

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Tijana D. Kosanović

ISPITIVANJE POVEZANOSTI POKAZATELJA  
OKSIDATIVNOG STRESA SA PROMENAMA  
NA MULTIDETEKTORSKOJ  
KOMPJUTERIZOVANOJ TOMOGRAFIJI  
TORAKSA KOD PACIJENATA SA COVID-19  
PNEUMONIJOM

doktorska disertacija

Beograd, 2023.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Tijana D. Kosanović

THE ASSOCIATION OF REDOX BIOMARKERS  
WITH CHEST MDCT FINDINGS IN PATIENTS  
WITH COVID-19 PNEUMONIA

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023.

---

**MENTOR 1:**

Prof. dr Dragan Sagić, redovni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu

**MENTOR 2:**

Doc. dr Vesna Ćorić, docent na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Prof.dr Tatjana Simić, redovni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu, dopisni član SANU, predsednik komisije;
2. Prof. dr Marija Plješa Ercegovac, redovni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu, član komisije;
3. Prof. Dr Dejan Kostić, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu, član komisije.

Datum odbrane:

---

*Postoje samo dva načina na koja možete da živite život.  
Jedan je kao da ništa nije čudesno.  
Drugi je kao da je sve čudesno.*

*Albert Ajnštajn*

---

## ZAHVALNICA

*Budućnost pripada onima koji veruju u lepotu svojih snova.*

*Eleonora Ruzvelt*

*Moja zahvalnost pripada:*

☞ *Prof. dr Draganu Sagiću*, mom mentoru, na pruženoj prilici i zajedničkoj saradnji, kao i na tome što je svojim neprocenjivim iskustvom i korisnim savetima doprineo kvalitetu ove teze;

☞ *Docentkinji dr Vesni Ćorić*, takođe mom mentoru, koja je od našeg prvog susreta verovala da ćemo stići ovde gde smo sada. Zahvaljujem joj se na nesebičnoj pomoći prilikom svakog koraka, kako onog prvog, nespretnog, dečijeg, tako i svih ostalih, sada već sasvim sigurnih i odvažnih, u izradi i pisanju ove doktorske disertacije. Zahvaljujem joj se na velikoj podršci i veri koja nije posustala nijednog trenutka;

☞ *Primarijusu dr Đorđu Laloševiću*, čija su energija i entuzijazam neobično zarazni. Zahvaljujem se na svim naizgled nemogućim misijama koje smo sasvim uspešno ostvarili. Zahvalna sam na ukazanom poverenju, bezrezervnoj podršci i podstreku, kao i ogromnoj pomoći koja je uvek stizala baš kada je bila potrebna;

☞ *Prof.dr Tatjani Simić*, na ukazanom poverenju i pruženoj prilici da na trenutak budem deo njenog tima, zakoračim u svet oksidativnog stresa i otkrijem deo čarolije koju on krije. Zahvaljujem se na ličnoj i stručnoj podršci, kao i korisnim savetima koje su značajno doprinele kvalitetu ove disertacije;

☞ *Prof. dr Mariji Plješi Ercegovac*, zahvaljujem na tome što je, kada su nam se putevi pukom slučajnošću, prvi put ukrstili, sve moje nedoumice predstavila kao mogućnosti i na tome što je i dalje tokom naših susreta održavala tu viziju;

☞ *Prof. dr Zoranu Bukumiriću*, zahvaljujem na ogromnoj pomoći oko statističke obrade podataka i na tome što je u svom vazda prepunom rasporedu uvek nalazio delić slobodnog vremena čime je značajno doprineo kvalitetu ove disertacije;

☞ *Prof. dr Vladimiru Đukiću*, zahvaljujem na ukazanom poverenju i podršci kako na izradi ove doktorske disertacije, tako i u svakodnevnom radu;

☞ Mojim prijateljima sa posla, koji su više od kolega, mojim radiološkim saborcima, *dr M. Jakovljević Stojanović, dr G.Lukić, dr M. Gačić, dr M. Stojanović, dr Đ. Radanović, dr J. Ilić, dr B. Begenišić, dr P. Adnađević, dr D. Mrdović Blagojević, dr S. Arsenović, dr N. Terzić, dr D. Simić, dr M. Lalošević, dr M. Ristić, dr J. Stevanović Đokić i dr D. Tasić*, koji su svakako doprineli i doprinose da bitke koje vodimo dobiju smisao. Zahvaljujem im se na velikoj podršci koju delimo svakodnevno i zbog koje je sve lakše;

☞ Posebno želim da se zahvalim našim mladim radiološkim naslednicima *dr M. Đorđević, dr L. Hajdarpašić, dr V. Dobrilović, dr J. Ćopić, dr D. Bošković, dr L. Nikolić, dr S. Radosavljević, dr K Vuković*, koji su mi pomagali kad god je trebalo i šta god je trebalo, a pre svega na prijateljskoj podršci koja mnogo znači;

---

ƒ Dragim i odličnim saradnicima, radiološkim tehničarima Službe za radiologiju KBC “Dr Dragiša Mišović – Dedinje”, koji su pružali veliku podršku i trud da svi snimci budu baš onakvi kakvi treba

ƒ Mojim biohemičarima koji su me bodrili i kada sam bila blizu odustajanja, mojoj *Ivi Blagojević Perović, Ana Mariji Mastilović, Aleksi Petković, Jovani Jovanović Milijić, Jeleni Marijanović*, načelnici *Zorici Marković*, kao i svim laboratorijskim tehničarima, zahvaljujući kojima su naši uzorci pripremljeni i brižno skladišteni spremno čekali trenutak da budu analizirani. Zahvaljujem se za sav trud i podršku, bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće;

ƒ Kolektivu KBC “Dr Dragiša Mišović – Dedinje” na pomoći oko organizacije prilikom sprovođenja studije, posebnu zahvalnost dugujem glavnim sestrama odeljenja koje su i pored svog ogromnog posla našle vreme da olakšaju život jednom entuzijastičnom istraživaču;

ƒ Svim učesnicima istraživanja, kao i članovima njihovih porodica, na saglasnosti da učestvuju u studiji, kao i na njihovoj saradnji.

*Posebnu zahvalnost dugujem:*

ƒ Najboljoj sestri, *Ivani, Ivici, Lani i Nađi*, na bezrezervnoj podršci, strogoj kritici, korisnim savetima i ogromnoj ljubavi tokom izrade ove disertacije;

ƒ Mojim roditeljima, *Anđeliji i Dragoljubu*, za svu ljubav, bezrezervnu podršku, razumevanje i ogromnu pomoć kako na životnom putu, tako i tokom izrade ove disertacije;

ƒ *Milici i Dobrivoju Kosanović*, na razumevanju i rečima podrške pri realizaciji ove disertacije

ƒ Mojim dečacima, velikim i malim, *Raletu, Aleksi i Filipu*, na ljubavi, razumevanju i beskrajnoj podršci, a pre svega na tome što svakom danu daruju smisao.

*Tijana Kosanović*

---

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

*Prof. dr Dragan Sagić – formalna analiza, pisanje – recenzija i uređivanje, supervizija*

*Doc. dr Vesna Ćorić – kreiranje koncepta teze, metodologija, sprovođenje istraživanja, pisanje – originalni nacrt*

*Prof. dr Tatjana Simić – kreiranje koncepta teze, supervizija, pisanje – recenzija i uređivanje*

*Prof. dr Marija Pljesa-Ercegovac – formalna analiza, pisanje – recenzija i uređivanja*

*Prof. dr Ana Savic Radojevic – formalna analiza, pisanje – originalni nacrt*

*Prof. dr Vladimir Đukić - supervizija, pisanje – recenzija i uređivanje*

*Doc. dr Zoran Bukumirić – formalna analiza, obrada podataka*

*dr Miodrag Lalošević - sprovođenje istraživanja, prikupljanje podataka, analiza CT nalaza*

*dr Marjana Đorđević - sprovođenje istraživanja, prikupljanje podataka, analiza CT nalaza*

---

# ISPITIVANJE POVEZANOSTI POKAZATELJA OKSIDATIVNOG STRESA SA PROMENAMA NA MULTIDETEKTORSKOJ KOMPJUTERIZOVANOJ TOMOGRAFIJI TORAKSA KOD PACIJENATA SA COVID-19 PNEUMONIJOM

## SAŽETAK

**Uvod:** Zbog udruženosti citokinske oluje sa olujom slobodnih radikala, može se pretpostaviti da u akutnom toku bolesti kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, pokazatelji oksidativnog stresa mogu korelirati sa markerima inflamacije i biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa, kao i sa promenama na multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji (MDCT) toraksa.

**Materijal i metode:** U ovu prospektivnu studiju je bilo uključeno 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, lečenih u periodu jul-oktobar 2020. godine, koji su praćeni u tri vremenske tačke: na dan prijema, 7. i 14. dana od prijema. U plazmi pacijenata su određeni sadržaj malondialdehida (MDA), uznapredovalih produkata oksidacije proteina (AOPP), kao i pokazatelja oksidativnog oštećenja DNK molekula (8-OHdG), odgovarajućim metodama. Podaci o markerima inflamacije i markerima oštećenja organa su dobijeni iz rutinske laboratorijske prakse. Radiološka evaluacija pacijenata izvršena je MDCT-om toraksa uz određivanje CT skora.

**Rezultati:** Uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih parametara inflamacije, biohemijskih markera oštećenja organa i inflamatornih promena u plućnom parenhimu, kao i njihova korelacija kroz tačke praćenja. Pokazatelji oksidativnog oštećenja makromolekula su pokazali povezanost sa promenama na MDCT toraksa kod ispitivanih pacijenata i time ukazali na razlike između hospitalizovanih, u odnosu na ambulantno lečene pacijente.

**Zaključci:** Praćenje promena navedenih markera oksidativnog oštećenja proteina, lipida i DNK kao i njihova korelacija sa laboratorijskim parametrima inflamacije, biohemijskim markerima oštećenja organa, kao i sa promenama na MDCT toraksa tokom vremena, mogli bi da ukažu na predikciju ishoda COVID-19 pneumonije.

**Ključne reči:** COVID-19, oksidativni stres, MDCT toraksa, MDA, AOPP, 8-OHdG

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Biologija tumora i oksidativna oboljenja

**UDK broj:** \_\_\_\_\_

---

# THE ASSOCIATION OF REDOX BIOMARKERS WITH CHEST MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA

## ABSTRACT

**Background:** Due to the association of a cytokine storm with a free radical storm, it might be postulated that during the acute phase of COVID-19 pneumonia, the redox biomarkers might correlate with inflammatory and multiorgan impairment biomarkers, as well as multidetector computed tomography (MDCT) findings.

**Materials and Methods:** This prospective study included 58 patients with COVID-19 pneumonia treated between July-October 2020. These patients were assessed on the day of admission, on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after the admission. The content of malondialdehyde (MDA), advanced oxidation products (AOPP), as well as the marker of DNA oxidative damage (8-OHdG) were determined in the patients' plasma, by appropriate methods. In addition, data inflammatory and multiorgan impairment biomarkers were procured from routine laboratory practice. Radiological evaluation of patients with COVID-19 pneumonia was performed using chest MDCT, along with the CT severity score determination.

**Results:** Significant changes were observed in the dynamics of all assessed inflammatory, multiorgan impairment biomarkers and inflammatory changes in the lung parenchyma, as well as their correlation throughout the seven-day intervals. Redox biomarkers were associated with MDCT changes in patients with COVID-19 pneumonia and thus indicated the differences between hospitalized and outpatients.

**Conclusions:** Changes in the redox biomarkers indicating the oxidative damage of proteins, lipids and DNA and their correlation with inflammatory, multiorgan impairment biomarkers and CT pulmonary patterns during the course of acute phase of COVID-19 might predict the outcome for patients with COVID-19 pneumonia.

**Keywords:** COVID-19, oxidative stress, Chest CT, MDA, AOPP, 8-OHdG

**Scientific Field:** Medicine

**Scientific Discipline:** Tumor biology and oxidative diseases

**UDK number:** \_\_\_\_\_

---

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologija <i>Coronaviridae</i> infekcije	1
1.2	Karakteristike SARS-CoV-2 virusa	2
1.3	Sojevi SARS-CoV-2 virusa	2
1.4	Putevi transmisije SARS-CoV-2	3
1.5	Patogeneza COVID-19	4
1.6	Inkubacioni period COVID-19	6
1.7	Dijagnoza COVID-19	6
1.7.1	Klinička slika COVID-19	6
1.7.2	Molekularna laboratorijska dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije	8
1.7.3	Laboratorijske analize u COVID-19	10
1.7.4	Radiološka dijagnostika COVID-19	11
1.8	Terapija	18
1.9	Imunski odgovor u SARS-CoV-2 infekciji	19
1.9.1	Urođeni imunski odgovor	19
1.9.2	Stečeni imunski odgovor	20
1.9.3	Citokinska oluja	21
1.10	Uloga oksidativnog stresa u SARS-CoV-2 infekciji	22
1.10.1	Oksidativno oštećenje lipida	26
1.10.2	Oksidativno oštećenje DNK	27
1.10.3	Oksidativno oštećenje proteina	28
1.11	Značaj oksidativnog stresa u progresiji COVID-19 i njegova povezanost sa promenama na MDCT	28
<b>2</b>	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>MATERIJAL I METODE</b>	<b>31</b>
3.1	Dizajn studije	31
3.2	Selekcija ispitanika	31
3.3	Pravni i tehnički preduslovi	32
3.4	Materijal	32
3.4.1	Krv	32
3.5	Metode	32
3.5.1	Određivanje markera inflamacije	32

---

3.5.2	Određivanje biohemijskih markera oštećenja organa .....	33
3.5.3	Određivanje nivoa malondialdehida u plazmi enzimskim imunoesejom (ELISA) 33	
3.5.4	Određivanje nivoa uznapredovalih oksidativnih produkata proteina u plazmi kolorimetrijskom metodom .....	34
3.5.5	Određivanje nivoa 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina u plazmi enzimskim imunoesejom (ELISA) .....	34
3.5.6	Radiografska evaluacija pacijenata sa dijagnozom COVID-19 pneumonije ....	34
3.6	Statistička analiza .....	35
<b>4</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>36</b>
4.1	Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa COVID-19 pneumonijom .....	36
4.2	Primenjena terapija kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom .....	37
4.3	Pregled laboratorijskih parametara inflamacije.....	37
4.4	Pregled biohemijskih markera oštećenja organa .....	40
4.5	Pregled laboratorijskih markera oksidativnog oštećenja makromolekula .....	42
4.6	Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa laboratorijskim parametrima inflamacije .....	47
4.7	Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa .....	49
4.8	Pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti kao prediktora težine COVID-19 pneumonije .....	50
4.9	Pregled promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa.....	51
4.10	Povezanost laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa .....	54
4.11	Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula i promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa.....	56
4.12	Međusobna povezanost ispitivanih laboratorijskih parametara .....	58
<b>5</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>76</b>

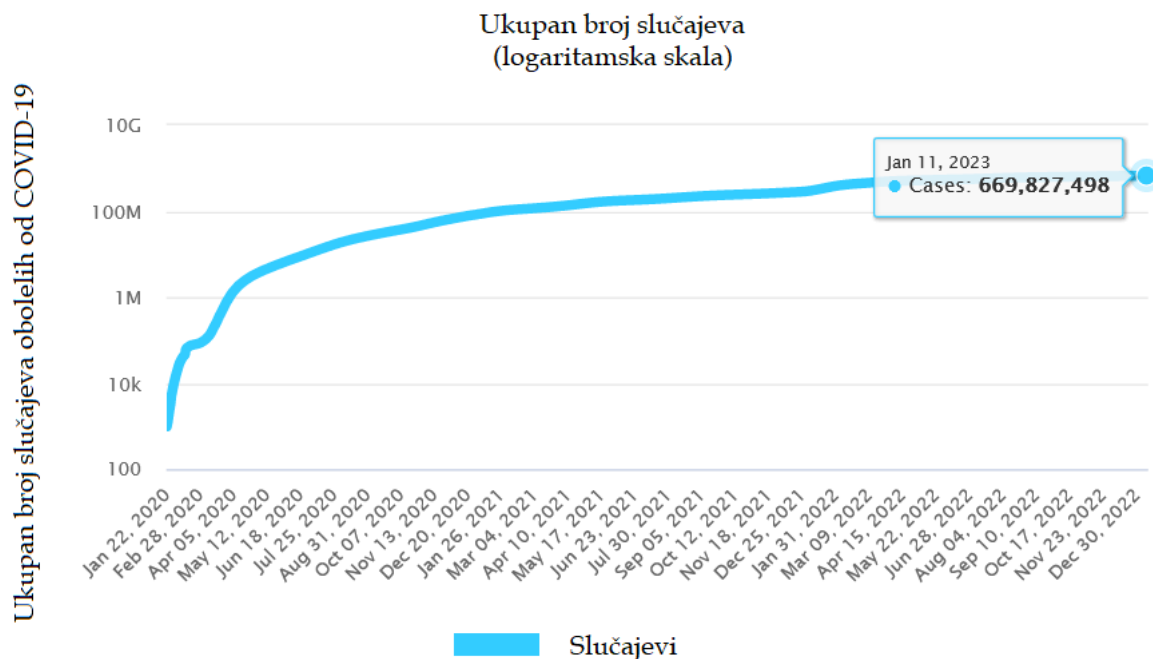
# 1 UVOD

## 1.1 Epidemiologija *Coronaviridae* infekcije

Koronavirusi (*Coronaviridae*) predstavljaju raznoliku grupu virusa i česti su izazivači bolesti kod ljudi i životinja, kod kojih mogu izazvati u širokom spektru od blagih do težih oblika bolesti. Vremenom su se izdvojila dva veoma kontagiozna virusa porekla zoonoza, Koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma (*engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV*) i Koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (*engl. Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV*) koji su izazivali teške, često i fatalne infekcije respiratornih puteva, čime su postali ozbiljan problem u pogledu javnog zdravlja (2). U decembru 2019. godine primećen je značajan porast slučajeva pneumonije u gradu Vuhan u provinciji Hubei u Kini (3). U tom trenutku uzrok bolesti je bio nejasan, virus koji je detektovan razlikovao se od virusa koji su do tada bili poznati u stručnoj literaturi. Ovaj novoizolovani virus prvobitno je nazvan 2019-nCoV, a sada je uveliko poznat kao Koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (*engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV 2*). COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), bolest izazvana navedenim virusom, je ubrzo nakon toga, samo dva meseca kasnije, u martu 2020. godine proglašena epidemijom od strane Svetske zdravstvene organizacije (*engl. World Health Organisation, WHO*) (4).

Prema dosadašnjim podacima zaključno sa 11. januarom 2023. godine registrovano je 669.827.498 obolelih od COVID-19 i 6.718.653 smrtnih slučajeva (Slika 1.)(5).

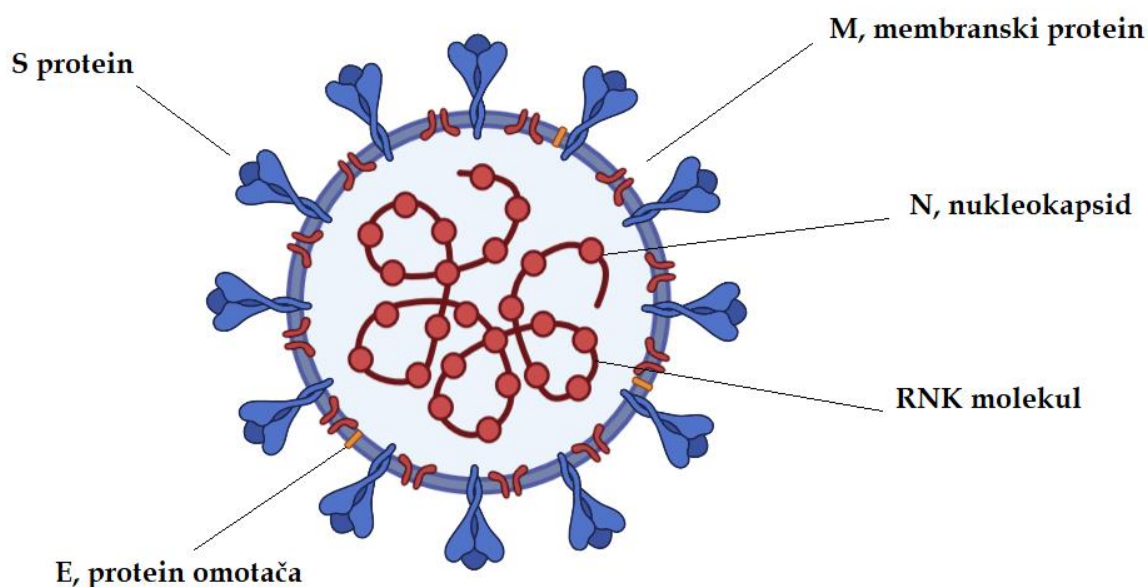
U Republici Srbiji je prvi slučaj COVID-19 registrovan 6. marta 2020. godine, a do 11. januara 2023. godine je registrovano ukupno 2.456.293 obolelih, od kojih 17.577 sa fatalnim ishodom (6).



**Slika 1.** Grafički prikaz broja slučajeva obolelih od COVID-19 u svetu; Prilagođeno po [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info), sa dozvolom izdavača (4)

## 1.2 Karakteristike SARS-CoV-2 virusa

Koronavirusi pripadaju porodici *Coronaviridae*, koju čine virusi koji poseduju jednolančanu RNK. Sam naziv potiče od njihovog specifičnog izgleda kada se posmatraju pod mikroskopom, gde se uočava protruzija proteina u obliku šiljaka koji podsećaju na krunu (7,8). Novi koronavirus, SARS-Cov-2, sedmi je član porodice koronavirusa. Ovi virusi sadrže najveći genom od svih do sada poznatih RNK virusa i on je veličine oko 27-32 kb (9). Koronavirus sadrži četiri glavne vrste strukturnih proteina, pomenute šiljke koje čini S-protein, proteine membrane-M (*engl. membrane*), omotača-E (*engl. envelope*) i nukleokapsida-N (*engl. nucleocapside*), koji se nalazi unutar viriona udružen sa RNK molekulom (Slika 2.) (10). Protein S je jedan od najbolje proučenih proteina koronavirusa jer sadrži receptor vezujući domen (*engl. receptor binding domain, RBD*) odgovoran za interakciju sa receptorskim proteinima domaćina, a takođe sadrži epitope koji prepoznaju T i B ćelije, koje zatim indukuju stvaranje neutrališućih antitela (11).

