural protein</i> (nestrukturni protein)
OD	- eng. <i>optical density</i> (optička gustina)
OR	- eng. <i>odds ratio</i> (unakrsni odnos)
PaO ₂	- parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
PCR	- eng. <i>polymerase chain reaction</i> (lančana reakcija polimeraze)
PCT	- prokalcitonin
PEEP	- eng. <i>positive end-expiratory pressure</i> (pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma)
RA	- reumatodini artritis
RAF	- reaktant akutne faze
RNK	- ribonukleinska kiselina
ROC	- eng. <i>receiver operating characteristic</i>
RT-PCR	- eng. <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i> (reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze)
S.E.	- eng. <i>standard error</i> (standardna greška)
SAA	- serumski amiloid A
SARS-CoV	- eng. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i> (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus)
SARS-CoV-2	- eng. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2)
SD	- standardna devijacija
SE	- brzina sedimentacija eritrocita
S.E.	- eng. <i>standard error</i> (standardna greška)
SLE	- sistemski lupus eritematosus (lat. <i>lupus erythematosus systemicus</i>)
SpO ₂	- saturacija krvi kiseonikom merena perifernom pulsnom oksimetrijom
SZO	- Svetska Zdravstvena Organizacija
TfR	- transferin receptor
TGF	- eng. <i>transforming growth factor</i> (transformišući faktor rasta)
TLR	- eng. <i>Toll-like receptor</i> (Tolu-sličan receptor)
TMPRSS2	- eng. <i>transmembrane protease serine 2</i> (transmembranska serin proteza 2)
TNF	- eng. <i>tumor necrosis factor</i> (faktor nekroze tumora)
ULRA	- univarijantna logistička regresiona analiza
V	- Cramer-ov V koeficijent
VIF	- eng. <i>variance inflation factor</i> (faktor inflacije varijanse)
VLDL	- eng. <i>very low density lipoprotein</i> (lipoprotein veoma male gustine)
Ž	- ženski pol
τ _c	- Kendall-tau c koeficijent

BIOGRAFIJA AUTORA

Boris Jegorović, rođen je u Beogradu 6. maja 1987. godine od majke Slobodanke i oca Dragana. Osnovnu školu “Žikica Jovanović - Španac” u Beogradu je završio 2002. godine, a srednju medicinsku školu “Nadežda Petrović” završio je u Zemunu sa odličnim uspehom kao đak generacije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2006. godine, a završio 2012. godine sa prosekom 9,44. Specijalizaciju iz infektivnih bolesti upisao je 2017. godine, a specijalistički ispit iz infektivnih bolesti je položio 28. juna 2021. godine sa odličnim uspehom. U školskoj 2023/2024. godini je započeo subspecijalizaciju iz nefrologije. Doktorske akademske studije iz Epidemiologije je upisao 2013. godine.

Tokom osnovnih akademskih studija bio je demonstrator na predmetu Histologija tokom pet školskih godina. Kao istraživač-pipravnik je od 2012. do 2015. godine bio učesnik na projektu Ministarstva prosvete br. 175039 pod nazivom “Bakterije rezistentne na antibiotike u Srbiji: fenotipska i genotipska karakterizacija” pod rukovodstvom prof. dr Lazara Ranina. U periodu od juna 2015. do maja 2016. godine je radio kao lekar-konsultant u međunarodnoj organizaciji “Lekari bez granica” (*Médecins Sans Frontières*) tokom misije ove organizacije u Srbiji. Odmah po završetku studija, od 2012. godine je počeo da radi kao lekar-volonter u Klinici za infektivne i tropske bolesti “Prof. dr Kosta Todorović” Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije, a od 2015. godine je i stalno zaposlen u toj ustanovi. Od juna 2022. godine je zaposlen na Medicinskom fakultetu kao klinički asistent na Katedri za infektivne bolesti.

Govori engleski jezik.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Борис Јегоровић

Број индекса ЕП-13/13

Изјављујем

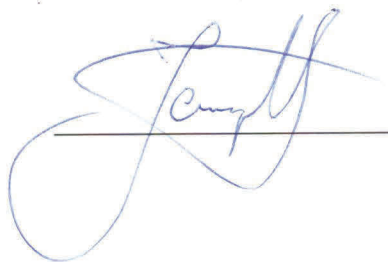
да је докторска дисертација под насловом

ПРОЦЕНА ЗНАЧАЈА СЕРУМСКОГ АМИЛОИДА А И ДРУГИХ РЕАКТАНАТА
АКУТНЕ ФАЗЕ КОД SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЈЕ НА ТЕЖИНУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ,
ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И СМРТНИ ИСХОД

- 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, 03.04.2023.



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Борис Јегоровић

Број индекса ЕП-13/13

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада ПРОЦЕНА ЗНАЧАЈА СЕРУМСКОГ АМИЛОИДА А И ДРУГИХ РЕАКТАНАТА АКУТНЕ ФАЗЕ КОД SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЈЕ НА ТЕЖИНУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ, ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И СМРТНИ ИСХОД

Ментор Проф. др Сандра Шипетић Грујичић

Проф. др Светлана Игњатовић

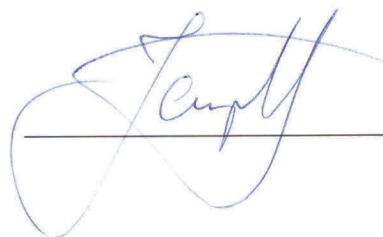
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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, 03.04.2023.



Изјава о коришћењу

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

ПРОЦЕНА ЗНАЧАЈА СЕРУМСКОГ АМИЛОИДА А И ДРУГИХ РЕАКТАНАТА АКУТНЕ ФАЗЕ КОД SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЈЕ НА ТЕЖИНУ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ, ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И СМРТНИ ИСХОД

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).

У Београду, 03.04.2023.

Потпис аутора