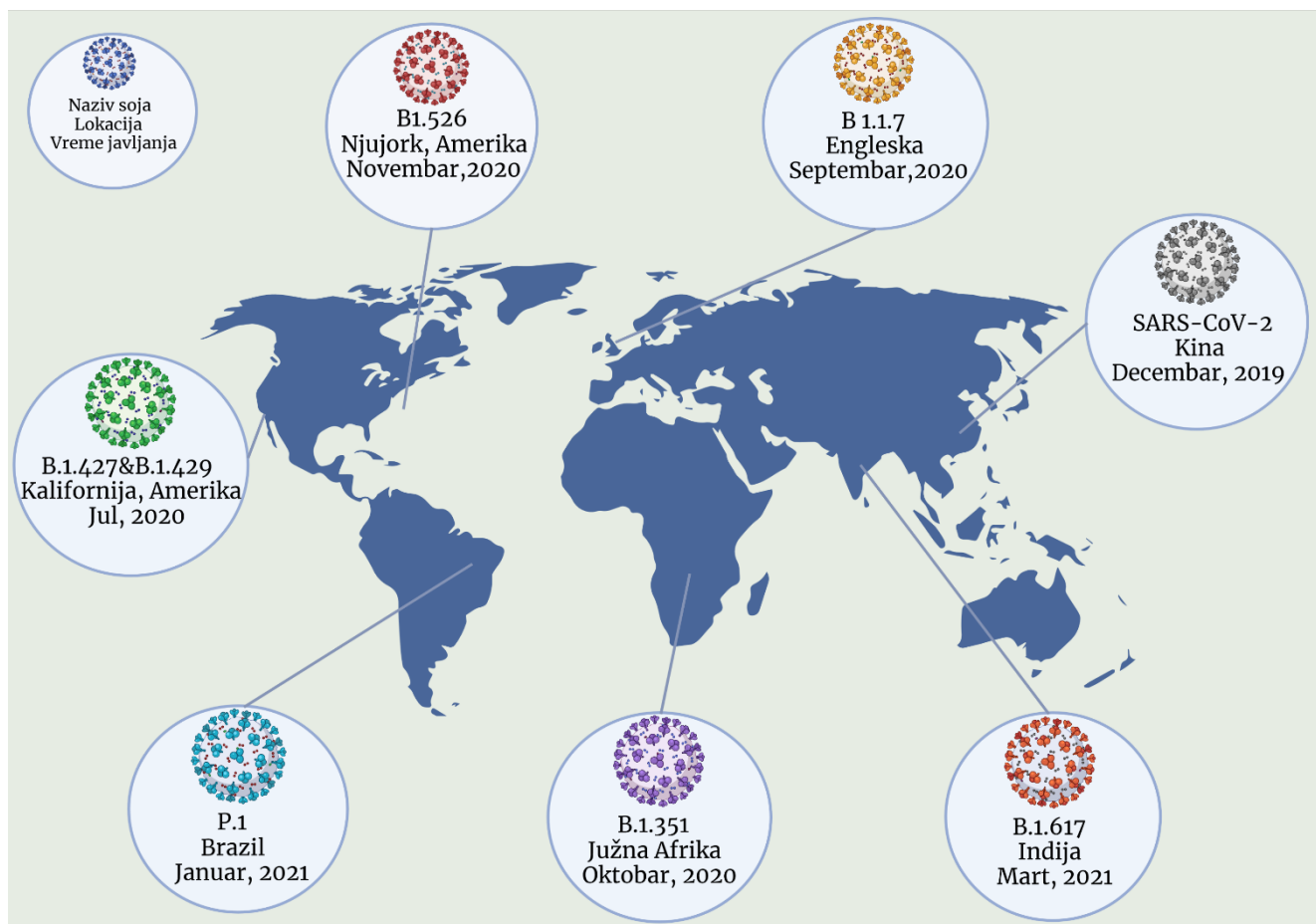


**Slika 2.** Strukturni prikaz SARS-CoV-2 virusa; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

## 1.3 Sojevi SARS-CoV-2 virusa

SARS-CoV-2 virus, kao i svi virusi, neprestano mutira, stvarajući na taj način nove sojeve od kojih određeni mogu biti veoma kontagiozni i samim tim predstavljati nove pretnje po javno zdravlje. Virus koji se primarno pojavio, odnosno soj virusa pre razvoja mutacija, sada je poznat kao soj "divljeg tipa" (*engl. wild type*) (12). Prvobitno su sve varijante ovog virusa zvanično dobile naučne oznake, ali su se u široj javnosti i putem medija širili nazivi koji se lako pamte. Stoga je WHO u maju 2021. godine preimenovala prvobitne stručne nazive koristeći obeležja grčkog alfabeta (alfa, beta, gama). Formalne naučne oznake ostaju i dalje u upotrebi za virusologe, epidemiologe, kao i naučnike koji se bave izučavanjem ovog virusa (12,13). Sojeve virusa koji mogu predstavljati opasnost po

javno zdravlje, WHO je označila kao zabrinjavajuće varijante (*engl. variants of concern, VOC*). Trenutno se u ovoj grupi nalazi soj omicron (B.1.1.529), koji se u većini zemalja sveta pojavio u novembru 2021. godine (14,15). Pre navedenog soja u ovoj grupi se nalazio soj alfa (B.1.1.7 – pojavio se u Velikoj Britaniji u septembru 2020. godine), beta (B1.351 – pojavio se u Africi u maju 2020. godine), gama (P.1 – pojavio se u Brazilu u novembru 2020. godine) i delta (B.1.617.2 – pojavio se u Indiji u oktobru 2020. godine) (Slika 3.) (15–17).

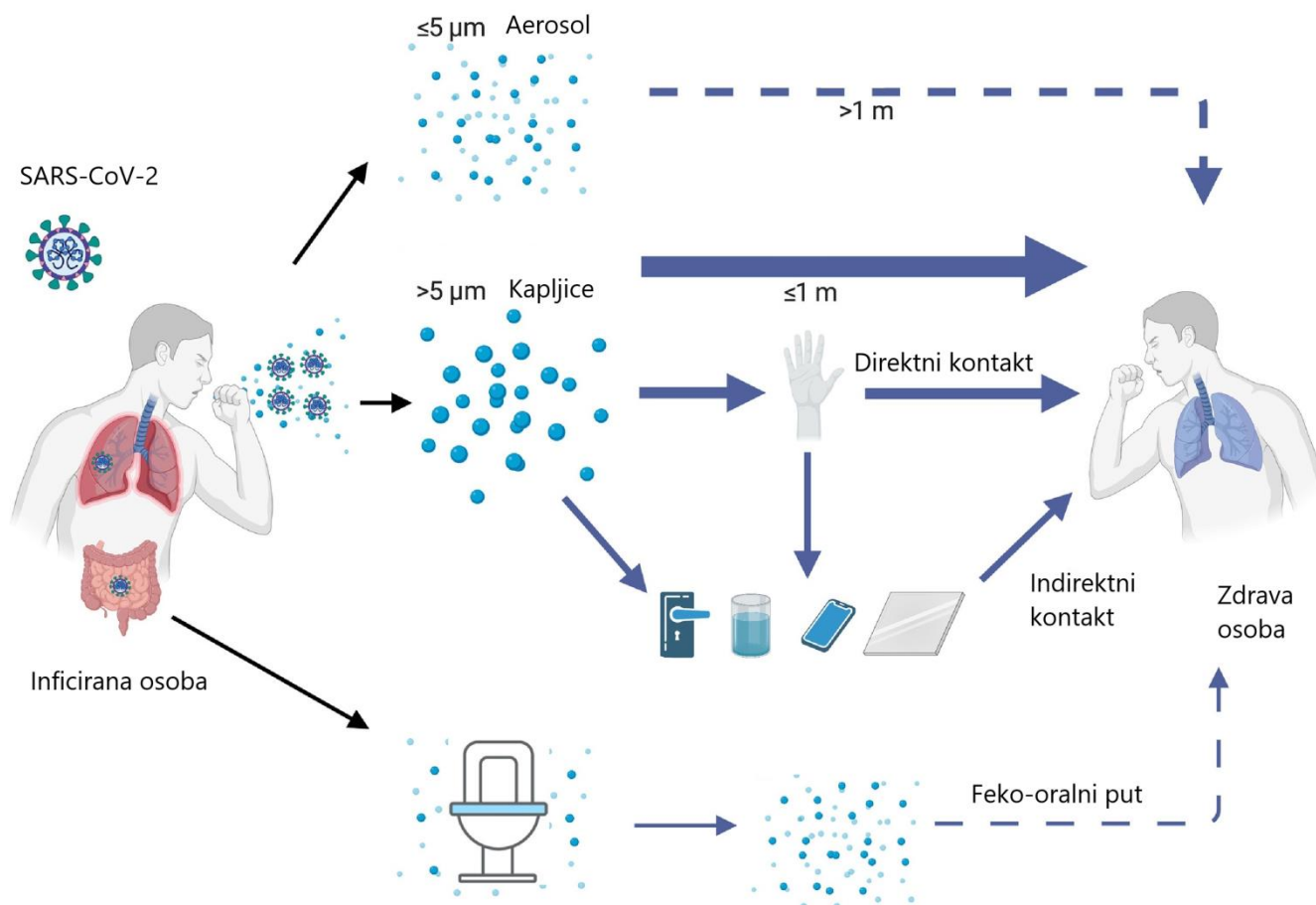


**Slika 3.** Sojevi SARS-CoV-2 virusa, lokacija i vreme njihovog javljanja; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po <https://bpsbioscience.com/sars-cov-2-variants>

#### 1.4 Putevi transmisije SARS-CoV-2

Do prenošenja SARS-CoV-2 može doći direktnim ili indirektnim kontaktom sa zaraženim osobama, preko njihovih izlučevina kao što su saliva, sekret iz gornjih ili donjih disajnih puteva, koji se širi kada inficirana osoba kašlje, kija ili razgovara. Kada su u pitanju respiratorne kapljice veće od 5-10  $\mu\text{m}$ , to se smatra kapljičnim putem prenošenja, a ako su respiratorne kapljice manje od 5  $\mu\text{m}$ , to se odnosi na prenošenje putem aerosola. Dodirivanje površina ili predmeta kontaminiranih virusom, a nakon toga dodirivanje usta, nosa ili očiju, takođe može predstavljati put širenja infekcije (Slika 4.) (18). Iako su glavni izvor infekcije pacijenti sa simptomima, ključnu ulogu u procesu prenosa mogu imati i asimptomatski pacijenti (19). Novi koronavirus je detektovan u fecesu zaraženih pacijenata, što ukazuje da virus može postojati i replicirati se u digestivnom traktu. Ovim je pokazana mogućnost feko-oralne transmisije, pri čemu nije potvrđeno da konzumiranje

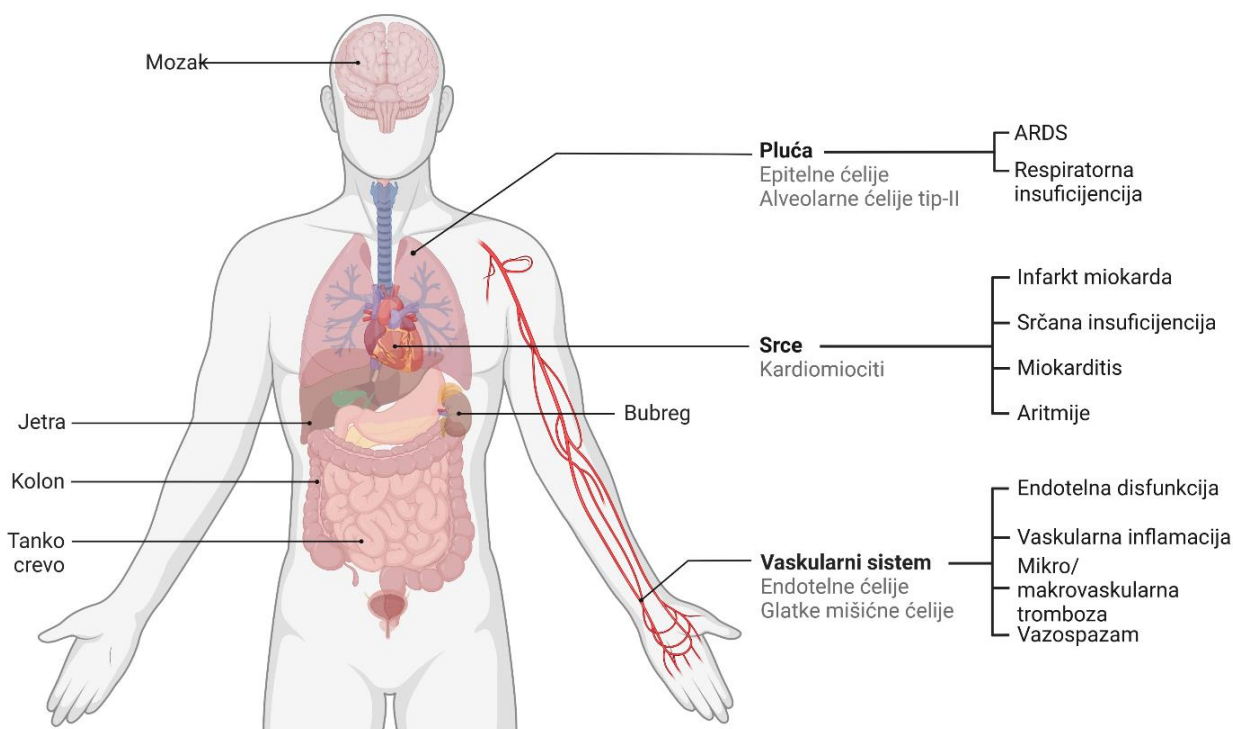
hrane koja je kontaminirana virusima može da dovede do infekcije (20). Studije ukazuju da je potvrđen vertikalni put transmisije sa majke na dete, ali da je stopa javljanja ovog puta prenosa niska. Postoje podaci koji ukazuju da je težina COVID-19 infekcije kod majke direktno proporcionalna sa stepenom transmisije na dete (21,22).



**Slika 4.** Putevi transmisije SARS-CoV-2 virusa; Prilagođeno po *Harrison i saradnici* (23), sa dozvolom izdavača

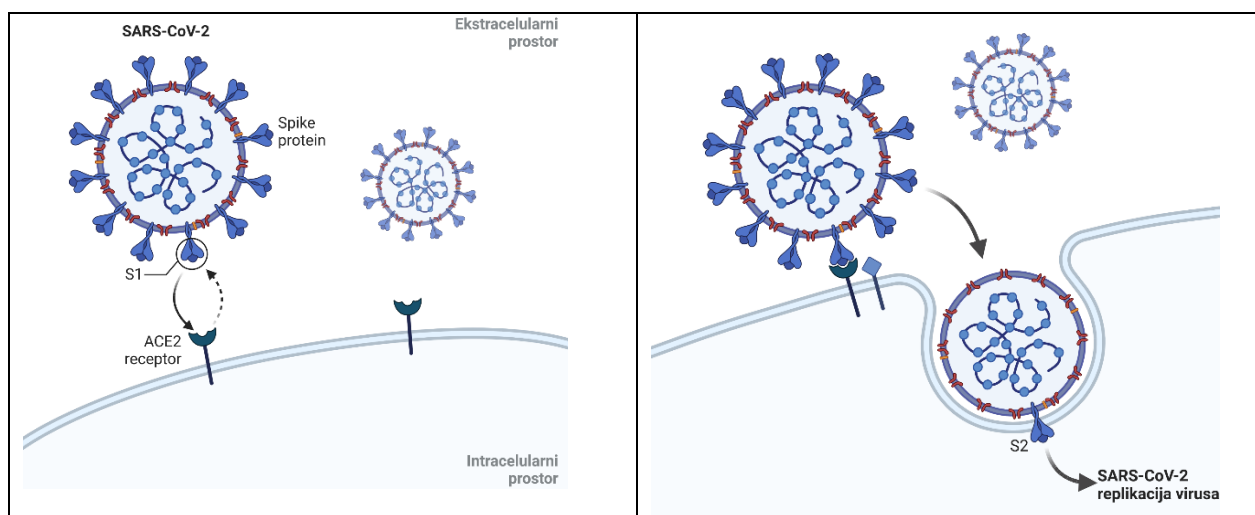
## 1.5 Patogeneza COVID-19

Glavni receptor za SARS-CoV-2, koji se nalazi na membrani ciljnih ćelija domaćina je angiotenzin konvertujući enzim 2 (*engl. angiotensin 2 converting enzyme, ACE2*), za koji se virus vezuje preko svog RBD uz pomoć enzima iz grupe proteaza (24,25). Kada virus dospe u bronhiole i alveolarni prostor pojedinca, glavne mete mu postaju ćelije bronhijalnog epitela i pneumociti tip-2. Ne treba zaboraviti da se ACE2 nalazi i u mnogim drugim ćelijama uključujući enterocite, ćelije proksimalnih tubula bubrega, endotelne ćelije arterija i vena kao i druge ćelije. Vezivanje SARS-CoV-2 za endotelne ćelije može dovesti do sistemskog vaskulitisa, diseminovane intravaskularne koagulopatije i tromboembolije, dok vezivanje za epitelne ćelije može dovesti do pojačane sekrecije i dijareje (Slika 5.) (24,26).



**Slika 5.** Distribucija receptora za ACE2 i komplikacije infekcije SARS-CoV-2 virusom, Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

Virus otpočinje proces replikacije nakon što uđe u ćelije domaćina, a pre nego što ga mehanizmi imunog sistema prepoznaju i spreče u tome (Slika 6.). Oslobođanje velikog broja viriona dovodi do infekcije susednih ciljnih ćelija, kao i viremije, što rezultuje sistemskom infekcijom zbog prethodno pomenute rasprostranjenosti ACE2 (24,25).



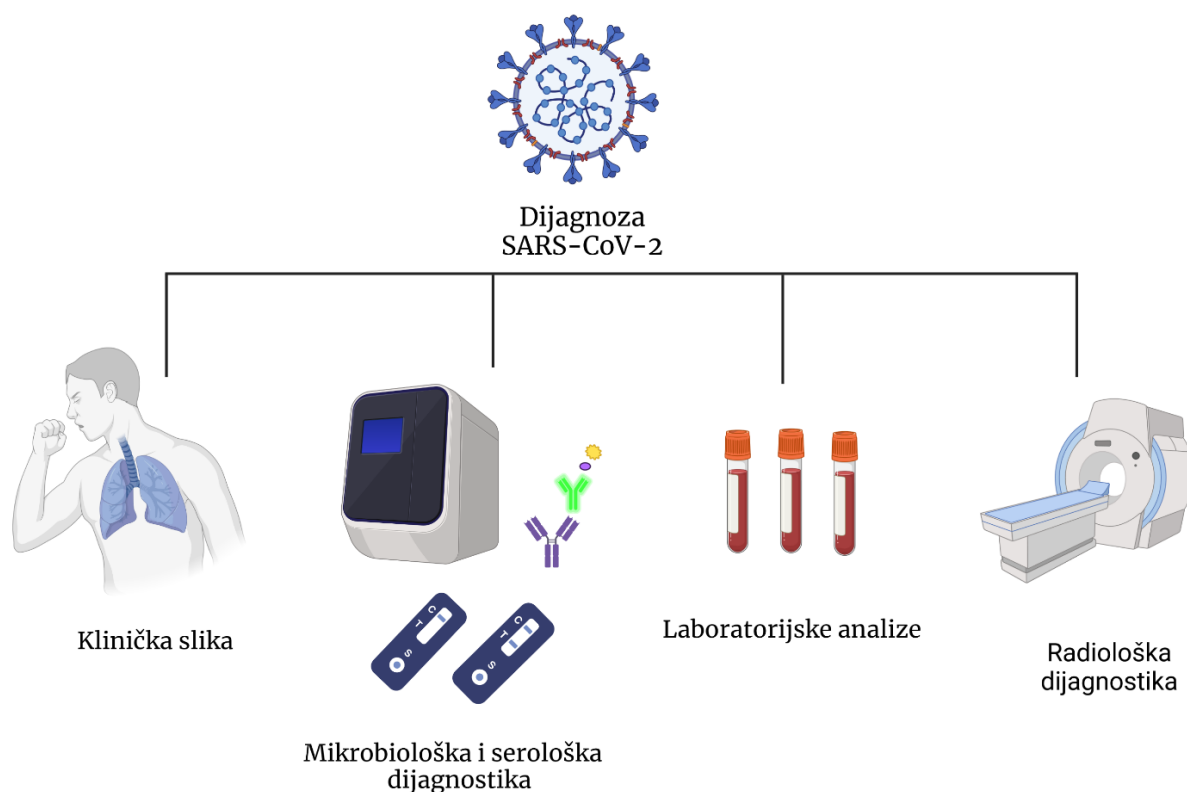
**Slika 6.** Vezivanje virusa SARS-CoV-2 za receptor i njegov ulazak u ćeliju; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

## 1.6 Inkubacioni period COVID-19 infekcije

Procenjeni srednji period inkubacije COVID-19 infekcije je oko 4,6 dana, pri čemu se pojava bolesti u 95% slučajeva javlja u periodu od 10 dana od kontakta (27,28). Do hospitalizacije u proseku dolazi u intervalu od drugog do osmog dana od pojave simptoma. Srednje vreme od pojave simptoma do potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom je oko 11 dana (29,30).

## 1.7 Dijagnoza COVID-19 infekcije

Kod pacijenata kod kojih se postavi sumnja na postojanje SARS-CoV-2 infekcije, dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, mikrobiološke i serološke dijagnostike, laboratorijskih analiza i radiološke dijagnostike (Slika 7.). Od značaja su i epidemiološki podaci o mogućim kontaktima sa osobama koje su obolele od SARS-CoV-2 infekcije.

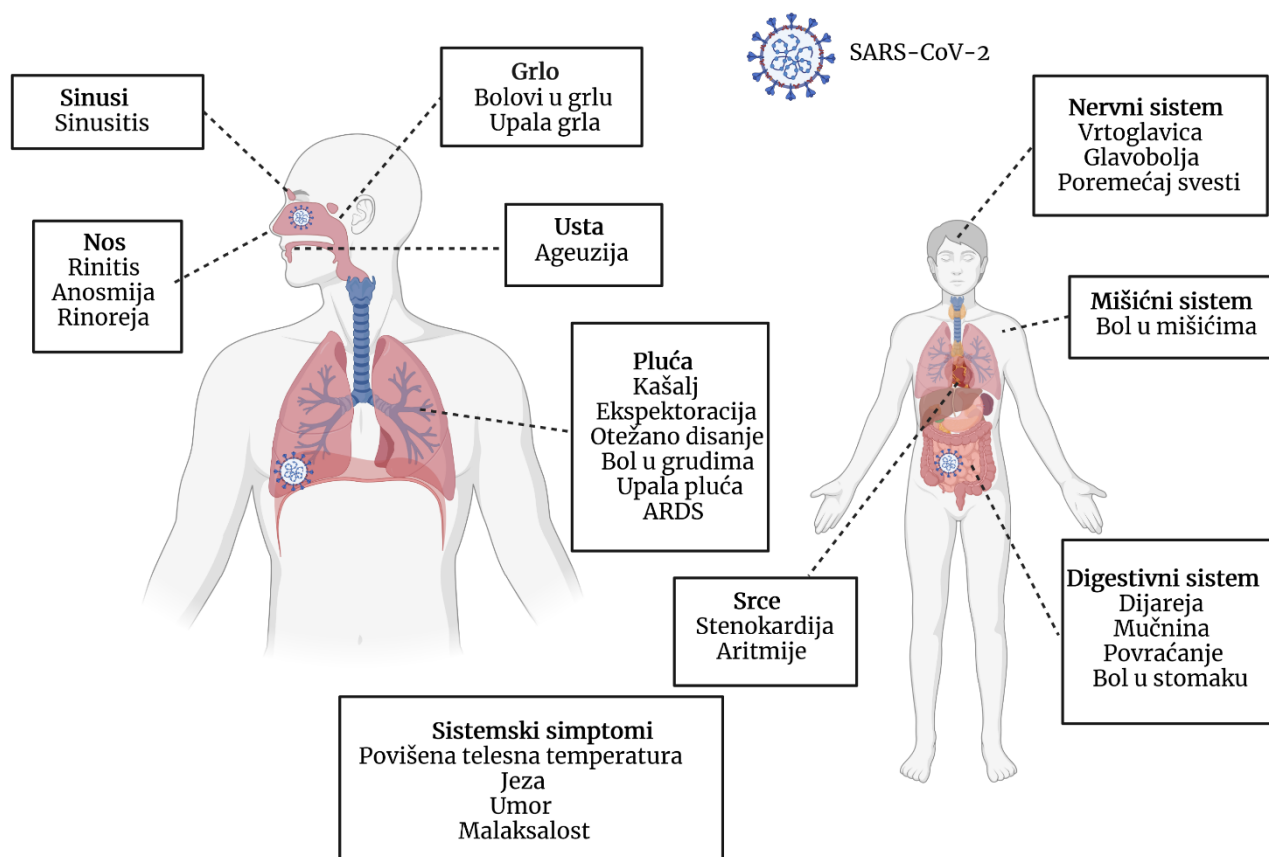


**Slika 7.** Načini utvrđivanja postojanja SARS -CoV-2 infekcije u humanoju populaciji; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po *da Silva i sar* (31), sa dozvolom izdavača

### 1.7.1 Klinička slika COVID-19 infekcije

Simptomi COVID-19 infekcije su nespecifični, pa klinička prezentacija bolesti može da varira od asimptomatske do teške upale pluća i fatalnog ishoda. Glavne kliničke manifestacije su povišena telesna temperatura, kašalj, kratak dah, umor, glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima (32). Osim navedenih, simptomi koji se često javljaju su nazalna

kongestija, curenje iz nosa, bolovi u grlu, gubitak čula mirisa i ukusa. Kod nekih pacijenata su registrovani simptomi oboljenja digestivnog trakta kao što su mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, prolivaste stolice. Kod pacijenata sa hipoksijom opisivana je pojava konfuznog stanja (Slika 8.)(32–34).

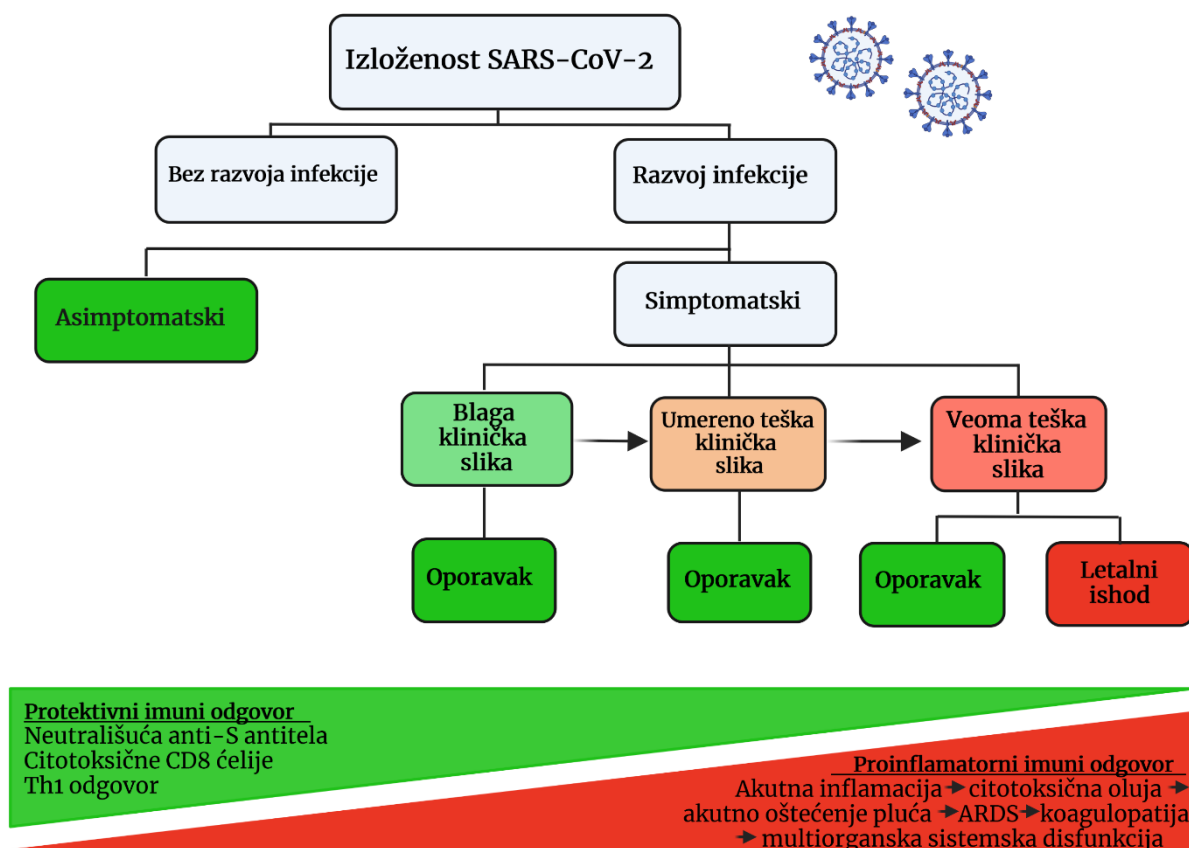


**Slika 8.** Kliničke manifestacije osoba obolelih od COVID-19; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po *Harrison i saradnici* (23), sa dozvolom izdavača

### 1.7.1.1 Oblici bolesti COVID-19

Kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom moguć je spektar scenarija kliničkih manifestacija od blage, umerene do teške i veoma progresivne forme bolesti koja kulminira fatalnim ishodom (Slika 9.).

Prema Nacionalnom protokolu Republike Srbije za lečenje COVID-19, klinički oblici ove bolesti mogu biti u vidu asimptomatskog oblika, blage kliničke slike, umereno teške i veoma teške kliničke slike. Blaga klinička slika obuhvata bolesnike sa blagim kliničkim simptomima, bez potrebe za kiseoničnom potporom, bez komorbiditeta i bez radiografski verifikovane pneumonije. Umereno tešku kliničku sliku karakteriše hipoksija sa potrebom za oksigenom terapijom, febrilnost, promene na radiografiji pluća ili specifične promene u plućnom parenhimu viđene na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša uz pogoršanje opšteg stanja kao i porast laboratorijskih parametara inflamacije. Veoma teška klinička slika se odnosi na citokinsku oluju uz početak ili razvoj akutnog respiratornog distres sindroma (*engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS*)(35).



**Slika 9.** Klinički oblici bolesti pacijenta sa COVID-19; ARDS - acute respiratory distress syndrome. Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po Garcia (36), sa dozvolom izdavača

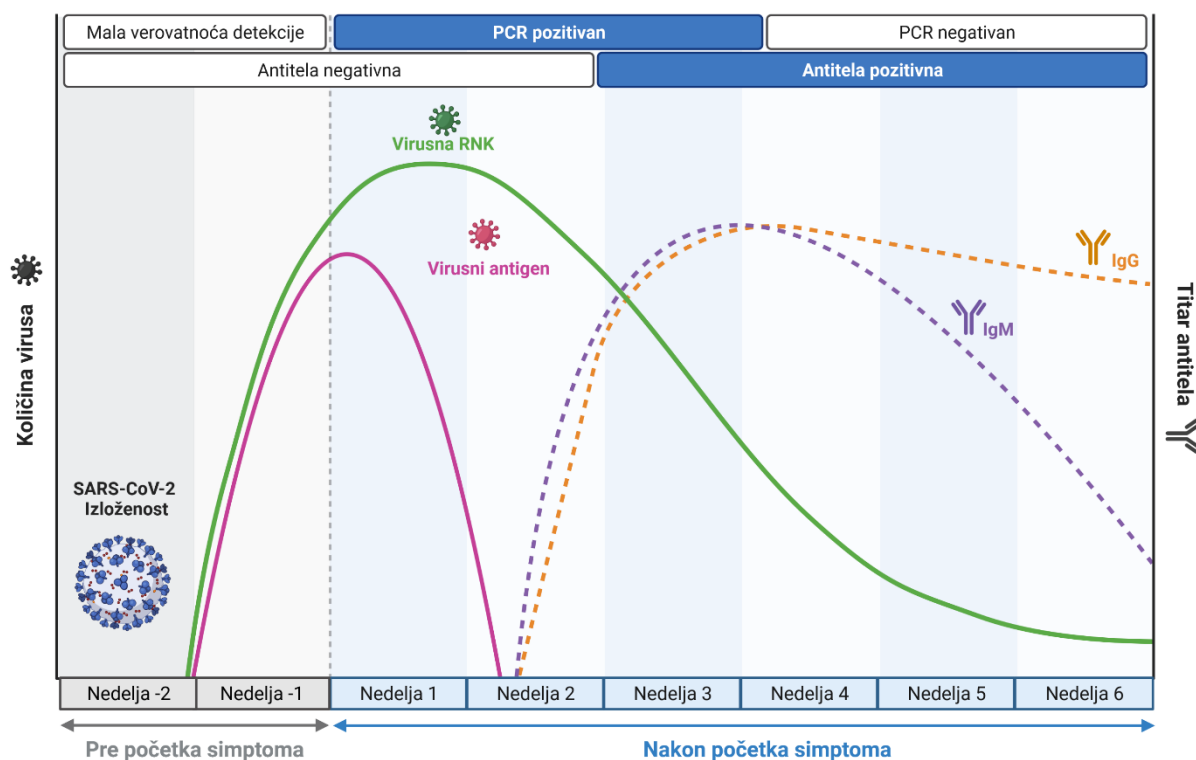
### 1.7.1.2 Komplikacije bolesti COVID-19

Komplikacije COVID-19 infekcije se prema dosadašnjim studijama javljaju sa različitim učestalošću i češće se javljaju kod pacijenata sa komorbiditetima i kod onih koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege (37). Komplikacije koje se najčešće javljaju su sepsa, respiratorna insuficijencija, srčana insuficijencija i akutna bubrežna insuficijencija. Ostale komplikacije koje se mogu javiti su koagulopatije, uglavnom u vidu hiperkoagulabilnosti, akutne venske tromboembolije i plućne embolije, ali i srčani događaji poput razvoja akutnog koronarnog sindroma ili pogoršanja postojeće kongestivne srčane insuficijencije, aritmija i srčanog zastoja (30,38–41).

### 1.7.2 Molekularna laboratorijska dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije

Tok COVID-19 bolesti se sastoji od akutne faze bolesti koja može da sledi asimptomatski scenario ili da varira do teških oblika bolesti, nakog čega sledi period oporavka koji može trajati od nekoliko nedelja do nekoliko meseci. Tokom ovih faza bolesti, u različitim vremenskim tačkama, mogu se koristiti specifični biomarkeri u cilju postavljanja dijagnoze (Slika 10.) (42). Prvi od njih predstavlja virusni marker, SARS-CoV-2 RNK koji se može identifikovati kod osoba sa infekcijom, neposredno pre i nakon pojave simptoma. Maksimalne vrednosti koncentracije virusne RNK se uočavaju tokom prve

nedelje od nastanka simptoma, a zatim opadaju tokom naredne dve do tri nedelje, mada se detektabilne vrednosti mogu održavati i duže kod imunokompromitovanih osoba (43–45). Sledeća meta u dijagnostičkom postupku jeste SARS-CoV-2 virusni antigen, koji ima dinamiku sličnu prethodno navedenom, sa tim da nivoi antigena brže opadaju i značajno se smanjuju već oko nedelju dana nakon pojave simptoma. Kod asimptomatskih pacijenata ova dinamika je slična, ali je vreme pada nivoa ovih markera znatno kraće (31). Nasuprot tome, SARS-CoV-2 imunoglobulini se mogu pouzdano detektovati dve ili više nedelja nakon pojave simptoma (46).



**Slika 10.** Mogućnosti laboratorijske detekcije specifičnih biomarkera u cilju postavljanja dijagnoze COVID-19 u odnosu na tok bolesti; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

### 1.7.2.1 Dijagnostika metodom reakcije lančanog umnožavanja, RT-PCR

Metoda koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici SARS-CoV-2 virusa je metoda RT-PCR test (*engl. reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) (47). Materijal koji se analizira se uglavnom dobija iz nazofaringealnog brisa, a detektuju se specifične sekvence virusnog genoma kao što su E (gen za protein omotača), N (gen za protein nukleokaspida) i RdRP (*engl. RNA-dependent polymerase gene*) (48). Pokazalo se da je ovaj test visoko specifičan, ali da njegova senzitivnost, prema velikim meta studijama, iznosi 89% (49). Stoga, lažno negativni nalazi predstavljaju veliki problem, pa je u nekim slučajevima potrebno ponoviti test i tek sa nekoliko negativnih nalaza sa većom sigurnošću isključiti postojanje ove bolesti (50). Lažno negativni rezultati se mogu javiti ukoliko se u analiziranom uzorku ne nalazi dovoljna količina virusa, kada se bris uzima prerano ili prekasno u toku bolesti, kao i zbog tehničkih grešaka prilikom uzimanja brisa, rukovanja ili tokom transporta materijala (51). Materijal za analizu ovom metodom se može dobiti iz pljuvačke, kao i bronhoalveolarnom lavažom donjih disajnih puteva (52).

### 1.7.2.2 Dijagnostika metodom detekcije antigena

Testovi koji se upotrebljavaju za detekciju antigena su imunološki testovi koji koriste obeležena antitela za otkrivanje specifičnih antigena SARS-CoV-2 virusa. Virusni antigeni koji se najčešće detektuju su N i S proteini, a materijal koji se analizira može se dobiti iz pljuvačke, nazofaringealnog ili nazalnog brisa (52–54). Ovi testovi pokazuju zadovoljavajuću senzitivnost (81%) i specifičnost (99%) u poređenju sa molekularnim metodama, a prednosti su očigledne, kao što su brža izrada testa (15-30 minuta), manji troškovi i lakši postupak koji ne zahteva visoko obučeno osoblje (55–57).

### 1.7.2.3 Dijagnostika metodom detekcije antitela

Dijagnostika metodom detekcije antitela, odnosno serološka dijagnostika, ukazuje na nedavnu ili prošlu infekciju i ima ograničeni značaj tokom akutne faze bolesti (46,58). Pokazano je da testovi koji detektuju IgG ili ukupna antitela (IgM, IgA i IgG) imaju veću specifičnost (>99%) u poređenju sa metodama koje detektuju IgM / IgA ili kombinaciju IgM i IgG (59). Iako neki testovi prikazuju numerički titar antitela, još uvek nije definisana jasna korelacija između nivoa antitela koja se dobijaju serološkim testovima i cirkulišućih neutrališućih antitela, pa se smatra da ih ne treba rutinski proveravati (60–62).

## 1.7.3 Laboratorijske analize u COVID-19 bolesti

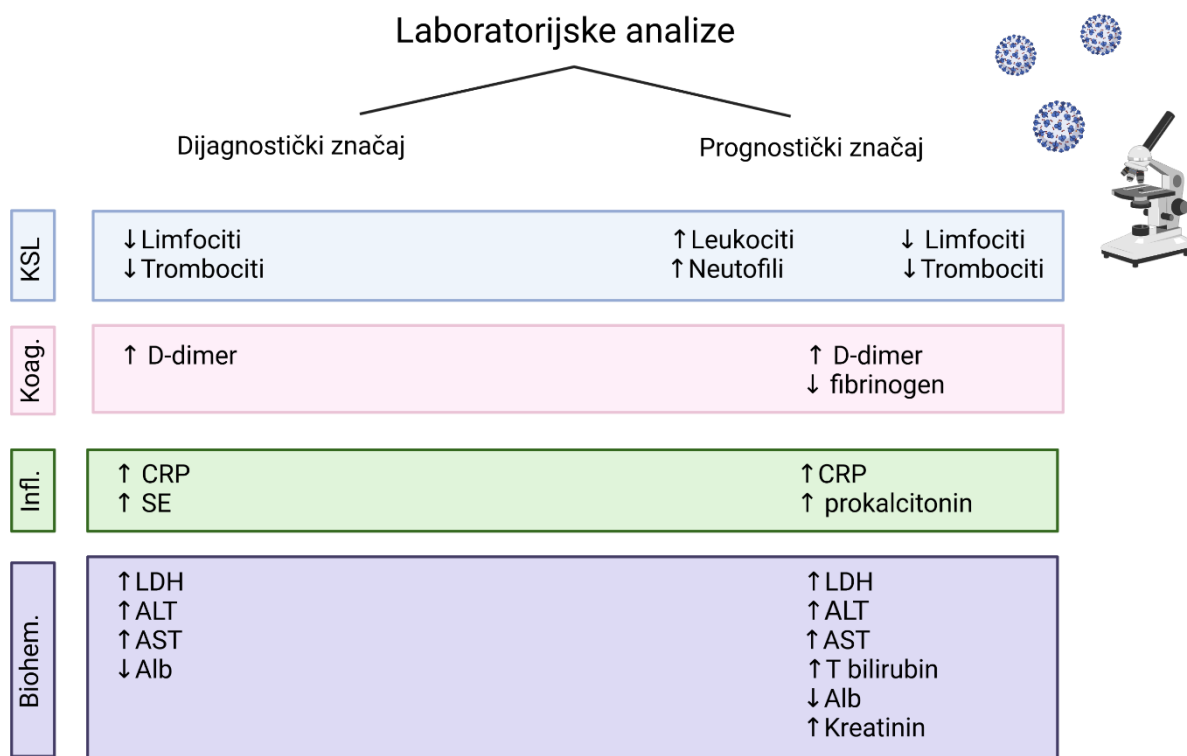
### 1.7.3.1 Laboratorijski parametri inflamacije

Brojne studije koje su do sada sprovedene, pokazale su da laboratorijska prezentacija bolesti može biti raznolika. Kod većeg broja pacijenata dominantan nalaz predstavlja limfopenija, dok neke studije prijavljuju povećan broj neutrofila. Ono što se najčešće sreće kod pacijenata obolelih od ove bolesti je smanjen broj limfocita, praćen blagom trombocitopenijom. Takođe je pokazano da neki pacijenti imaju povećano protrombinsko vreme (PT) kao i produženo aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vreme (aPTT). Jedan od važnih pokazatelja progresije bolesti jeste povećanje koncentracije D-dimera. Ono što ne predstavlja izuzetak u odnosu na druge infekcije jeste da se u akutnoj fazi bolesti javljaju povišeni parametri inflamacije, kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin. Treba napomenuti da iako je dijagnostička vrednost koncentracije CRP superiornija u odnosu na koncentracije prokalcitonina, određivanje koncentracije prokalcitonina može imati značaj u predikciji progresivne forme bolesti (Slika 11.) (22,32,33,37,63–70). Interesantna je činjenica da je veliki broj pacijenata imao povišene vrednosti koncentracije feritina i da je nivo feritina pratio trend koncentracije visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hs-CRP)(71).

### 1.7.3.2 Biohemijski markeri oštećenja organa

Kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom zabeležene su promene u vrednostima biohemijskih markera oštećenja organa u vidu povećane aktivnosti enzima laktat dehidrogenaze (LDH), enzima alanin aminotransferaze (ALT) i enzima aspartat aminotransferaze (ALT), povećane koncentracije ukupnog bilirubina, dok je koncentracija albumina bila smanjena. Takođe je potvrđen porast aktivnosti kreatin kinaze (CK) i kreatinina (Cr). Progresija bolesti prema teškoj formi, naročito na terenu prethodnih

komorbiditeta dovodi do značajnih poremećaja u statusu biohemijskih markera oštećenja organa (32,33,37,63–65,67–69).



**Slika 11.** Laboratorijske analize kod osoba obolelih od COVID-19, njihov dijagnostički i prognostički značaj; CRP - C reaktivni protein, SE - sedimentacija, LDH - laktat dehidrogenaza, ALT - alanin aminotransferaza, AST - aspartat aminotransferaza, Alb - albumin; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po Pourbagheri-Sigaroodi i sar (72), sa dozvolom izdavača

#### 1.7.4 Radiološka dijagnostika COVID-19 bolesti

COVID-19 je bolest koja se može prezentovati od asimptomatske do multisitemske forme, a organ koji je najčešće zahvaćen su pluća. Kliničke manifestacije kod ove forme bolesti, kada su zahvaćena pluća, mogu varirati od blagih do veoma teških i teških, rezultujući otežanim disanjem i respiratornom insuficijencijom koja zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege. Uzimajući ovo u obzir radiološka dijagnostika ima svoje važno mesto u jednoj mnogo većoj slagalici, koja ima za cilj ozdravljenje i oporavak obolelog. Uloga radioloških metoda može biti višestruka. Što se tiče njihove uloge u skriningu, rezultati brojnih multicentričnih studija su sumirani u preporukama Flajšnerovog udruženja (*engl. The Fleischner Society*) koja navode da radiološka dijagnostika nije indikovana kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje ove infekcije sa blagim oblicima bolesti ili kod osoba kod kojih ne postoji rizik za progresiju bolesti, dok je indikovana kod pacijenata kod kojih postoji rizik za progresiju bolesti ili kod onih sa pogoršanjem respiratorne funkcije (73). Prema preporukama WHO, radiološke procedure se mogu koristiti u dijagnostici COVID-19 infekciji kod simptomatskih pacijenta ukoliko RT-PCR test nije dostupan ili u slučajevima negativnog RT-PCR testa, a kada postoji visoka klinička sumnja na postojanje ove bolesti (74). Imidžing takođe ima ulogu u prognostičkoj proceni pacijenta sa COVID-19 pneumonijom.

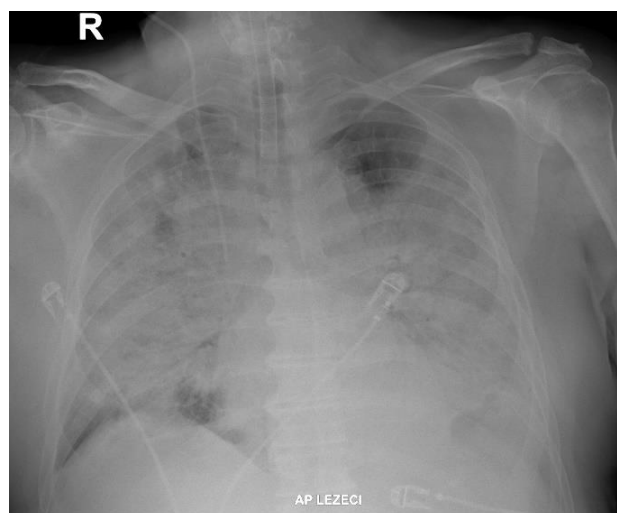
Razvijeni su sistemi bodovanja koji značajno koreliraju sa potrebom za hospitalizacijom, suplementacijom kiseonikom ili mehaničkom ventilacijom, pa čak i mortalitetom (75–77). Važnost radioloških procedura je neupitna i u praćenju evolucije bolesti. Kod pacijenata koji su hospitalizovani neophodna su serijska snimanja grudnog koša koja omogućavaju praćenje stanja i pravovremenu detekciju komplikacija, naročito kod pacijenta koji imaju veoma tešku kliničku sliku (76,78–80).

#### 1.7.4.1 Radiografija grudnog koša

Radiografija grudnog koša predstavlja brzu i jednostavnu dijagnostičku proceduru koja je široko dostupna. Upotreba portabilnog rendgen aparata je naročito značajna u jedinicama intenzivne nege kod pacijenata kod kojih nije moguće načiniti drugu vrstu dijagnostičke pretrage. Pa ipak, uprkos očiglednim prednostima, radiografija grudnog koša ima i svoje ograničenje kao što je niska senzitivnost (25%), što je diskvalifikuje kao skrining metodu (81). Nasuprot tome, preporuka je da se radiografija grudnog koša koristi za procenu progresije bolesti ili eventualni razvoj komplikacija kao što su pneumotoraks, pleuralni izliv ili komplikacije povezane sa mehaničkom ventilacijom (73).



(A) Izražena retikularna šara sa zonama smanjene transparentije plućnog parenhima po tipu "mlečnog stakla"



(B) Izražena retikularna šara sa zonama smanjene transparentije plućnog parenhima po tipu "mlečnog stakla" i konsolidacije

**Slika 12.** Reprezentativni prikaz promena u plućnom parenhimu na radiografiji grudnog koša pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (Slika A i Slika B); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović – Dedinje", uz dozvolu ustanove

Kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, najčešći radiografski nalazi su izražena retikularna šara sa zonama smanjene transparentije plućnog parenhima po tipu "mlečnog stakla" (*engl. ground glass opacification, GGO*) i konsolidacije (*engl. consolidation, CON*) koje su najčešće kružnog oblika, vremenom mogu konfluirati, sa nepravilnom, multifokalnom distribucijom. Navedene promene se javljaju obostrano, u perifernim delovima, dominantno zahvatajući donja plućna polja (Slika 12.) (82). Između prve i treće nedelje od početka simptoma može se uočiti progresija tipičnih radiografskih manifestacija u difuznu formu bolesti koja zahvata veći deo plućnog parenhima. Ono što je važno napomenuti je

da je senzitivnost radiografije u tumačenju promena u plućnom parenhimu značajno manja u odnosu na pregled kompjuterizovanom tomografijom (CT) (81-83).

#### 1.7.4.2 Ultrazvuk pluća

Dosadašnja istraživanja su pokazala da ultrazvuk pluća može biti značajna alternativna dijagnostička metoda u evaluaciji COVID-19 bolesti. Ovaj dijagnostički postupak se može izvesti brzo, u postelji pacijenta, ne zahteva primenu jonizujućeg zračenja, može se ponavljati koliko god puta da je potrebno u cilju evaluacije progresije bolesti kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom u jedinicama intenzivne nege (84). Kod pacijenta sa COVID-19 pneumonijom na ultrazvuku pluća najčešće se sreću sledeći obrasci: B-linije (*engl. B-lines*) koje predstavljaju zadebljanje inter- i/ili intralobularnih septi, koje kada se grupišu koreliraju sa obrascem tipa "mlečnog stakla", zatim subpleuralna konsolidacija sa ili bez "vazdušnog bronhograma" (*engl. air bronchogram*) (Slika 13.). Nalazi koji se ređe sreću su zadebljanja pleure, pleuralni izliv i pneumotoraks (85-87). Prema navodima iz literature, uloga ultrazvuka pluća je da isključi masivnu zahvaćenost plućnog parenhima, pri tome ima visoku senzitivnost (89,5%) i negativnu prediktivnu vrednost (86,6%) (88). Uzimajući sve u obzir ova metoda ne predstavlja zamenu za CT grudnog koša i može se koristiti kod pacijenata u teškom stanju kada je njihov transport do skenera otežan ili nemoguć (85).



(A) Subpleuralna konsolidacija sa vertikalnim linijama koje predstavljaju artefakte



(B) Konsolidacija plućnog parenhima

**Slika 13.** Reprezentativni prikaz promena u plućnom parenhimu na ultrazvuku pluća pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (Slika A i Slika B); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove

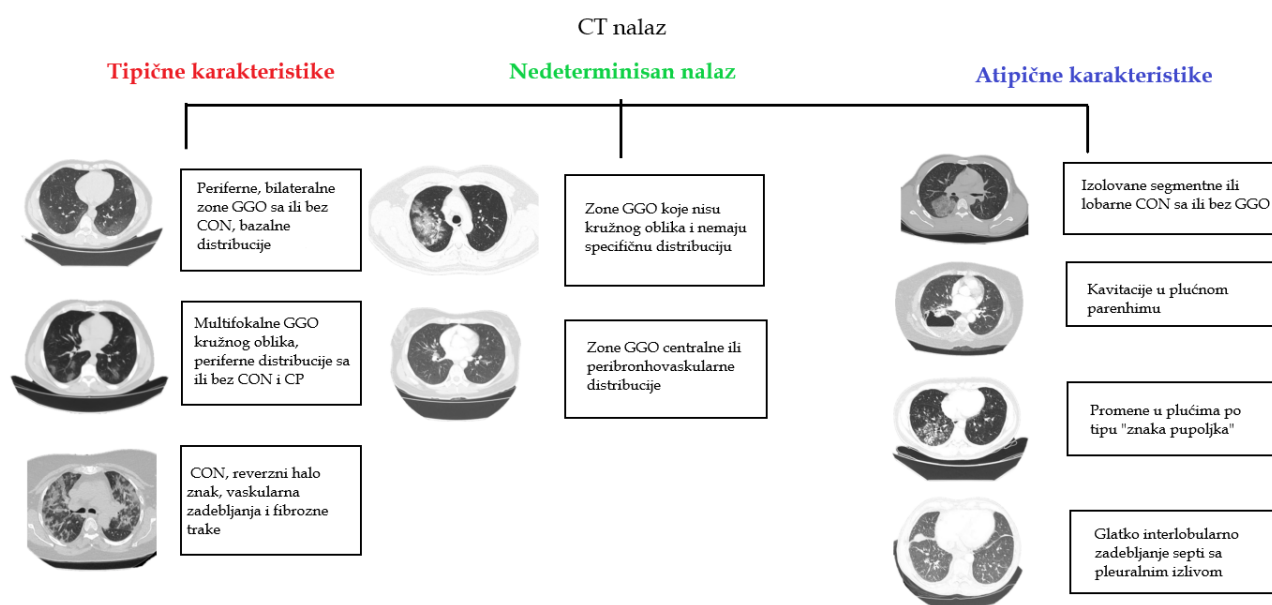
#### 1.7.4.3 Kompjuterizovana tomografija toraksa

Značajnim porastom broja obolelih od SARS-CoV-2 virusa, upotreba kompjuterizovane tomografije se značajno povećala, uprkos navedenim preporukama da je treba koristiti kod simptomatskih i hospitalizovanih pacijenata sa pogoršanjem kliničke slike i/ili kod pacijenata sa komorbiditetima za koje se zna da mogu doprineti progresiji bolesti (73,89). Kod ovih pacijenata CT je indikovano uglavnom radi procene ekstenzivnosti bolesti, otkrivanje komplikacija kao što su plućna tromboembolija ili bakterijska superinfekcija, kao i da bi se isključila druga etiologija navedenog stanja (90). U poređenju

sa zlatnim standardom u dijagnostici COVID-19 bolesti, RT-PCR, CT ima visoku senzitivnost (97%), ali nisku specifičnost (25%) zbog čega ga ne može zameniti (91).

Tipični obrasci koji se sreću kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na CT grudnog koša su opacifikacije po tipu "mlečnog stakla", konsolidacija i opacifikacije po tipu popločavanja (*crazy paving pattern, CP*). Distribucija ovih obrazaca je obostrana i multifokalna, pri čemu se promene dominantno javljaju u perifernim i posteriorim delovima pluća (92–96).

Navedene promene nisu specifične samo za COVID-19 pneumoniju, već se mogu sresti i kod zapaljenja pluća koja su izazvana drugim etiološkim faktorima, kao i kod nekih bolesti koje mogu izazvati promene u plućnom parenhimu, kao što su bolesti vezivnog tkiva ili oštećenja pluća izazvano lekovima (89). Iz tog razloga Udruženje radiologa Severne Amerike (*engl. Radiological Society of North America, RSNA*) klasifikovalo je obrasce koji se mogu javiti u plućnom parenhimu u nekoliko kategorija, kao obrasce tipičnog izgleda, nedeterminisane obrasce i obrasce atipičnog izgleda za postojanje COVID-19 pneumonije (Slika 14.) (89,97).



**Slika 14.** Podela CT obrazaca prema karakteristikama koje su specifične, nedeterminisane ili atipične za postojanje COVID-19 pneumonije; Prilagođeno prema *Simpson i saradnici* (89), sa dozvolom izdavača

U martu 2020. godine Holandsko udruženje radiologa (*engl. Dutch Association for Radiology*) je predložilo CT scoring sistem za COVID-19, koji su nazvali CO-RADS (*engl. COVID-19 Reporting and Data System*). Ovaj sistem, u zavisnosti od zastupljenosti određenih obrazaca u plućnom parenhimu i njihove distribucije, klasifikuje nalaz u smislu veće ili manje verovatnoće da nalaz u plućima odgovara COVID-19 pneumoniji, pri čemu CO-RADS 1 podrazumeva da promene u plućima nisu u skladu sa ovom virusnom infekcijom, u slučaju CO-RADS 5, CT nalaz je veoma sugestibilan za COVID-19 pneumoniju, dok CO-RADS 6 predstavlja dokazanu COVID-19 pneumoniju koja je potvrđena laboratorijskim dijagnostičkim metodama (Slika 15.) (98–101).

CO- RADS		
		CT nalaz
<b>CO-RADS 1</b>	COVID-19 nije verovatan	Normalan nalaz,neinfektivna etiologija
<b>CO-RADS 2</b>	COVID-19 malo verovatan	Nalaz ide u prilog infekcije ne-COVID-19 etiologije
<b>CO-RADS 3</b>	COVID-19 nedeterminisan	Nalaz ukazuje na infekciju koju nije moguće determinisati
<b>CO-RADS 4</b>	COVID-19 verovatan	Nalaz je suspektan, ali nije potpuno tipičan za COVID-19
<b>CO-RADS 5</b>	COVID-19 vrlo verovatan	Nalaz je karakterističan za COVID-19
<b>CO-RADS 6</b>	Dokazan COVID-19, PCR +	

**Slika 15.** CO-RADS klasifikacija; Prilagođeno prema *Prokop i saradnici* (99), sa dozvolom izdavača

Brojne studije su pokazale da kako promene u plućnom parenhimu prate određene faze bolesti tako ih prate i promene koje možemo uočiti na CT pregledu grudnog koša. Opisane su četiri faze kroz koje bolest prolazi (Slika 16.). Prva je inicijalna faza, koja se javlja do četvrtog dana od trenutka pojave simptoma. Zatim sledi progresivna faza, koja obuhvata period od petog do osmog dana od pojave simptoma. Nakon nje sledi faza pika, koja se javlja od devetog do trinaestog dana i na kraju faza rezolucije, koja se javlja dve nedelje nakon pojave simptoma. Kod pacijenata sa težim oblicima bolesti ova poslednja faza se može kasnije javiti (96,102–104). U inicijalnoj fazi promene koje se najčešće sreću na CT grudnog koša su opacifikacije po tipu “mlečnog stakla” (GGO) i “popločavanja” (CP), tipično obostrane i multilobularne distribucije, pri čemu je moguće prisustvo zona konsolidacije (CON), mada se one javljaju kod manjeg broja pacijenta (Slika 17.). Progresivnu fazu karakterišu obrasci CP i CON koji se nalaze na terenu prethodnog GGO, pri čemu može doći i do progresije bolesti kada može biti zahvaćena značajnije veća površina. Distribucija ovih promena je dominantno subpleuralna i peribronhovaskularna, češće u donjim lobusima, mada difuzno mogu zahvatiti i plućni parenhim u celini (Slika 18.). Faza pika predstavlja fazu kada je bolest na vrhuncu, gde se osim navedenih obrazaca među kojima dominira CON, mogu sresti i drugi obrasci kao što su reverzni halo znak (*engl. reversed halo sign*), bronhiektazije i perilobularne opacifikacije. Faza rezolucije može imati različiti vremenski tok, u zavisnosti od toga koliko su promene na plućima u toku prethodnih faza bile opsežne, a odlikuju je opacifikacije po tipu “rezidualnog mlečnog stakla” (rGGO), rezidualni oblici konsolidacije i fibrozne trake. U slučaju blažih oblika bolesti, u ovoj fazi može doći do potpune rezolucije postojećih promena (Slika 19.) (102,105–108).



(A) 4.dan Inicijalna faza



(B) 8.dan Progresivna faza



(C) 13. dan Faza pika



(D) 18. dan Faza rezolucije

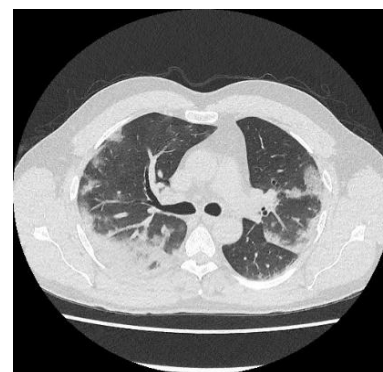
**Slika 16.** Primeri reprezentativnih prikaza promena na CT toraksa prema fazama kroz koje COVID-19 prolazi (Slika A, Slika B, Slika C i Slika D); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove



(A) Promene po tipu "mlečnog stakla"



(B) Promene po tipu "mlečnog stakla" i popločavanja

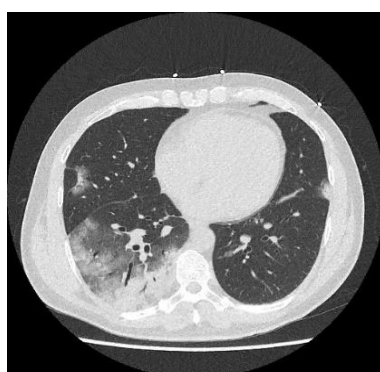


(C) Promene po tipu "mlečnog stakla" i popločavanja sa konsolidacijom

**Slika 17.** Reprezentativni prikaz promena u plućnom parenhimu na CT toraksa na prijemu (Slika A, Slika B i Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove



(A) Konsolidacija

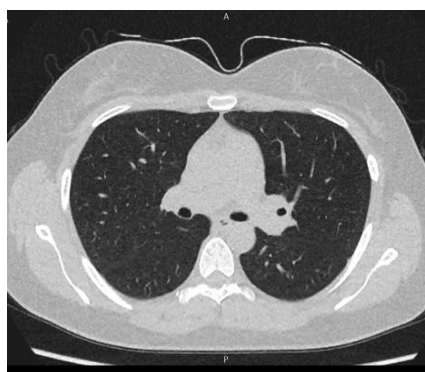


(B) Konsolidacija sa promenama po tipu "mlečnog stakla"

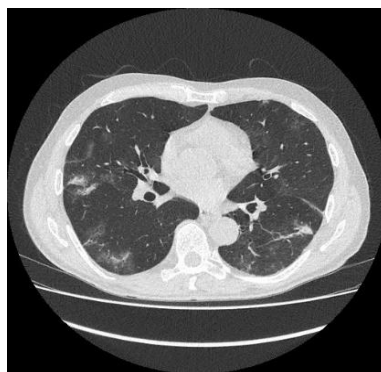


(C) Promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla"

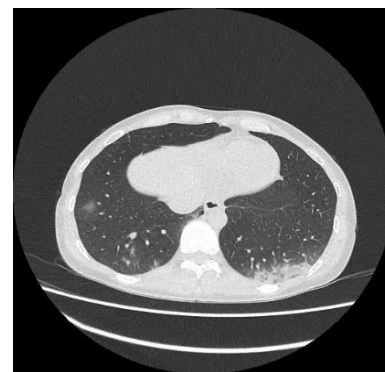
**Slika 18.** Reprezentativni prikaz promena u plućnom parenhimu na CT toraksa 7.dana po prijemu (Slika A, Slika B i Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove



(A) Bez promena



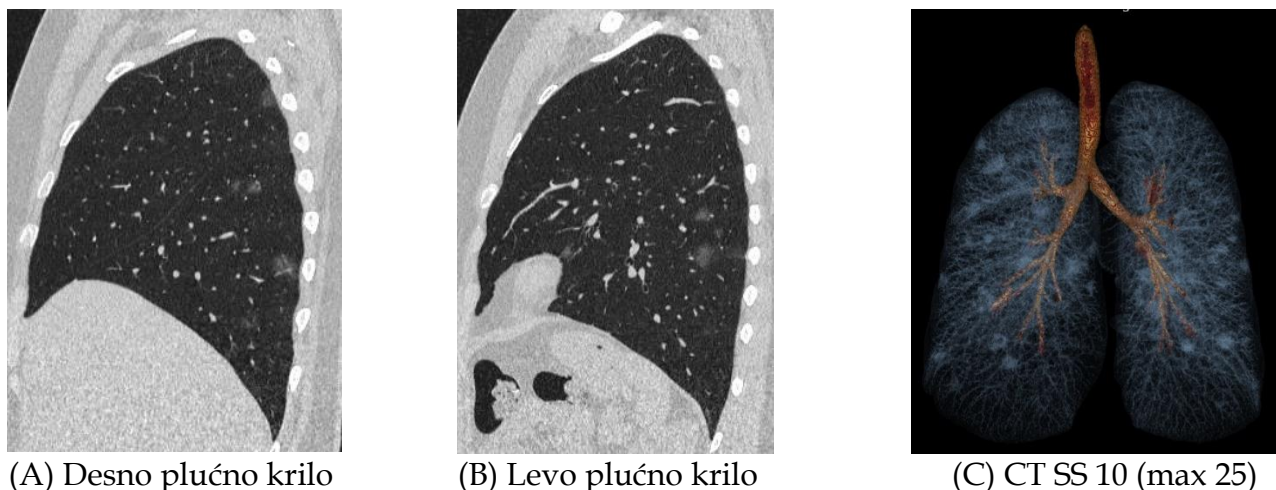
(B) Promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla"



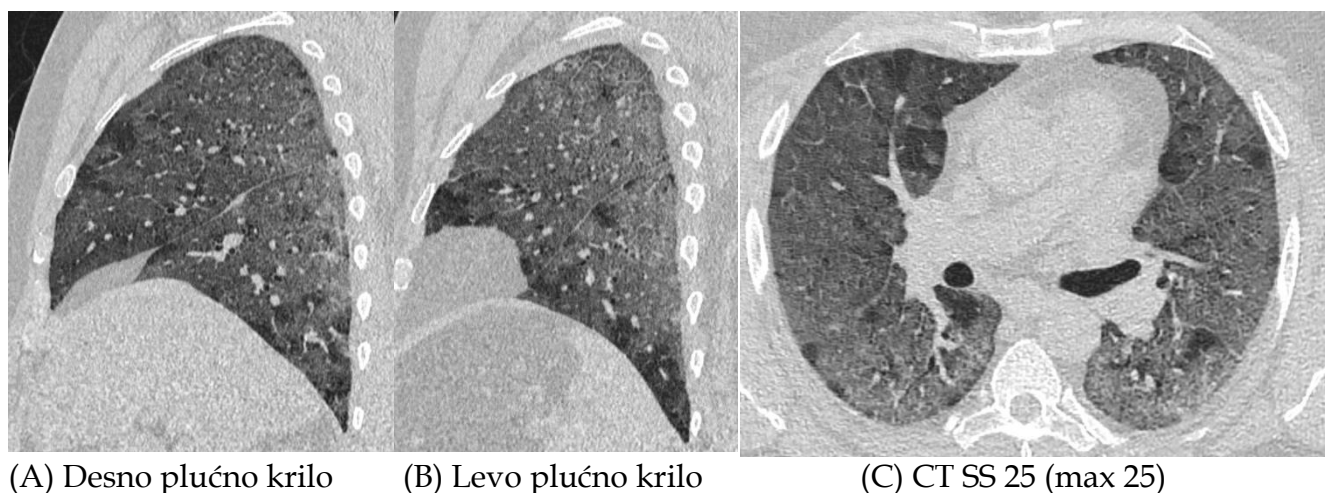
(C) Promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla" sa konsolidacijom

**Slika 19.** Reprezentativni prikaz promena u plućnom parenhimu na CT toraksa 14.dana po prijemu (Slika A, Slika B i Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove

U cilju što bolje procene težine COVID-19 bolesti uveden je CT skor težine bolesti (*engl. CT severity score, CT SS*). Ovaj skor ukazuje na površinu pluća koja je zahvaćena inflamacijom. Računa se za svaki lobus ponaosob, prema sledećim kriterijumima: ukoliko nema promena u plućnom parenhimu skor je 0, ukoliko je volumen plućnog parenhima zahvaćenog inflamatornim promenama 1-5% skor je 1, ukoliko je zahvaćenost 5-25% skor je 2, 25-50% skor je 3, zahvaćenost plućnog parenhima 50-75% označava skor 4, a ukoliko je inflamacijom zahvaćeno više od 75% plućnog parenhima skor je 5 (Slika 20.). Ukupan CT SS se dobija sabiranjem vrednosti CT skorova svih lobusa, pa je stoga maksimalan mogući CT SS 25 (Slika 21.) (109-111).



**Slika 20.** Reprezentativni primer određivanja CT SS (*engl. CT severity score, CT SS*) (Slika A, Slika B i Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove



**Slika 21.** Reprezentativni primer određivanja CT SS (*engl. CT severity score, CT SS*) (Slika A, Slika B i Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove

## 1.8 Terapija

Još uvek nema dokaza, uprkos brojnim randomizovanim studijama, o specifičnoj terapiji koja bi se koristila u lečenju COVID-19 bolesti (112). Osim suplementacije kiseonikom i mehaničke ventilatorne podrške u slučajevima kada je to indikovano, uglavnom se primenjuje opšta strategija koja podrazumeva odmaranje i suportivnu terapiju, uključujući antivirusne lekove, antibiotike, imunomodulatore, antikoagulanse i drugo (30,113–115).

Prema Nacionalnom protokolu Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije koriste se (35) antivirusni lekovi (favipiravir i remdesivir), kortikosteroidna terapija (prednizon, metilprednizolon, deksametazon), imunomodulatorna terapija (tocilizumab), imunoglobulini, plazma rekonvalescenata, neutrališuća monoklonska antitela

(bamlanivimab), antikoagulantni lekovi (niskomolekularni heparin), vitaminska terapija (vitamin C i alfa-kalcitriol) i antibiotska terapija. Pored navedenih lekova, pojedini lekovi su se primenjivali u početku lečenja COVID-19 (hlorokin, hidroksihlorokin), ali vremenom nije dokazana njihova efikasnost. Sa novim saznanjima menjali su se i terapijski protokoli Republike Srbije, pa je prva verzija ovog protokola postavljena 03.04.2020. godine, a trenutno aktuelna verzija ovog protokola je dvanaesta, sa važenjem od 21.09.2021. godine.

## 1.9 Imunski odgovor u SARS-CoV-2 infekciji

### 1.9.1 Urođeni imunski odgovor

Urođeni imunski odgovor predstavlja prvu liniju imunske odbrane protiv SARS-CoV-2 virusa. Ovaj virus ulazi u ćeliju domaćina posredstvom kathepsina L (*engl. cathepsin L, CTSL*) ili endocitozom nakon vezivanja SARS-CoV-2 S proteina za receptore domaćina, koji čine angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE2). Nakon toga molekularni obrasci udruženi sa patogenom (*engl. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*), molekularni obrasci udruženi sa oštećenjem (*engl. damage-associated molecular patterns, DAMPs*), kao i drugi mali molekularni delovi virusa bivaju prepoznati od strane receptora za prepoznavanje obrazaca (*engl. Pattern Recognition Receptors, PRR*) ili receptora sličnih Tolu (*engl. Toll-like receptor, TLR*) (10). Nakon formiranja kompleksa receptor-ligand, dolazi do aktivacije intracelularne signalne kaskade, što za posledicu ima aktivaciju ključnih transkripcionih faktora, uključujući IRF (*engl. interferon regulatory factor, IRF*), NF- $\kappa$ B (*engl. Nuclear Factor Kappa B, NF- $\kappa$ B*) i AP-1 (*engl. Activator protein 1, AP-1*). Rezultat ovih događaja je sinteza interferona tip I i III (*engl. Type-I Interferons, IFN I, Type-III Interferons, IFN III*) kao i drugih citokina (116).

U većini slučajeva, IFN indukuje apoptozu kako bi sprečio širenje virusa na druge ćelije domaćina i obezbedio anti-virusni imunski odgovor, ograničavajući tako replikaciju virusa na ćelije koje su već inficirane. Međutim, SARS-CoV-2 virus sam eksprimira nekoliko bitnih proteina, ORF 6 (*engl. open reading frame 6, ORF6*), što za posledicu ima supresiju produkcije antivirusnog IFN-I posredovanog imunskog odgovora. Kašnjenje ovog odgovora uz širenje virusa na ćelije domaćina, dovodi do brze progresije infekcije (117).

Navedeni citokini privlače ćelije urođenog imunskog odgovora, kao što su polimorfonukleari, monociti, NK ćelije (*engl. natural killer cell, NK cell*), dendritične ćelije (*engl. dendritic cells, DCs*), koje proizvode hemokine poput MIG (*engl. monokine induced by gamma interferon, MIG*), IP-10 (*engl. interferon-gamma inducible protein 10, IP-10*) i MCP-1 (*engl. monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1*). Na taj način angažuju limfocite koji mogu da prepoznaju virusne antigene prezentovane na DC (118,119).

Sistem komplementa predstavlja još jednu komponentu urođenog imunskog odgovora. Kod pacijenata sa COVID-19 pokazalo se da je prekomerna aktivacija sistema komplementa povezana sa intravaskularnom koagulacijom, endotelijalnom disfunkcijom kao i akutnom i hroničnom inflamacijom (120).

Kao važan patofiziološki mehanizam kod pacijenata sa COVID-19 navodi se imunotromboza, koja predstavlja interakciju urođenog imunskog odgovora i sistema koagulacije. Naime, aktivacija ćelija urođenog imunskog odgovora, endotelijalna disfunkcija i naglašena koagulabilnost dovode do protrombotičnog stanja. Poseban značaj u imunotrombozi predstavlja aktivacija monocita, neutrofila i makrofaga kao i njihova interakcija sa komponentama sistema koagulacije. Kod monocita dolazi do povećane

ekspresije tkivnog faktora (*engl. tissue factor, TF*) koji aktivira spoljašnji put koagulacije, dok neutrofilni putem ekstracelularnih zamki (*engl. neutrophil extracellular traps, NETs*) dovode do aktivacije trombocita, njihove adhezije i produkcije fibrina, što ima značajni prokoagulantni efekat (121).

### 1.9.2 Stečeni imunski odgovor

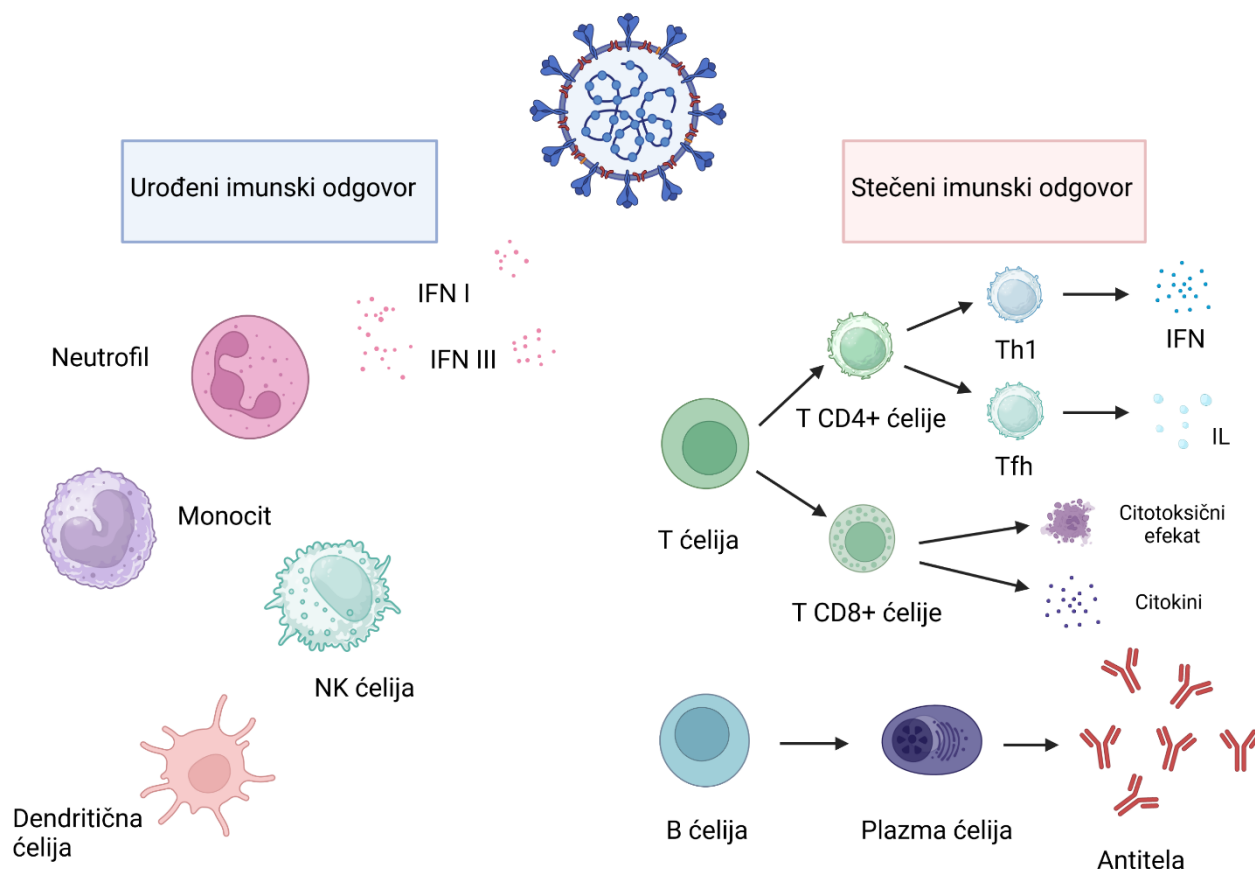
Stečeni imunski odgovor predstavlja drugu liniju odbrane od SARS-CoV-2 virusa. Protektivni imunski odgovor zavisi od B-ćelija (*engl. B cell*) koje proizvode specifična antitela i T-ćelija (*engl. T cell*). Citotoksične CD8<sup>+</sup> T-ćelije (*engl. cytotoxic T cell, CD8<sup>+</sup>*) mogu da uklone inficirane ćelije, dok CD4<sup>+</sup> T-ćelije (*engl. T helper cells, CD4<sup>+</sup>*) pomažu B ćelijama koje su usmerene na produkciju specifičnih neutrališućih antitela (Slika 22.) (122). Prelaz između urođenog i stečenog imunskog odgovora je ključan trenutak koji određuje kojim putem će infekcija ići: ili u pravcu razvoja protektivnog imunskog odgovora ili u pravcu naglašene inflamatorne reakcije (123–125).

T-ćelijski odgovor je registrovan kod skoro svih pacijenata koji su imali COVID-19, pri čemu je CD4<sup>+</sup> ćelijski odgovor na SARS-CoV-2 bio izraženiji u odnosu na odgovor CD8<sup>+</sup> T-ćelija. CD4<sup>+</sup> T-ćelije imaju sposobnost da se diferenciraju u spektar različitih tipova pomoćnih i efektorskih ćelija sa sposobnošću da daju uputstva B-ćelijama, pomažu CD8<sup>+</sup> T-ćelijama, angažuju urođen imunski odgovor, imaju direktne antivirusne aktivnosti i omogućavaju lakšu regeneraciju tkiva. Virus specifične CD4<sup>+</sup> T-ćelije se obično diferenciraju u Th1 ćelije (*engl. Th 1 cells*) i T folikularne pomoćne ćelije (*engl. T follicular helper cells, Tfh*). Th1 ćelije ostvaruju svoju antivirusnu aktivnost kroz produkciju IFN i srodnih citokina, čime ostvaruju direktnu citotoksičnu aktivnost. Tfh ćelije su specijalizovane za pružanje pomoći B-ćelijama i imaju veliki značaj u razvoju imunskog odgovora u vidu stvaranja neutrališućih antitela (126).

Iako je S protein najkonzistentniji SARS-CoV-2 antigen, način i jačina odgovora CD4<sup>+</sup> T-ćelija korelira sa nivoom ekspresije i drugih proteina ovog virusa, kao što su membranski protein i nukleokapsid, ali i manjih proteina poput ORF3. *Tan i saradnici* su pokazali da je rana aktivacija CD4<sup>+</sup>T ćelijske imunosti protiv SARS-CoV-2 udružena sa ranim uklanjanjem virusa i lakšim oblicima bolesti (127).

Sa druge strane, CD8<sup>+</sup> T-ćelije su veoma važne u virusnoj infekciji zbog svoje sposobnosti da eliminišu ćelije koje su inficirane virusom. Kod SARS-CoV-2 infekcije prisustvo CD8<sup>+</sup> T ćelija je povezano sa boljim ishodom bolesti. U akutnom toku COVID-19, SARS-CoV-2 specifične CD 8<sup>+</sup> T-ćelije produkuju visoke nivoe citokina koji su povezani sa citotoksičnim efektima kao što su IFN $\gamma$ , granzim B, perforin i CD107a (128).

Kada su u pitanju B ćelije, utvrđeno je da se serokonverzija, kod najvećeg broja pacijenata sa COVID-19, dešava između petog i petnaestog dana, a da se 90% serokonverzije desi do desetog dana od pojave simptoma. Glavni antigeni odgovorni za serokonverziju su protein S i nukleokapsid, pri čemu je RBD S proteina glavna meta i odgovorna je za više od 90% neutrališućih antitela (129). Važan imunoglobulin u neutralizaciji virusa je sekretorni imunoglobulin A (IgA) koji štiti mukozni respiratorni trakt. Kod pacijenata sa COVID-19, IgA se oslobađa pre drugih imunoglobulina, zadržava se duže od IgM i dovodi do stimulacije i produkcije proinflamatornih citokina kao što su MCP (*engl. monocyte chemoattractant proteins, MCPs*) i interleukin-6 (*engl. interleukin-6, IL-6*). Nađeno je da su visoki nivoi IgG i IgA povezani sa težim oblicima infekcije (130).



**Slika 22.** Imunski odgovor u SARS-CoV-2; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), IFN I - *engl. type-I Interferons*, IFN III - *engl. type-III Interferons*, Th-1 - *engl. Th 1 cells*, Tfh - *engl. T follicular helper cells*, IL- interleukin; prilagođeno po Hosseini i saradnici (131), sa dozvolom izdavača

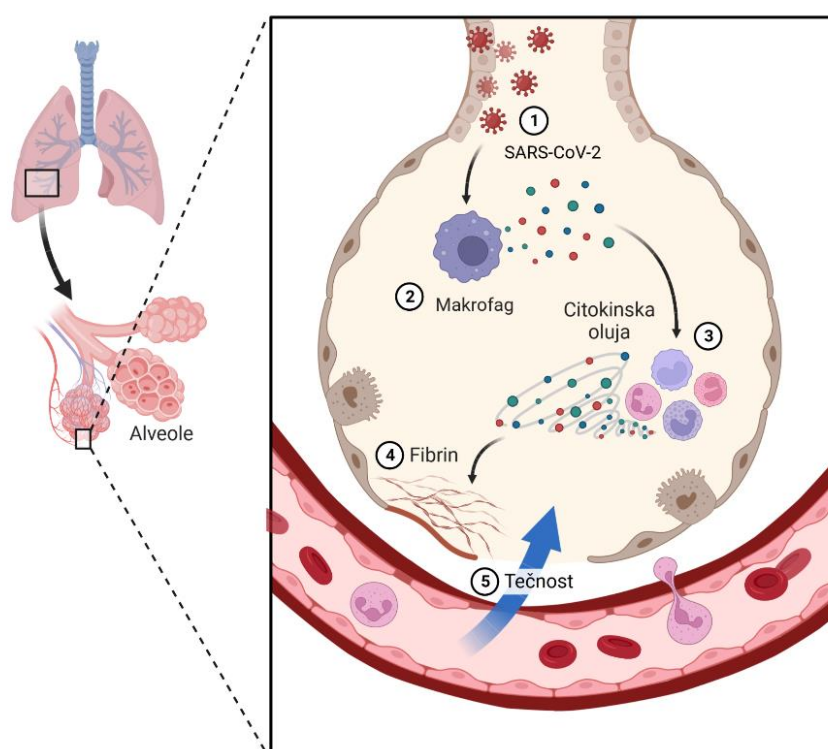
### 1.9.3 Citokinska oluja

Citokinska oluja predstavlja sistemski inflamatorni odgovor na različite faktore koji mogu pokrenuti imunski odgovor i dovesti do prekomerene aktivacije imunskih ćelija i nekontrolisanog oslobađanja proinflamatornih citokina. Citokinska oluja kod COVID-19 može da imitira hemofagocitnu limfocitozu ili sindrom aktivacije makrofaga, koji može napredovati od akutnog respiratornog distres sindroma i multiorganske insuficijencije do ozbiljnog rizika od smrtnog ishoda.

Poremećeno ili odloženo oslobađanje od virusa, usporeni odgovor INF-I i povećano prisustvo NET-ova su samo neki od proučavanih mehanizama koji bi mogli da se nađu u osnovi citokinske oluje kod COVID-19 (132). Inflamatorne medijatore koji su povišeni kod ove infekcije čine brojni citokini i hemokini, kao što su interleukin-2, interelukin-7, interleukin-10, faktor tumorske nekroze (*engl. tumor necrosis factor, TNF*), granulocitni faktor stimulacije kolonija (*engl. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*), MCP kao i drugi reaktanti akutne faze, poput C-reaktivnog proteina i feritina (133). Između ostalih, IL-6 se izdvojio kao jedan od važnih faktora koji učestvuje u patogenezi i korelira sa težinom COVID-19 zbog svojih različitih pleotropnih funkcija. Utvrđeno je da IL-6 ima ključnu ulogu u diferenciji B-ćelija i proizvodnji antitela, a dobro je poznata i njeno povezanost sa stimulacijom proinflamatornog odgovora CD4<sup>+</sup> T-ćelija i citotoksičnom

aktivnošću T-limfocita, regulacijom pomoćničkih T-ćelija kao i uopšte regulatornom ravnotežom T-ćelija (134).

Kako virus SARS-CoV-2 pokazuje tropizam za respiratorne ćelije, česta manifestacija bolesti jeste pneumonija. Prethodno pomenuti citokini posreduju u promeni permeabilnosti plućnih kapilara (Slika 23.). Istraživanja su pokazala da citokinska oluja doprinosi naglašenoj inflamaciji u plućima što može dovesti do ARDS. Biopsije koje su rađene ukazale su na difuzno oštećenje alveola, postojanje intersticijalnih mononuklearnih infiltrata sa dominacijom limfocita obostrano u plućnom parenhimu, praćene smanjenim brojem CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> T-ćelija uz povećanje broja proinflamatornih ćelija (135). Citokinska oluja je takođe, jedan od glavnih razloga oštećenja ostalih organa kod pacijenata sa COVID-19, kao što su srce, jetra i bubrezi (136). Nekontrolisano oslobađanje citokina izaziva i vaskularne poremećaje pri čemu dolazi do aktivacije trombocita i hiperkoagulabilnog stanja kod mnogih pacijenata, naročito kod onih sa težim oblicima infekcije (137).

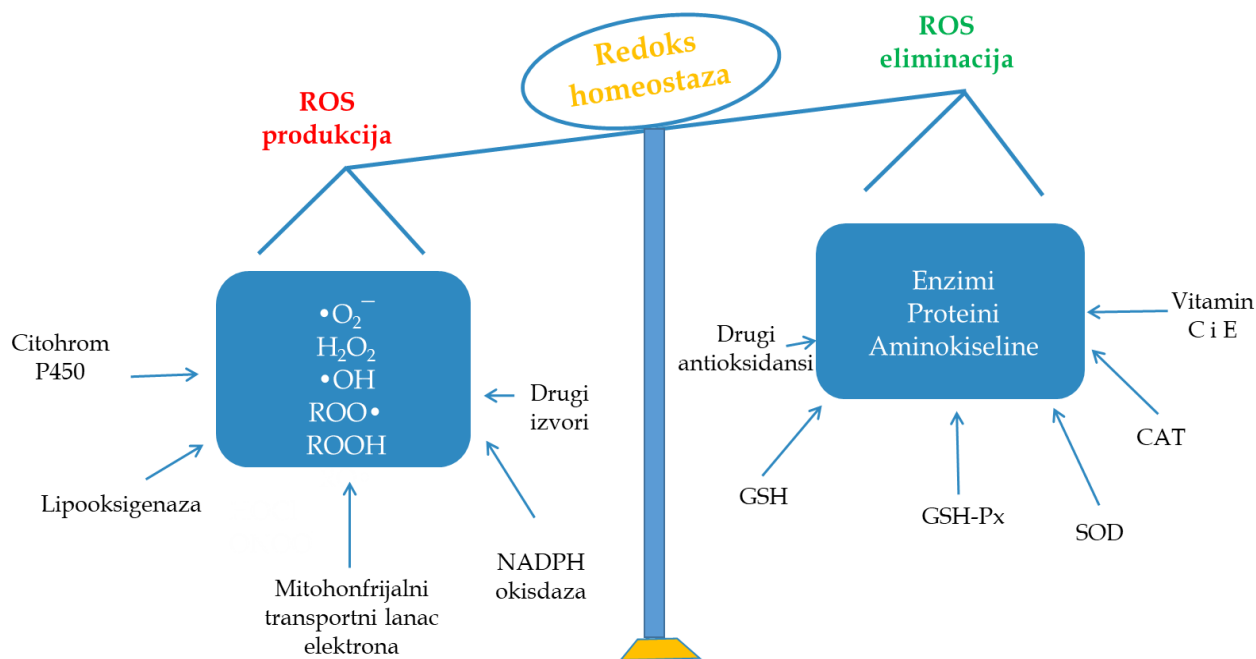


**Slika 23.** Uticaj citokinske oluje na permeabilnost plućnih kapilara; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

### 1.10 Uloga oksidativnog stresa u SARS-CoV-2 infekciji

Oksidativni stres predstavlja stanje u kome je ravnoteža između prooksidanasa i antioksidanasa pomeren na stranu prooksidanasa (Slika 24.) (138). U prooksidanase spadaju takozvani slobodni radikali, koji po definiciji predstavljaju atome, molekule ili jone sa nesparenim elektronom, koji ih čini veoma reaktivnim. Zbog težnje da preuzmu elektron i tako kompletiraju svoju orbitalu, slobodni radikali stupaju u lančane reakcije koje za posledicu mogu imati oksidativno oštećenje važnih makromolekula, u procesu koji je označen kao "oksidativni distress" (139).

Termin „reaktivne vrste kiseonika“ (*engl. reactive oxygen species, ROS*) se koristi da označi skup proizvoda parcijalne redukcije molekularnog kiseonika: superoksidnog anjona ( $O_2^{\cdot-}$ ), zatim vodonik peroksida ( $H_2O_2$ ), koji nije klasičan radikal i najopasnijeg od svih reaktivnih kiseoničnih vrsta, hidroksil radikala ( $OH^{\cdot}$ ). Molekul kiseonika, koji nam je neophodan za aerobni život je biradikal, što znači da ima dva nesparena elektrona, koji pojedinačno kruže u odvojenim orbitalama, i takođe je veoma reaktivan. Pored ROS, veliki biološki i medicinski značaj imaju i reaktivna jedinjenja azota (*engl. reactive nitrogen species, RNS*), posebno azot oksid i peroksinitrit (140).



**Slika 24.** Oksidativni stres; ROS – reaktivna kiseonična jedinjenja, NADPH- redukovani nikotinadenin dinukleotid fosfat, GSH – glutation, GSH-Px – glutation peroksidaza, SOD- superoksid dismutaza, CAT – katalaza; Prilagođeno po *Li i saradnici* (138), sa dozvolom izdavača

Slobodni radikali se kontrolisano stvaraju u toku normalne metaboličke aktivnosti ćelija. Sa druge strane, disbalans između mehanizama koji podstiču oksidativni stres i dovode do visoke produkcije ROS i mehanizama odbrane, može dovesti do molekularnog i ćelijskog oštećenja uz angažovanje puteva inflamacije (136).

Glavno mesto endogene produkcije ROS su organele mitohondrije, gde u procesu prenosa elektrona, dolazi do njihovog "curenja" sa respiratornog lanca. Takođe, različiti egzogeni faktori, kao što su jonizujuće zračenje, ultraljubičasti zraci, duvanski dim i izloženost ksenobioticima mogu biti razlog povećanje produkcije ROS (137). ROS predstavljaju deo odbrambenog arsenala profesionalnih i fakultativnih fagocita, odnosno ćelija imunskog sistema u čijoj antimikrobnoj aktivnosti učestvuju. Taj proces se zove "oksidativni prasak" ili "respiratorna eksplozija" i ukoliko predstavlja kontrolisan proces, za posledicu ima eliminaciju mikroorganizama kroz oksidativno oštećenje makromolekula bakterija i virusa (141). Slobodni radikali mogu imati i ulogu regulatornih molekula u biološkim procesima, poput signalnih kaskada, koje se pokreću usled delovanja faktora rasta, citokina i drugih signalnih molekula poput hormona, kao što je insulin. Novija saznanja su dovela do osavremenjivanja defincije oksidativnog stresa po kojoj on predstavlja narušavanje redoksa regulacije procesa prenosa signala (134).

Oksidativni stres koji može nastati bilo usled pojačanog stvaranja slobodnih radikala ili zbog neadekvatne antioksidativne odbrane, prisutan je u brojnim bolestima. Od nedavno, uloga oksidativnog stresa je potvrđena i u mnogim zaraznim oboljenjima, poput virusnih infekcija, pa tako i u nastanku i u progresiji oboljenja COVID-19 (142). Naime, visoka produkcija ROS se često sreće kod respiratornih infekcija kod kojih dolazi do povećane produkcije proinflammatoryh citokina, izraženog inflamatornog odgovora, indukcije ćelijske apoptoze i drugih patofizioloških procesa, koji dovode do intenzivnog oksidativnog stresa (143). Pokazano je da SARS-CoV-2 virus takođe dovodi do stimulacije stvaranja ROS (144).

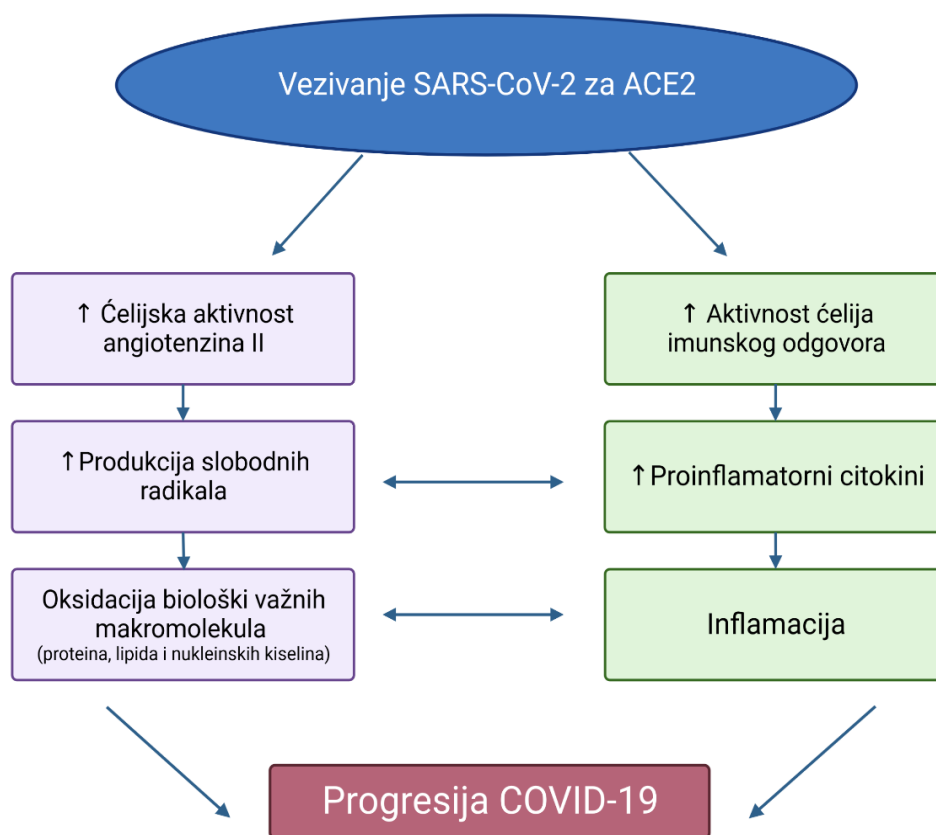
Veruje se da oksidativni stres u SARS-CoV2 infekciji ima značajnu ulogu u nekoliko različitih procesa koji uključuju interakciju virusa sa ćelijama domaćina, replikaciju virusa, održavanje pojačanog inflamatornog odgovora i nastanak različitih oštećenja tkiva i organa (145). Virus ulazi u ćelije domaćina preko ACE2 receptore koji su, između ostalog, prisutni i u pneumocitima tipa II plućnih alveola. Vezivanje za ACE2 receptor dovodi do razgradnje angiotenzina II u angiotenzin. Angiotenzin II stimuliše nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidazu, članicu NOX (*engl. NADPH oxidase*) familije sa do sada jedinom poznatom funkcijom, a to je produkcija ROS. Ovaj enzim se nalazi u membrani pneumocita tipa II. Kao odgovor angiotenzin blokira NADPH oksidazu i na taj način reguliše redoks homeostazu. Naime, vezivanje virusa za ACE2 dovodi do smanjene ekspresije ovih receptora, te samim tim utiče na povećano stvaranje ROS i posledično dovodi do oštećenja ćelija, što uključuje peroksidaciju lipida, karbonilaciju proteina i oštećenje DNK kroz uspostavljen ciklus oksidativnog stresa (Slika 25.) (146).

Oksidativni stres je često povezan sa disfunkcijom mitohondrija i apoptozom. Mitohondrije igraju značajnu ulogu u patološkim inflamatornim procesima kao i u programiranoj ćelijskoj smrti kod pacijenata sa COVID-19 (147,148). Aktivacija inflamazoma, gubitak potencijala mitohondrijalne membrane i metabolički šifit zapaženi su u monocitima kod pacijenata sa COVID-19, koji su imali različite oblike ove bolesti (149). Pokazano je da neutrofili i makrofagi ne sadrže veliki broj mitohondrija, ali da je stvaranje mitohondrijalnih ROS (*engl. mitochondrial ROS, mtROS*) neophodno za intracelularnu signalizaciju. Naime, nakon aktivacije neutrofila dolazi do produkcije visokih koncentracija ROS, kao deo odbrambenog procesa protiv virusa (150,151). Povišen broj neutrofila je karakterističan za teže oblike COVID-19, a visok odnos neutrofila i limfocita (*engl. neutrophil to lymphocyte ratio, NLR*) bio je udružen sa lošom prognozom pacijenata sa ovim oboljenjem. Naime, visok NLR je bio povezan sa velikom produkcijom ROS, narušenim tkivnim integritetom, trombotičkim komplikacijama i naposljetku razvojem težeg oblika bolesti (152,153).

Produkcija slobodnih radikala kao odgovor na virusnu infekciju predstavlja deo nespecifične reakcije organizma na prisustvo virusa. Međutim, pored direktnog učešća u imunskom odgovoru, slobodni radikali deluju i kao signalni molekuli koji utiču na aktivnost imunskih i drugih ćelija. Jedan od glavnih fokusa istraživanja u ovoj oblasti je bilo upravo rasvetljavanje najvažnijih mehanizama koji održavaju vezu između pojačanog inflamatornog odgovora i stvaranja slobodnih radikala u COVID-19. Naime, u uslovima preterane imunske reakcije u COVID-19, oluja slobodnih radikala prati takozvanu "citokinsku oluju", stvarajući jednu vrstu začaranog kruga, gde pod uticajem slobodnih radikala dolazi do ispoljavanja različitih citotoksičnih efekata. Tako je kod teškog oblika COVID-19 utvrđeno povećano stvaranje citokina poput IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 i TNF (149,154,155). Takođe, pokazano je da značajnu ulogu u antivirusnom odgovoru ima IFN-

$\gamma$ . Odavno je poznato da IL-1 $\beta$  i IL-2 dovode do povećane produkcije kako ROS ali i RNS. IFN- $\gamma$  i TNF dodatno stimulišu stvaranje RNS (156). IL-6 dovodi do aktivacije neutrofila i monocita, čime se opet povećava produkcija slobodnih radikala. Sa druge strane, slobodni radikali kiseonika mogu da povećaju produkciju IL-6. U prilog ovom začaranom krugu govore i rezultati studija koje su pokazale da su povišeni nivoi IL-6 bili udruženi sa većom stopom mortaliteta kod pacijenata sa COVID-19 koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege (157).

Oksidacija biološki važnih makromolekula poput proteina, lipida i nukleinskih kiselina čini deo patofiziološke osnove nastanka i progresije brojnih patoloških stanja, između ostalog i COVID-19. Naime, poznato je da slobodni radikali reaguju sa višestruko nezasićenim masnim kiselinama lipida, sa aminoacil lancima proteina ili sa ostacima baza i šećera nukleotida ili samih nukleinskih kiselina. Pokazatelji oksidativnog oštećenja se mogu odrediti rutinskim ili naprednijim laboratorijskim metodama i podrazumevaju merenje koncentracije biomarkera oksidativnog oštećenja proteina (sadržaj tiol grupa, uznapredovalih oksidativnih produkata proteina (*engl. advanced oxidation protein products, AOPP*), oksidativnog oštećenja lipida (sadržaj malondialdehida, izoprostana) i oksidativnog oštećenja DNK: 8-hidroksi 2'-deoksiguanozina (8-OHdG), ali i ukupne prooksidativno-antioksidativne ravnoteže. Nekoliko studija je pokazalo da su biomarkeri pokazatelja oksidativnog stresa bili viši kod pacijenata sa COVID-19 nego kod zdravih osoba kao i kod težih oblika COVID-19 u odnosu na osobe sa blažom formom bolesti (149,154,155).



**Slika 25.** Uzajamni odnos oksidativnog stresa i inflamacije u patogenezi COVID-19; Pripremljeno u [www.biorender.com](http://www.biorender.com), prilagođeno po *Forcados i saradnici* (158), sa dozvolom izdavača

### 1.10.1 Oksidativno oštećenje lipida

Jedna od posledica neravnoteže između produkcije prooksidanasa i antioksidativnog kapaciteta ćelija je oštećenje ćelija, tkiva i organa izazvana oksidativnim oštećenjem lipida. Poznato je da visoki nivoi slobodnih radikala, kao i ROS mogu dovesti do direktnog oštećenja lipida. Lančana reakcija koja nastaje usled oksidativnog oštećenja lipida naziva se lipidna peroksidacija. Ovaj proces obuhvata tri faze: 1) inicijaciju: formiranje lipidnih radikala koji pokreću peroksidativnu lančanu reakciju; 2) propagaciju: peroksidativna lančana reakcija za koju je karakteristično da broj radikala ostaje konstantan; i 3) terminaciju: zaustavljanje peroksidativne lančane reakcije kroz međusobnu interakciju radikala (159). Lipidni hidroperoksidi (*engl. hydroperoxide derivatives of lipids, LOOH*) predstavljaju jedinstvene prekursore za dalju produkciju slobodnih radikala ( $LO^{\cdot}$ ,  $L^{\cdot}$ ,  $L'OO^{\cdot}$ ) odgovornih za inicijaciju i propagaciju ove lančane reakcije (160). Navedeni proces za posledicu ima oštećenje membrane, a samim tim i narušavanje integriteta ćelija.

Lipidi su veoma podložni peroksidaciji, naročito polinezasićene masne kiseline koje sadrže dvostruke veze (161). Proizvodi peroksidacije lipida obuhvataju jedinjenja poput malondialdehida (*engl. malondialdehyde, MDA*), propanal, heksanal i 4-hidroksinonenala (*engl. 4-hydroxynonenal, 4-HNE*) (162). MDA predstavlja jedan od završnih produkata peroksidacije lipida koji i sam pokazuje hemijsku reaktivnost. Naime, MDA ima sposobnost da reaguje sa nukleofilnim centrima poput onih koji se formiraju u okviru molekula DNK ili proteinskih motiva (163). Navedena osobina ovog jedinjenja je iskorišćena u uspostavljanju jedne od metoda za laboratorijsko određivanje njegovog sadržaja, ali ujedno predstavlja i prepreku u proceni stepena lipidne peroksidacije (160). Naime, MDA perzistira u dve forme: 1) kao slobodan, čiji sadržaj se najčešće određuje kao biomarker oksidativnog oštećenja lipida, ili 2) kovalentno vezan za pojedine makromolekule, koji se još i označavaju kao MDA-adukti ili konjugati (163). Pored toga, utvrđeno je da MDA može delovati kao signalni posrednik u regulaciji ekspresije pojedinih gena (140).

Kao odgovor na peroksidaciju lipida ćelijske membrane u zavisnosti od specifičnih okolnosti u kojima se nalazi ćelija, može doći do prevage reparativnih procesa i preživljavanja ćelije ili do indukcije ćelijske smrti. U fiziološkim uslovima ili u uslovima niske peroksidacije lipida, ćelije angažuju konstitutivne antioksidativne odbrambene sisteme, koji dovode do aktivacije signalnih puteva. Aktivirani signalni putevi regulišu aktivnost antioksidantnih proteina kroz obim njigove sinteze, što rezultuje adaptivnim odgovorom na stres. Nasuprot tome, pod višim nivoima peroksidacije lipida, stepen oksidativnog oštećenja nadmašuje regenerativni kapacitet, što dovodi do indukcije apoptoze ili nekroze (140).

Pokazano je da se navedene reakcije koje dovode do značajnog stepena oštećenja lipida mogu javiti u procesu nastanka i progresije brojnih oboljenja, kao što su dijabetes, ateroskleroza, srčana insuficijencija, kancer, Alchajmerova bolest i reumatoidni artritis (164). Studije koje su sprovedene do sada su pokazale određeni stepen povezanosti između peroksidacije lipida i težine bolesti COVID-19. Koncentracije MDA u plazmi su bile više kod pacijenata sa COVID-19 u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, a takođe je uočeno da su značajno veće koncentracije MDA imali pacijenti koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege (165). *Fernandez i saradnici* su pokazali da je viši stepen peroksidacije

lipida nezavisno povezan sa većim rizikom od intubacije ili smrtnog ishoda kod pacijenata sa COVID-19 u prvih 28 dana bolesti (166).

### 1.10.2 Oksidativno oštećenje DNK

Do oštećenja DNK može doći usled dejstva unutrašnjih i spoljašnjih procesa koji se mogu odvijati pod uticajem jonizujućeg zračenja, toksičnih hemijskih agenasa, ultraljubičastih zraka, ali i inflamacije i preterane produkcije reaktivnih kiseoničnih jedinjenja. Kao rezultat ovih oštećenja dolazi do grešaka u procesu translacije, inhibiciji sinteze proteina, mutacija i karcinogeneze. Oksidativno oštećenje DNK dovodi do narušavanja strukture i integriteta DNK (167). Najveću sklonost ka oksidativnoj modifikaciji pokazuju azotne baze, na prvom mestu guanin koji ima najniži oksidativni potencijal (168). Visoko reaktivni hidroksilni radikal reaguje sa purinskom nukleobazom što za posledicu ima transverziju nukleinskog para guanozin-citozin u timin-adenin par (169). Prilikom ovih procesa dolazi do stvaranja većeg broja produkata poput 8-hidroksideoksiguanozina, 4-hidroksinonenalni i malondialdehidni guanin adukti DNK, koji mogu poslužiti kao biomarkeri oksidativnog oštećenja DNK. Jedan od najviše proučavanih redoks biomarkera je 8-hidroksi-2deoksiguanozin (*engl. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG*) (171). Povećane koncentracije 8-OHdG su izmerene kod pušača, etiličara kao i nakon izlaganja zagađivačima iz spoljašnje sredine (167). Takođe, visoke koncentracije 8-OHdG prisutne u različitim biološkim uzorcima, registrovane su kod neurodegenerativnih i hroničnih inflamatornih oboljenja, kao i kod raznih vrsta karcinoma (172).

Od ranije je poznato da virusi mogu pokrenuti mehanizme koji dovode do oštećenja DNK, bilo putem procesa koji su vezani za samu replikaciju virusa unutar ćelije, bilo u vezi sa akutnom ili hroničnom inflamacijom do koje virus dovodi (173). Opisano je nekoliko direktnih i indirektnih načina na koje *Coronavirus* može dovesti do oštećenja DNK. Jedan od direktnih mehanizama delovanja je preko nestrukturnog proteina 13 (*engl. nonstructural protein 13, nsp13*) SARS-CoV-2 koji interreaguje sa DNK polimerazom, dovodeći do narušene replikacije DNK lanca, njegovog oštećenja, fosforilacije H2X2 histona i zaustavljanja ćelijskog ciklusa (174). Drugi direktni mehanizam delovanja je preko tumor-supresor proteina p53 (*engl. tumor suppressor protein, p53*) koji predstavlja centralni regulator stabilnosti genoma, toka ćelijskog ciklusa i supresije replikacije virusa. Naime, pokazano je da virus izaziva degradaciju i disregulaciju aktivnosti ovog proteina, dovodeći do narušavanja redoks ravnoteže, čime se pospešuje oštećenje DNK (175). Još jedan od direktnih mehanizama podrazumeva učešće proteina nukleokapsida SARS-CoV koji indukuje hiperekspresiju ciklooksigenaze 2 (*engl. cyclooxygenase-2, COX2*) u plućima. COX2 pospešuje genetsku nestabilnost i oštećenje DNK, indukujući produkciju DNK adukata kao i uticajem na sintezu glutationa (176). Osim toga, pokazano je da virus dovodi do produkcije prostaglandina E2 koji doprinosi proinflamatornom stanju, pospešuje oksidativni odgovor i indukuje oštećenje DNK (176). Osim navedenih direktnih, opisani su i indirektni mehanizmi oštećenja koji efekte ispoljavaju preko IL-6, C-reaktivnog proteina, puteva povezanih sa peroksidacijom lipida, ali i brojni drugi (177).

*Lorente i sar.* su pokazali da su koncentracije markera oksidativnog oštećenja DNK i RNK bile više kod pacijenata sa letalnim ishodom u odnosu na preživjele pacijente sa COVID-19 (178). Slične rezultate su prezentovali *Tepebasi i sar.* gde je kod pacijenata sa težim oblicima pneumonije bila izraženija inflamatorna reakcija i stepen oksidativnog stresa, kao i stepen oštećenja DNK (179).

### 1.10.3 Oksidativno oštećenje proteina

Oksidacija proteina je proces po tipu kovalentne modifikacije, koji nastaje usled direktne reakcije aminokiselina sa ROS, ali i indirektnim putem, reakcijama sa sekundarnim nusproizvodima oksidativnog stresa (181). Istraživanja koja su sprovedena do sada, ukazuju da oksidativna modifikacija proteina može biti reverzibilna ali i ireverzibilna. Kada su u pitanju reverzibilne oksidativne modifikacije proteina, one su uglavnom odnose na modifikacije cisteina i obuhvataju S-sulfenaciju, S-nitrozilaciju, S-glutationilaciju i formiranje disulfidnih veza (184). Od ireverzibilnih, u literaturi se najčešće navode proces karbonilacije, koji zahvata pojedine aminokiseline kao što su arginin, histidin, lizin, prolin, treonin i cistein (182) kao i proces nitracije, koji je znatno selektivniji i dovodi do nastanka nitrotirozina (183). Pokazalo se da hidroksilni radikal dovodi do preuzimanja vodonikovog atoma iz pojedinih molekula aminokiselina što dovodi do propagacije lančane reakcije (185). Navedeni procesi narušavaju strukturu i konformaciju proteina ali i ostalih susednih molekula, i dovode do modifikacija koje za posledicu imaju agregaciju proteina i izmenjenu funkciju.

Uznepredovali oksidativni produkti proteina (*engl. advanced oxidation protein products, AOPP*) nastaju u reakciji hlorisanih oksidanata, kao što su hloramin i hipohlorna kiselina, sa proteinima plazme i predstavljaju marker koji se najčešće koristi za procenu stepena oštećenja oksidativnog stresa proteina (186). Stanja za koja se zna da su značajno povezana sa akumulacijom produkata oksidacije proteina, a koja dovode do smanjene aktivnosti enzima potrebnih za važne fiziološke funkcije su hronična bubrežna insuficijencija, Alchajmerova bolest, katarakta, mišićna distrofija, dijabetes, ateroskleroza i respiratorni distress sindrom (187).

Utvrđeno je da AOPP imaju ulogu kao medijatori aktivacije monocita i neutrofila i da kao takvi predstavljaju markere intenziteta inflamacije koji se mogu koristiti za predikciju toka bolesti kao što je dijabetes (188). Takođe je pokazano da su AOPP u značajnoj korelaciji sa koncentracijama neopterina, koji stvaraju makrofagi nakon stimulacije interferonom gama (189). Skorašnja istraživanja su pokazale da su povišeni nivoi AOPP povezani sa stepenom inflamacije kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Nakon perioda od šest i dvanaest meseci od infekcije, nivoi AOPP su se značajno smanjili u odnosu na nivoe koji su detektovani tokom akutne faze bolesti (190). U studiji koju su sprovedi *Dukastel i sar.* nađeno je da su povišeni nivoi AOPP povezani sa inflamatornim procesom pacijenata sa COVID-19 i u korelaciji sa drugim biomarkerima inflamacije (191).

### 1.11 Značaj oksidativnog stresa u progresiji COVID-19 bolesti i njegova povezanost sa promenama na MDCT

Kako virus SARS-CoV-2 pokazuje tropizam za respiratorne ćelije, česta manifestacija bolesti jeste pneumonija. U cilju procene zahvaćenosti plućnog parenhima inflamacijom, ali i stratifikacije težine bolesti, odluke o eventualnoj hospitalizaciji, potrebi za lečenjem u jedinici intenzivne nege ili predikciji ishoda, kao značajan imidžing modalitet se pokazao CT grudnog koša. Dosadašnje studije su pokazale da određivanje CT skora koji ukazuje na ozbiljnost bolesti predstavlja koristan alat kako za početnu procenu pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, jer pozitivno korelira sa biomarkerima inflamacije i organske disfunkcije, tako i za predikciju mogućeg ishoda bolesti. Takođe je

opisana temporalna dinamika inflamatornih promena u plućnom parenhimu, pri čemu se određeni obrasci sreću u određenim fazama bolesti. Ipak, u literaturi do sada nije dovoljno rasvetljena povezanost biomarkera oksidativnog stresa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Zbog udruženosti citokinske oluje sa olujom slobodnih radikala, može se pretpostaviti da u akutnom toku bolesti kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, pokazatelji oksidativnog stresa mogu da koreliraju sa poznatim markerima inflamacije i biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa. Svojom dinamikom tokom praćenja pacijenata kroz vremenske preseke, pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida, molekula DNK i proteina bi mogli biti povezani sa promenama na multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom i time ukazati na razlike između ambulantno lečenih pacijenata i onih čije stanje je zahtevalo hospitalizaciju.

Stoga, u toku ovog istraživanja po prvi put će biti analizirani pokazatelji oksidativnog stresa i njihova korelacija sa markerima inflamacije i biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa kao i promenama na multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji toraksa u akutnom toku COVID-19 bolesti. Određivanje profila pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina doprinelo bi rasvetljavanju uloge oksidativnog stresa u nastanku kliničkih manifestacija nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, kod kojih je isključeno postojanje komorbiditeta koji spadaju u grupu oksidativnih oboljenja. Takođe, važno je ustanoviti da li se profil pokazatelja oksidativnog oštećenja važnih makromolekula razlikuje između hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom u odnosu na ambulantno lečene pacijente. Praćenje promena navedenih markera oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina tokom vremena, odnosno na prijemu, kao i u daljem toku bolesti bi moglo da ukaže na predikciju ishoda COVID-19 pneumonije.

## **2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitati povezanost pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti sa markerima inflamacije i bihemijskim markerima oštećenja organa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.
2. Ispitati povezanost pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti sa promenama na MDCT toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.
3. Ispitati profil promena pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u vremenskim presecima, na prijemu, 7. i 14. dana toka bolesti, kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.
4. Ispitivanje pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti kao prediktora težine COVID-19 pneumonije.

### 3 MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Dizajn studije

Prospektivna studija slučajeva je sprovedena u Kliničko bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" u saradnji sa Institutom za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinskog Fakulteta u Beogradu u okviru Centra izvrsnosti za redoks medicinu.

#### 3.2 Selekcija ispitanika

Studija je izvedena u periodu od jula do oktobra 2020. godine, tokom drugog epidemijskog talasa u Srbiji. U studiju je bilo uključeno 58 pacijenata (24 muškarca, 34 žena; prosečne starosti  $48,20 \pm 13,46$  godina) sa laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom i promenama na plućima karakterističnim za COVID-19 pneumoniju, lečenih u Kliničko bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" u Beogradu.

Ispitanici su bili podeljeni u grupu koja je lečena hospitalno i grupu koja je lečena ambulantno, u skladu sa kriterijumima datim u Nacionalnom vodiču za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa COVID-19 (verzija 9). Detaljan uvid u genomsku karakterizaciju sekvenci čitavog genoma virusa prisutnog tokom drugog epidemijskog talasa u Srbiji koji je počeo u junu 2020. godine, objavljen je u studiji od strane *Miljanović i sar* (192).

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su bili:

- Muškarci ili žene, stariji od 18 godina;
- Laboratorijski potvrđeno prisustvo infekcije SARS-CoV-2 virusom (PCR ili brzim antigenskim testom), u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije (193);
- Prisustvo promena na plućima karakterističnih za COVID-19 pneumoniju (promene po tipu "mlečnog stakla", promene po tipu "popločavanja", konsolidacije i promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla");
- Odsustvo komorbiditeta koji spadaju u grupu oksidativnih oboljenja ili prisustvo regulisane osnovne hronične bolesti;
- Saglasnost pacijenata da učestvuju u studiji, uz potpisan informisani pristanak.

U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa težom formom bolesti ili oni sa smrtnim ishodom. Uslov za isključivanje iz istraživanja je bila želja ispitanika da više ne učestvuje u istraživanju.

Za prikupljanje osnovnih demografskih i epidemioloških podataka su korišćeni podaci iz istorije bolesti, kao i strukturisani epidemiološki upitnik (Prilog I i II). U našem istraživanju, gojazni pacijenti su definisani kao osobe sa indeksom telesne mase (*engl. body mass index, BMI*) većim od  $25 \text{ kg/m}^2$ , a pušači kao osobe koje su navele da su pušile svakog dana tokom perioda koji je minimalno iznosio 60 dana do trenutka uključivanja u studiju.

### 3.3 Pravni i tehnički preduslovi

Studija je planirana u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Kliničko bolničkog centra "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" (broj etičke odluke 01-7661, datum 1. jul 2020. god.), Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj etičke odluke 1322/IV-9, datum 18.04.2022.god.) kao i sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji iz 2013. godine. Svi ispitanici od kojih je uzet biološki materijal korišćen u studiji, kao i lični podaci, potpisali su pristanak za učešće u studiji. Ispitanici su takođe obavješteni o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

### 3.4 Materijal

#### 3.4.1 Krv

Uzorci pune krvi (oko 3 mL) sa EDTA kao antikoagulansom su uzeti u tri vremenske tačke (na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu), od svih ispitanika koji su bili uključeni u studiju. Plazma je izdvajana centrifugiranjem na 3000 obrtaja/min u trajanju od 15 min. u centrifugi sa hladjenjem na +4°C. Uzorci su zatim alikvotirani, zamrzavani na -80°C i čuvani u Kliničko bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" do analiziranja. Zbog potrebe rada sa infektivnim uzorcima, analize su sprovedene u laboratorijama Zavoda za biocide i medicinsku ekologiju u Beogradu, koje ispunjavaju uslove u vidu biosigurnosti sa odgovarajućim stepenom bezbednosti.

### 3.5 Metode

#### 3.5.1 Određivanje markera inflamacije

Vrednosti nivoa markera inflamacije odnosno, broj celularnih komponenti krvne slike, koncentracije reaktanata akutne faze (interleukin 6, C reaktivni protein i feritin) dobijene su iz rutinske laboratorijske prakse, upotrebom komercijalnih reagenasa. KS su određene metodom fluorescentne protočne citometrije na hematološkom brojaču Sysmex XN-1000 (*Sysmex Corporation, Japan*). U sklopu KS, Hgb je određivan SLS metodom (natrijum-lauril sulfat). IL-6 i feritin određeni su u serumu hemiluminescentnim imunoesejom (eng. *chemiluminescent immunoassay, CLIA*) na imunoanalizatoru Immulite 2000 (*Siemens Healthcare GmbH, Germany*). Serumske koncentracije CRP-a određene su komercijalno dostupnom turbidimetrijskom PETIA metodom (*Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay*), takođe na biohemijskom autoanalizatoru *Dimension EXL 200* (*Siemens Healthcare GmbH, Germany*). Referentni opseg za sve ispitivane parametre je prikazan u Tabeli 1.

Tabela 1. Referentni opseg za parametre inflamacije

Parametri inflamacije	Referentni opseg
Leukociti (n)	4,0-10,0x10 <sup>9</sup>
Neutrofili (n)	2,06-6,49x10 <sup>9</sup>
Limfociti (n)	1,19-3,35x10 <sup>9</sup>
Monociti (n)	0,12-0,84x10 <sup>9</sup>
NLR	1-3
IL-6 (pg/ml)	0,0-5,9
CRP (mg/l)	<6,0
Feritin (ng/ml)	
Žene	5-159
Muškarci	28-397

NLR- *engl. neutrophil-lymphocytes ratio*; IL-6 – interleukin 6; CRP- C reaktivni protein

### 3.5.2 Određivanje biohemijskih markera oštećenja organa

Vrednosti biohemijskih markera oštećenja bubrega (koncentracije uree i kreatinina), srčanog i skeletnog mišića (aktivnost kreatin kinaze i aspartat aminotransferaze) kao i hepatocita (aktivnost alanin i aspartat aminotransferaze i laktat dehidrogenaze) dobijene su iz rutinske laboratorijske prakse, upotrebom komercijalnih reagenasa. Koncentracija uree određena je spektrofotometrijski, enzimskom metodom sa ureazom, koncentracija kreatinina određena je modifikovanom kinetičkom *Jaffe* metodom (sa alkalnim pikratom), dok su katalitičke aktivnosti enzima aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) određene adaptiranim metodama po IFCC-u (*engl. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) na biohemijskom autoanalizatoru *Dimension EXL 200 (Siemens Healthcare GmbH, Germany)*. Referentni opseg za sve ispitivane parametre je prikazan u Tabeli 2.

Tabela 2. Referentni opseg za biohemijske markere oštećenja organa

Biohemijski markeri oštećenja pojedinih organa	Referentni opseg
Urea (mmol/L)	2,7-8,7
Kreatinin (μmol/L)	50,0-110,0
ALT (U/L)	16,0-63,0
AST (U/L)	8,0-40,0
LDH (U/L)	81,0-234,0
CK (U/L)	20,0-220,0

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK-kreatin kinaza

### 3.5.3 Određivanje nivoa malondialdehida u plazmi enzimskim imunoesejom (ELISA)

Nivoi malondialdehida (*engl. malondialdehyde, MDA*), pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, određivani su u plazmi kompetitivnom ELISA metodom uz pomoć *MDA ELISA kit (Elabscience, Houston, Texas, USA, E-EL-0060)*, prema uputstvu proizvođača.

Ukratko, tokom reakcije MDA iz uzorka, odnosno standarda, kompetitivno se vezuje za mesta na antitelima koja su specifična za detekciju MDA. Višak konjugata iz uzorka, odnosno standarda koji se nije vezao, ispere se sa mikrotitarske ploče, a zatim se doda avidin konjugovan sa peroksidazom. Nakon kratke inkubacije, dodaje se rastvor supstrata. Reakcija enzim-supstrat se prekida dodavanjem stop rastvora. Apsorbanca uzoraka, odnosno standarda, je čitana na 450 nm talasne dužine na *LKB 5060-006 Micro Plate Reader (Vienna, Austria)*. Koncentracija MDA u uzorcima plazme je zatim određivana upoređivanjem optičke gustine uzoraka sa standardnom krivom. Rezultati su izraženi kao ng/ml MDA.

#### **3.5.4 Određivanje nivoa uznapredovalih oksidativnih produkata proteina u plazmi kolorimetrijskom metodom**

Kvantitativno određivanje nivoa uznapredovalih oksidativnih produkata proteina (*engl. advanced oxidation protein products, AOPP*), vršeno je korišćenjem standardnog metoda *OxiSelect AOPP Assay Kit (Cell Biolabs, Inc., San Diego, California, USA, STA-318)* na ploči, prema preporukama proizvođača. Ukratko, uzorci koji sadrže AOPP, odnosno hloraminski standardi se pomešaju sa inicijatorom, koji započinje proces razvijanja boje. Nakon kratke inkubacije, dodaje se rastvor za zaustavljanje reakcije. Apsorbanca uzoraka i standarda se nakon toga očitava na standardnom spektrofotometrijskom čitaču mikrotitarske ploče na 340 nm. Sadržaj AOPP u uzorcima plazme određivan je poređenjem sa unapred pripremljenom standardnom krivom. Rezultati su izraženi kao  $\mu$ M hloramina.

#### **3.5.5 Određivanje nivoa 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina u plazmi enzimskim imunoesejom (ELISA)**

Kvantitativno merenje 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina (8-OHdG), pokazatelja oksidativnog oštećenja DNK, određivano je korišćenjem standardnog metoda *OxiSelect Oxidative DNA Damage ELISA kit (Cell Biolabs, Inc., San Diego, California, USA, STA-320)* prema preporukama proizvođača. Ukratko, 50 $\mu$ l plazme, odnosno 8-OHdG standarda je nanošeno na mikrotitarsku ploču koja je prethodno obložena sa 8-OHdG, odnosno BSA konjugatom. Nakon kratke inkubacije dodato je anti-8-OHdG monoklonsko antitelo, a zatim sekundarno antitelo obeleženo peroksidazom. Apsorbanca uzoraka, odnosno standarda je čitana na 450/620 nm talasne dužine na *LKB 5060-006 Micro Plate Reader (Vienna, Austria)*. Koncentracija 8-OHdG u uzorcima plazme određivana je poređenjem sa unapred određenom standardnom krivom 8-OHdG. Rezultati su izraženi kao ng/ml 8-OHdG.

#### **3.5.6 Radiografska evaluacija pacijenata sa dijagnozom COVID-19 pneumonije**

Svim pacijentima koji su uključeni u studiju učinjen je nekontrastni CT toraksa na dan prijema, 7. i 14. dana po prijemu. Svi CT pregledi su urađeni na aparatu *Canon (former Toshiba), Aquillion One (TSX-301C), 320 row MDCT System (Canon, Tokyo, Japan)*. Regija obuhvaćena pregledom je zahvatala polje od gornje torakalne aperture do kostofreničnih uglova u distalnom delu. Tokom pregleda pacijent je bio u poziciji supinacije sa podignutim rukama i pozicijom stola sa glavom usmerenom put napred. Pregled je rađen tehnikom zadržavanja daha na kraju inspirijuma. Tokom pregleda

korišćeni su parametri voltaža cevi 120 kV sa automatskom modulacijom struje cevi i debljina sloja od 1.0 mm. Svi CT pregledi su bili tumačeni od strane dva radiologa sa velikim iskustvom rada u ovoj oblasti. Pregledi su obrađivani na dijagnostičkim stanicama (*Vitrea extend-Vital, Canon, Tokyo, Japan*), pri čemu su korišćeni alati sa multiplanarnim rekonstrukcijama. Pregled je tumačen u prozoru za plućni parenhim sa karakteristikama (*width, 1600 HU; level, 400 HU*) i u prozoru za medijastinum (meka tkiva) sa karakteristikama (*width, 380 HU; level, 40 HU*). U plućnom parenhimu su analizirani patološki supstrati: opacifikacije po tipu mlečnog stakla (*engl. ground glass opacities, GGO*), opacifikacije po tipu popločavanja (*engl. crazy paving pattern, CP*), konsolidacija (*engl. consolidation, CON*) i opacifikacije po tipu rezidualnog mlečnog stakla (*engl. residual ground glass opacities, rGGO*). Svakom pacijentu je određivan CTSS (*engl. CT severity score*) koji ukazuje na težinu bolesti, u tri vremenska preseka, na prijemu, sedmog i četrnaestog dana po prijemu.

### 3.6 Statistička analiza

Računske (koeficijent varijacije, vrednosti *skewness* i *kurtosis*, statistički test *Shapiro-Wilk*) i grafičke metode (histogram, normalni Q-Q grafikon, detrendovan normalni Q-Q grafikon, grafikon kutije (*engl. boxplot*)) su se koristile za ispitivanje normalnosti raspodele podataka. Statistička analiza je pored deskriptivne statistike, uključivala i proveru statističkih hipoteza, odgovarajućim testovima u zavisnosti od raspodele podataka. U zavisnosti od normalnosti raspodele i homogenosti varijansi, za procenu značajnosti razlike u sadržaju pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula izmerenih u tri vremenske tačke, korišćeni su odgovarajući statistički testovi. Korelacija markera inflamacije, kao i biohemijskih markera oštećenja pojedinih organa sa pokazateljima oksidativnog stresa je analizirana primenom *Pearson*-ovog ili *Spearman*-ovog koeficijenta linearne korelacije. Razlike u sadržaju pokazatelja oksidativnog stresa (MDA, 8-OHdG i AOPP) između hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata tokom vremena (na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu) su ispitivane primenom linearnog pristupa modeliranja mešovitih efekata, koristeći R paket *nlme version 3.1-147*. Što se tiče modela odgovara, procenjeno je korišćenjem *Akaike*-ovog informacionog kriterijuma (AIC); AIC vrednost je 2276,3 for MDA model, 757.0 za 8-OHdG i 2115.5 za AOPP model. Za modelovanje odnosa težine COVID-19 pneumonije i ostalih ispitivanih parametara korišćen je model linearnih mešovitih efekata. Rezultati su grafički predstavljeni pomoću R paketa *ggplot2 verzije 3.3.2*. Analizirane su statističke hipoteze sa nivoom značajnosti od 0,05. Statistička analiza podataka izvršena je koristeći *IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)* i *R-3.5.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)* softvera.

## 4 REZULTATI

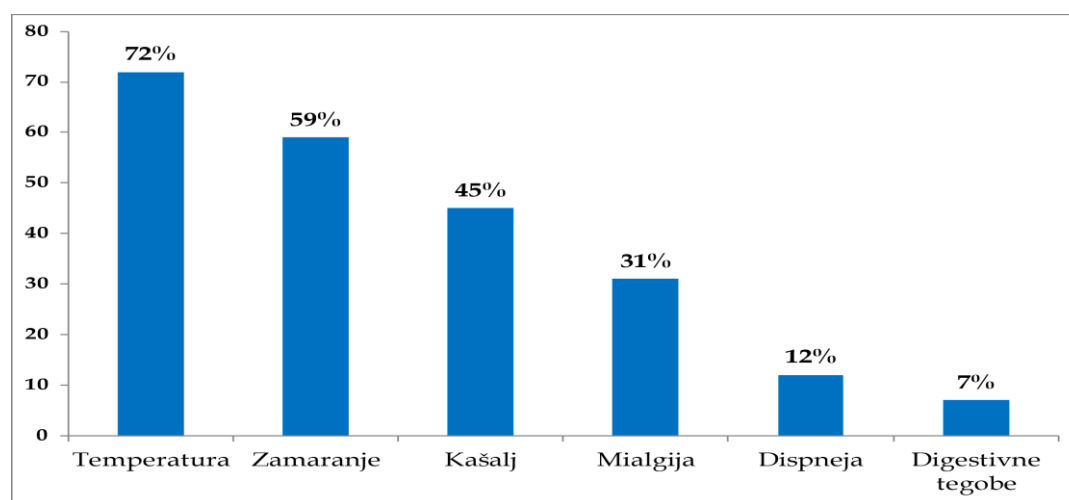
### 4.1 Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa COVID-19 pneumonijom

Ispitivanu grupu je činilo 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, od kojih su 24 (41%) činili muškarci, dok su 34 (59%) činile žene. Pacijenti su se javili na lečenje 4-6 dana od početka tegoba. Većina pacijenata je bila hospitalizovana (n=42, 72%). Samo jedan pacijent je naveo da je pušač, dok je osam pacijenata navelo postojanje komorbiditeta u vidu regulisane hipertenzije. BMI je iznosio  $28,03 \pm 5,34$  kg/m<sup>2</sup> (Tabela 3.).

Tabela 3. Opšte karakteristike ispitivane populacije

Parametar	Vrednost
<b>Starost</b> (godine)	48,20±13,46
<b>Pol</b> , n (%)	
Ženski	34 (59%)
Muški	24 (41%)
<b>Hospitalizacija</b> , n (%)	
Ne	16 (28%)
Da	42 (72%)
<b>Prosečno vreme javljanja lekaru od početka tegoba</b> (dani)	5,82±1,60
<b>Komorbiditeti</b> , n (%)	
Hipertenzija	8 (13%)
Plućna oboljenja	0
<b>Navika pušenja</b> , n (%)	
Ne	57 (98%)
Da	1 (2%)

Od simptoma zbog kojih su se javljali na pregled, najveći broj pacijenata se žalio na povišenu temperaturu (72%), zamaranje (59%) i kašalj (45%), dok su se bolovi u mišićima, otežano disanje i digestivne tegobe javljale kod manje od 30% pacijenata (Slika 26.).



Slika 26. Učestalost simptoma kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu

## 4.2 Primenjena terapija kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom

Terapija koja je primenjivana tokom bolesti prikazana je u Tabeli 4. Kao što je naznačeno, svi pacijenti (100%) su dobijali suplemente u vidu vitamina C, vitamina D i cinka, prema tada aktuelnim smernicama Nacionalnog vodiča za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa COVID-19. Tokom lečenja, većina pacijenata je primala antikoagulantnu terapiju, od kojih su pojedini dobijali niskomolekularni heparin, a pojedini acetilsalicilnu kiselinu. Tokom perioda praćenja od četrnaest dana, pacijenti koji su inicijalno bili na niskomolekularnom heparinu (n=40, 69%) su u kasnijem toku bolesti bili prebačeni na acetilsalicilnu kiselinu, dok su neki od njih ostali na započetoj terapiji (n=17, 29%). *Favipiravir* (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), antivirusni lek koji se primenjivao u drugom epidemijskom talasu u Srbiji, primenjen je kod 26% pacijenata, a *Tocilizumab* (C<sub>6428</sub>H<sub>9976</sub>N<sub>1720</sub>O<sub>2018</sub>S<sub>42</sub>) je dobio samo jedan pacijent. Pojedini pacijenti koji su bili hospitalizovani su dobijali oksigenoterapiju na prijemu (n=17, 29%), dok je nakon četrnaest dana samo jedan pacijent zahtevao terapiju kiseonikom. Što se tiče preostale terapije, ona je bila zastupljena u manje od 30% pacijenata.

**Tabela 4.** Primenjena terapija tokom bolesti u ispitivanoj grupi pacijenata sa COVID-19 pneumonijom

Terapija	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu
Oksigenacija, n (%)	17 (29)	14 (24)	1 (2)
Vazoaktivni lekovi, n (%)	8 (14)	8 (14)	8 (14)
Hidroksihlorohin, n (%)	10 (17)	-	-
Niskomolekularni heparin, n (%)	40 (69)	40 (68)	17 (29)
Acetilsalicilna kiselina, n (%)	16 (28)	17 (29)	30 (52)
<i>Tocilizumab</i> , n (%)	-	1 (2)	-
<i>Favipiravir</i> , n (%)	15 (26)	-	-
Suplementacija (Vitamin D, Vitamin C i Cink), n (%)	58 (100)	58 (100)	58 (100)

## 4.3 Pregled laboratorijskih parametara inflamacije

Tokom praćenja pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, kroz sedmodnevne vremenske preseke, uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih parametara inflamacije. Ove vrednosti su prikazane kao apsolutni brojevi (Tabela 5.) ili relativni brojevi u formi procenata (Tabela 6.).

**Tabela 5.** Pregled laboratorijskih parametara inflamacije kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Leukociti (n)	5,0±1,8	6,1±1,9	6,6±2,0	<0.001
Neutrofili (n)	3,0±1,7	3,6±1,8	3,8±1,7	0.005
Limfociti (n)	1,4±0,4	1,8±0,5	1,4±0,4	<0.001
Monociti (n)	0,4±0,2	0,5±0,8	0,6±0,2	<0.001
NLR	2,1 (0,4-8,9)	1,8 (0,8-24,6)	1,9 (0,9-8,5)	>0.05
IL-6 (pg/ml)	7,6 (1-112)	4 (1-45)	3 (1-41)	<0.001
CRP (mg/l)	7,2 (0,1-79,8)	3,9 (0,3-83,2)	1,8 (0,02-38,7)	<0.001
Feritin (ng/ml)				
Žene	80,5 (13,0-1500,9)	105,0 (13,0-612,0)	76,5 (12,0-536,0)	0.011
Muškarci	350,0 (136,0-1500,9)	557,0 (156,0-1500,9)	401,0 (103,0-1500,9)	0.004

NLR- *engl. neutrophil-lymphocytes ratio*; IL-6 - interleukin 6; CRP- C reaktivni protein; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov* test

Apsolutni broj elemenata bele krvne loze, odnosno leukocita, neutrofila i limfocita je bio značajno niži od referentnih vrednosti, dok je nivo IL-6 i CRP bio značajno viši ( $p<0,05$ ). Tokom sedmog i četrnaestog dana po prijemu došlo je do pada koncentracije IL-6 i CRP u odnosu na vrednosti od prvog dana, ali su i dalje njihove vrednosti bile iznad referentnih. Kada su u pitanju monociti, uočen je značajan trend porasta njihovog apsolutnog broja tokom navedenog perioda praćenja ( $p<0,05$ ). Što se tiče preostalih parametara inflamacije koje smo pratili, njihove vrednosti su varirale (Tabela 6.).

**Tabela 6.** Pregled odstupanja laboratorijskih parametara inflamacije, izraženo u procentima, kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	Procenat van referentnih vrednosti		
	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu
Leukociti (n)	29%↓	12%↓/3%↑	5%↑/3%↓
Neutrofili (n)	31%↓	12%↓/9%↑	7%↑/7%↓
Limfociti (n)	28%↓	14%↓	2%↑/5%↓
Monociti(n)	3%↑	3%↑	12%↑
NLR	-	-	-
IL-6 (pg/ml)	60%↑	31%↑	17%↑
CRP (mg/l)	56%↑	35%↑	12%↑

NLR - *engl. neutrophil-lymphocytes ratio*; IL-6 - interleukin 6; CRP- C reaktivni protein; ↓ - ukazuje na procenat vrednosti ispod referentnog opsega. ↑ - ukazuje na procenat vrednosti iznad referentnog opsega

U skladu sa kriterijumima koji su dati u Nacionalnom vodiču za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, pacijente smo podelili na grupu koja je lečena hospitalno i grupu koja je lečena ambulantno. Prateći parametre inflamacije kroz tačke praćenja kod 42 hospitalno lečena pacijenta, uočena je statistički visoka značajnost promene u vrednostima apsolutnog broja leukocita, limfocita i monocita, kao i koncentracije IL-6 i CRP ( $p < 0.001$ , Tabela 7.).

**Tabela 7.** Pregled laboratorijskih parametara inflamacije kod 42 hospitalizovana pacijenta sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Leukociti (n)	5,2±1,9	6,1±1,9	6,9±2,1	<0.001
Neutrofili (n)	3,2±1,8	3,6±1,9	4,0±1,8	0.018
Limfociti (n)	1,4±0,4	1,7±0,6	2,0±0,6	<0.001
Monociti (n)	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2	<0.001
NLR	2,3 (0,4-8,9)	1,7 (0,8-24,6)	1,9 (0,5-8,5)	0.395
IL-6 (pg/ml)	11,1 (2,1-112,0)	4,5 (1,0-45,0)	3,1 (1,0-41,0)	<0.001
CRP (mg/l)	15,5 (1,1-79,8)	5,2 (0-83,2)	2,3 (0-38,7)	<0.001
Feritin (ng/ml)				
Žene	89,0 (13,0-1005,9)	124,5 (20,0-612,0)	87,5 (12,0-536,0)	0.030
Muškarci	378,0 (136,0-1500,9)	617,5 (218,0-1500,9)	531,0 (103,0-1500,9)	0.001

NLR- *engl. neutrophil-lymphocytes ratio*; CRP- C reaktivni protein; IL-6- interleukin 6; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov test*

Kod 16 pacijenata koji su lečeni ambulantno, praćenje parametara inflamacije kroz sedmodnevne vremenske preseke nije pokazalo statističku značajnost ( $p > 0,05$ ; Tabela 8.).

**Tabela 8.** Pregled laboratorijskih parametara inflamacije kod 16 nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Leukociti (n)	4,7±1,3	6,1±1,9	5,7±1,5	0.047
Neutrofili (n)	2,6±0,9	3,5±1,6	3,3±1,2	0.028
Limfociti (n)	1,5±0,5	1,9±0,5	1,8±0,5	0.024
Monociti (n)	0,4±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1	0.222
NLR	1,8 (0,4-3,1)	1,9 (0,8-3,7)	1,9 (0,6-3,1)	0.305
IL-6 (pg/ml)	3,5 (1,0-22,8)	2,9 (1,0-5,8)	2,4 (1,0-7,0)	0.043
CRP (mg/l)	2,9 (0,1-52,1)	1,5 (0-11,0)	1,1 (0-10,9)	0.004
Feritin (ng/ml)				
Žene	39,0 (17,0-242,0)	34,0 (13,0-184,0)	38,0 (17,0-150,0)	0.255
Muškarci	285,5 (221,0-775,0)	295,0 (156,0-646,0)	308,5 (137,0-491,0)	0.223

NLR- *engl. neutrophil-lymphocytes ratio*; CRP- C reaktivni protein; IL-6- interleukin 6; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov test*

#### 4.4 Pregled biohemijskih markera oštećenja organa

U cilju procene stepena oštećenja pojedinih organa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, pratili smo vrednosti biohemijskih parametara oštećenja bubrega (koncentracije uree i kreatinina), srčanog i skeletnog mišića (aktivnost kreatin kinaze, CK i aminotransferaze) kao i hepatocita (aktivnost alanin i aspartat aminotransferaze, kao i laktat dehidrogenaze). Vrednosti svih ispitivanih parametara su prikazane su u Tabeli 9.

Uočena je visoko statistički značajna promena aktivnosti kreatin kinaze tokom perioda praćenja ( $p < 0,001$ ), dok je promena vrednosti ostalih navedenih parametara pokazala statističku značajnost ( $p < 0,05$ ; Tabela 9.). Između ostalog, postojala je i statistički značajna promena u vrednostima parametara koji ukazuju na oštećenje bubrega ( $p < 0,05$ ; Tabela 9.) i srčanog mišića, a koje nisu značajno odstupale od vrednosti u odnosu na referentni opseg (Tabela 10.).

**Tabela 9.** Pregled biohemijskih parametara oštećenja pojedinih organa kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Urea (mmol/L)	4,5±1,7	4,5±2,3	5,3±2,7	0.002
Kreatinin (μmol/L)	85,1±21,2	78,8±16,0	83,8±16,8	0.001
ALT (U/L)	33 (17-165)	59 (19-518)	53 (17-253)	0.002
AST (U/L)	22,5 (11-95)	35,5 (11-310)	26 (10-141)	0.018
LDH (U/L)	189,5 (99-473)	192,5 (86-581)	174 (91-411)	0.001
CK (U/L)	66,5 (12-565)	54,5 (15-809)	53,5 (19-518)	<0.001

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK-kreatin kinaza; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov* test

Posmatrajući odstupanja nivoa markera oštećenja jetre u odnosu na njihove referentne vrednosti (Tabela 10.), određene aktivnosti AST i ALT su bile visoke na prijemu. Pored toga, uočen je i porast aktivnosti ispitivanih enzima u drugoj tački praćenja, odnosno nakon 7. dana, da bi u trećoj vremenskoj tački praćenja, aktivnosti bile niže u odnosu na drugo vreme praćenja. Važno je napomenuti da su aktivnosti transaminaza bile iznad referentnih vrednosti i iznad izmerenih vrednosti na prijemu. Dodatno, određivanjem aktivnosti LDH, uočeno je da je aktivnost ovog enzima bila povišena u sve tri tačke praćenja, ali da su najviše vrednosti uočene na prijemu, da bi tokom narednog sedmodnevnog perioda pokazale pad aktivnosti (Tabela 10.).

**Tabela 10.** Pregled odstupanja vrednosti biohemijskih markera oštećenja pojedinih organa, izraženo u procentima, kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	Procenat van referentnih vrednosti		
	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu
Urea (mmol/L)	2%↓/2%↑	9%↓/2%↑	3%↑/2%↓
Kreatinin (μmol/L)	5%↓/9%↑	5%↓/2%↑	2%↑/7%↓
ALT (U/L)	15%↑	41%↑	36%↑
AST (U/L)	15%↑	45%↑	16%↑
LDH (U/L)	26%↑	10%↑	3%↑
CK (U/L)	3%↓/2%↑	2%↓/3%↑	2%↓/5%↑

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK-kreatin kinaza; ↓ - ukazuje na procenat broja pacijenata kod kojih su vrednosti ispod referentnog opsega. ↑ - ukazuje na procenat broja pacijenata kod kojih su vrednosti iznad referentnog opsega

U odnosu na celokupnu ispitivanu grupu, kod 42 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, koji su lečeni hospitalno, uočena je visoko statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u vrednostima koncentracije uree i aktivnosti ALT, mada je i promena vrednosti preostalih ispitivanih parametara bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ; Tabela 11.), osim u slučaju aktivnosti kreatin kinaze ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 11.** Pregled biohemijskih markera oštećenja pojedinih organa kod 42 hospitalizovana pacijenta sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Urea (mmol/L)	4,7±1,8	4,5±2,7	5,6±3,0	<0.001
Kreatinin (μmol/L)	86,4±22,7	78,0±16,4	84,8±17,2	0.004
ALT (U/L)	33,5 (17-165)	66,5 (20-518)	61 (20-253)	<0.001
AST (U/L)	25 (13-95)	42 (15-310)	29,5 (11-141)	0.001
LDH (U/L)	198,5 (120-473)	199 (129-581)	180 (91-411)	0.007
CK (U/L)	70 (12-180)	52 (15-809)	52 (19-518)	0.136

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK-kreatin kinaza; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov* test

Ono što je interesantno je da su aktivnosti LDH kod nehospitalizovanih pacijenata pokazale statistički značajan pad tokom vremena praćenja (Tabela 12.). Pored toga, važno je uočiti da kod ovih 16 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, koji su lečeni ambulantno, nije uočena statistički značajna razlika u praćenju ostalih vrednosti biohemijskih markera oštećenja navedenih organa ( $p > 0,05$ ; Tabela 10.).

**Tabela 12.** Pregled laboratorijskih parametara oštećenja pojedinih organa kod 16 nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

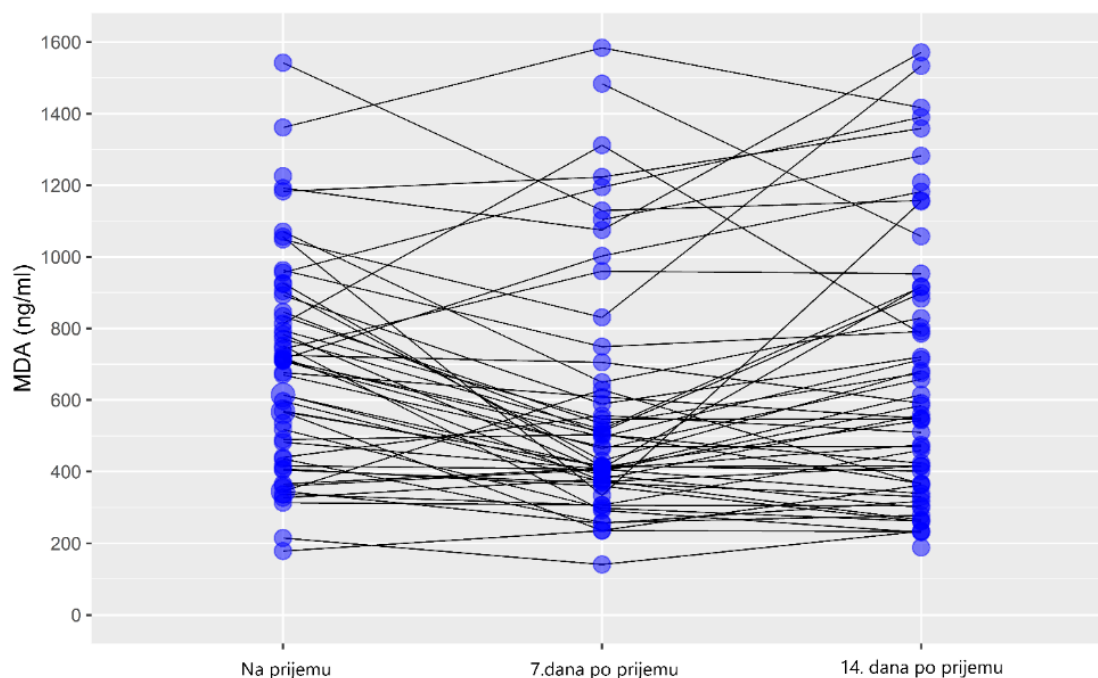
Biohemijski markeri oštećenja organa	Na prijemu	7. dana po prijemu	14. dana po prijemu	p vrednost
Urea (mmol/L)	4,1±1,1	4,5±1,2	4,6±1,3	0.345
Kreatinin (μmol/L)	82±16,9	80,9±15,5	80,9±15,9	0.834
ALT (U/L)	32 (22-66)	42,5 (19-81)	38 (17-123)	0.984
AST (U/L)	20 (11-38)	24 (11-47)	22,5 (10-61)	0.713
LDH (U/L)	176,5 (99-306)	160,5 (86-232)	158 (96-208)	0.021
CK (U/L)	64,5 (25-565)	47 (29-599)	54,5 (39-474)	0.611

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK-kreatin kinaza; U zavisnosti od vrste varijabli i normalnosti raspodele rezultati su prikazani kao medijana (opseg) ili srednja vrednost ± standardna devijacija. p vrednost za ANOVU sa ponovljenim merenjima ili *Friedmanov* test

#### 4.5 Pregled laboratorijskih markera oksidativnog oštećenja makromolekula

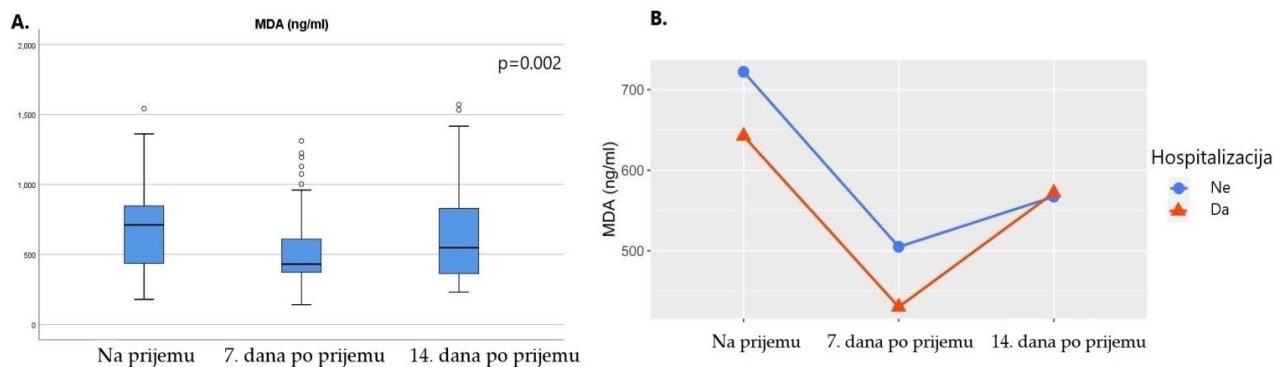
Stepen oksidativnog oštećenja makromolekula kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom procenjivali smo određujući koncentracije markera koji nastaju kao rezultat oksidativnog oštećenja lipida (MDA), DNK (8-OHdG) i proteina (AOPP) u plazmi. Marker oksidativnog oštećenja makromolekula su praćeni kroz tri vremenske tačke: na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu, kako kod celokupne ispitivane grupe, tako i kod hospitalizovanih pacijenata u odnosu na one koji su ambulanto lećeni.

Vremenski profil promena koncentracije MDA u plazmi pojedinačno za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom je prikazan na Slici 27.



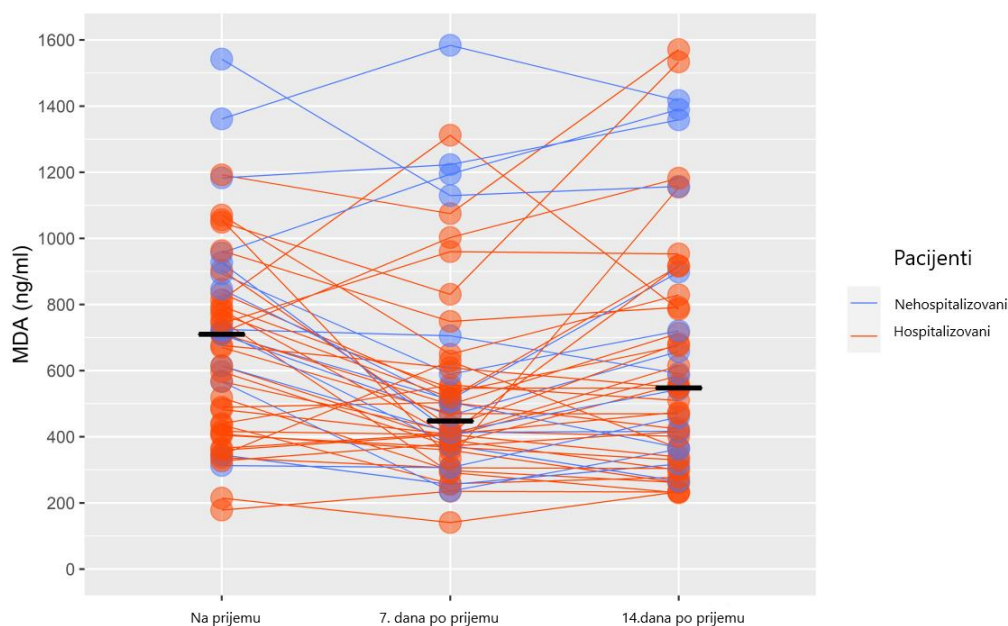
**Slika 27.** Vremenski profil promena koncentracije MDA u plazmi za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno; MDA – *engl. malondialdehyde*

Vrednosti koncentracije MDA u plazmi su bile najviše na prijemu 709,8ng/ml (178,4-1542,1), dok su 7. dana praćenja pokazale pad na 477,5 ng/ml (140,64-1583,6;  $p=0.030$ ), da bi 14. dana po prijemu njene vrednosti pokazale porast na 547,5 ng/ml (230,6-1570,8), što je i dalje manje u odnosu na inicijalnu vrednost ( $p=0.002$ ; Slika 28. A). Nakon izvršene podele pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na one koji su lečeni hospitalno i one koji su lečeni ambulantno, uočeno je da je vremenski tok promena koncentracije MDA u plazmi pokazao sličan obrazac tokom vremena praćenja, sa tim da je porast koncentracije MDA u plazmi četrnaestog dana po prijemu bio izraženiji u grupi pacijenata koji su hospitalizovani (Slika 28. B).



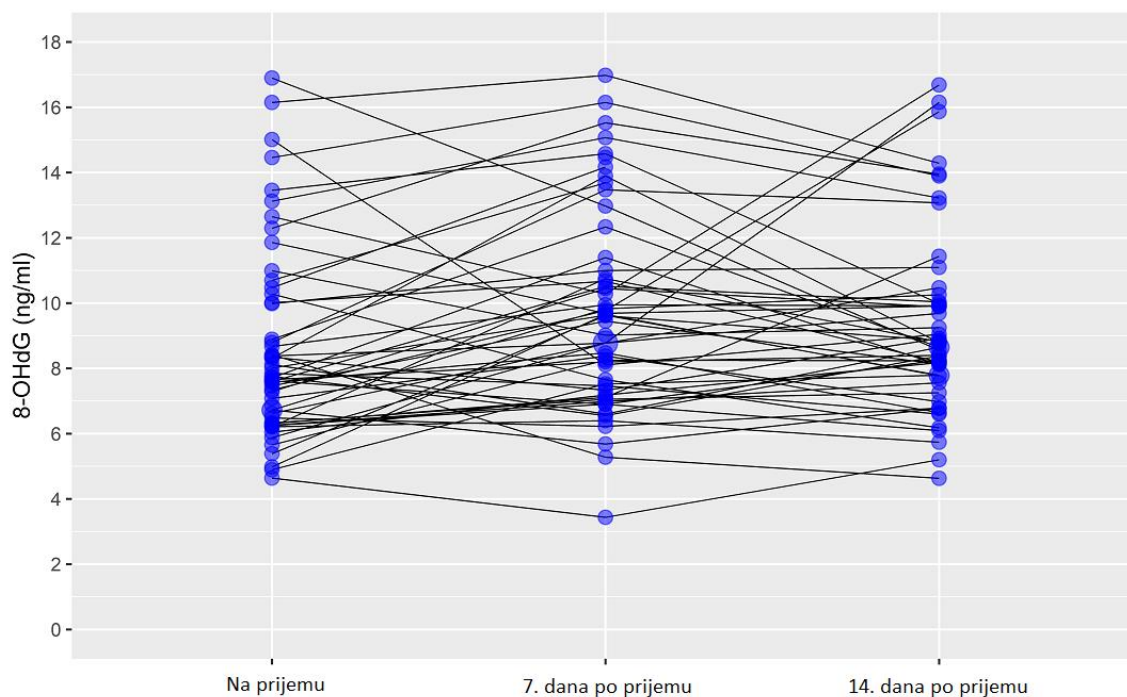
**Slika 28.** Vremenski profil promena koncentracije MDA u plazmi kod hospitalitovanih i nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (Slika A i Slika B); MDA – *engl. malonildialdehyde*; p- vrednost

Vremenski profil promena koncentracije MDA u plazmi za svakog hospitalizovanog i ambulantnog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno je prikazan na Slici 29.



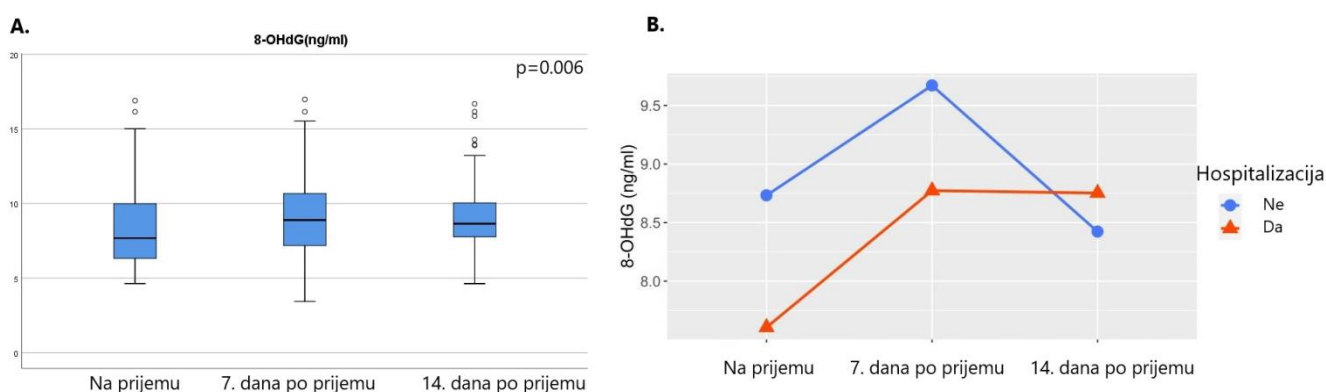
**Slika 29.** Vremenski profil promena koncentracije MDA u plazmi za svakog hospitalizovanog (crveno) i nehospitalizovanog pacijenta (plavo) sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno; MDA – *engl. malonildialdehyde*

Vremenski profil promena koncentracije 8-OHdG u plazmi pojedinačno za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom je prikazan na Slici 30.



**Slika 30.** Vremenski profil promena koncentracije 8-OHdG u plazmi pojedinačno za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom; 8-OHdG – engl. *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

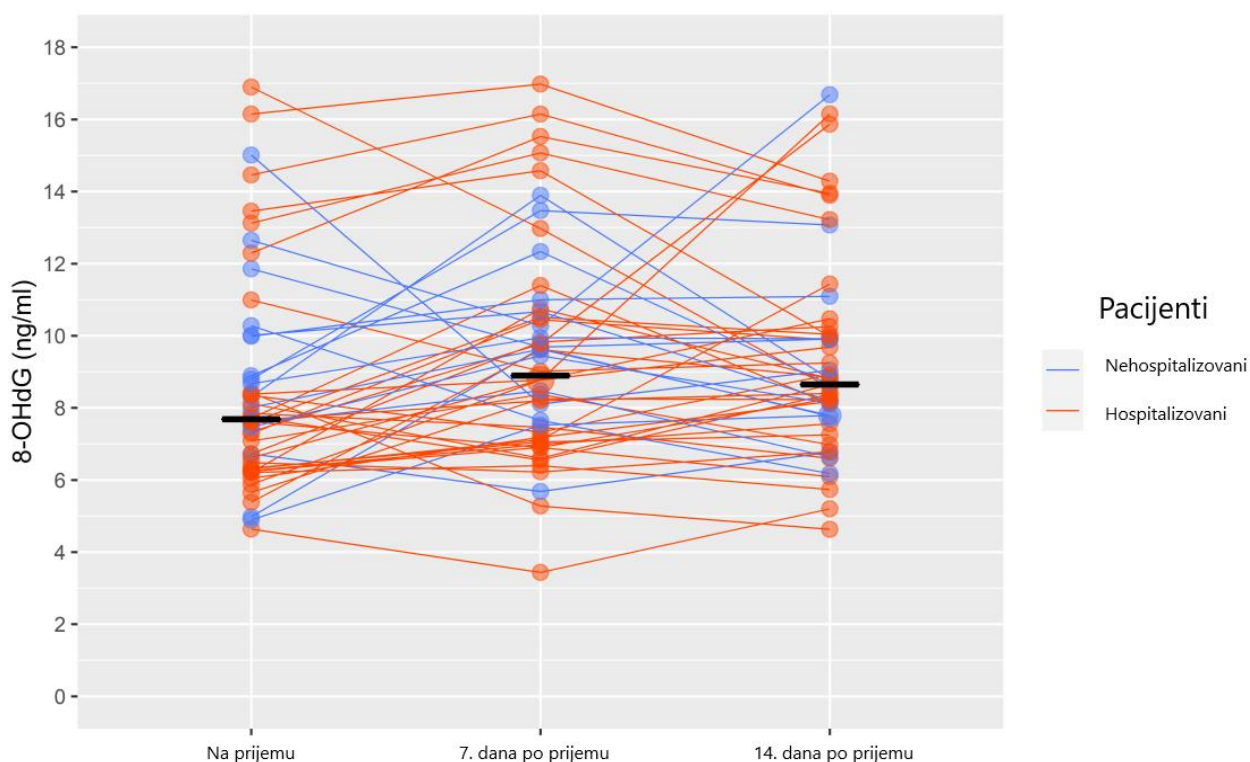
Vrednosti koncentracije 8-OHdG u plazmi od 8,9 ng/ml (3,4-16,9) sedmog dana po prijemu su bile više u odnosu na vrednosti izmerene na prijemu, koje su iznosile 7,7ng/ml (4,6-16,9;  $p=0.008$ ). Četrnaestog dana po prijemu koncentracije 8-OHdG u plazmi od 8,6ng/ml (4,6-16,7) su bile nešto niže u odnosu na drugo vreme praćenja ( $p>0.05$ ; Slika 31. A).



**Slika 31.** Vremenski profil promena koncentracije 8-OHdG u plazmi kod hospitalitovanih i nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (Slika A i Slika B); 8-OHdG – engl. *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; p- vrednost

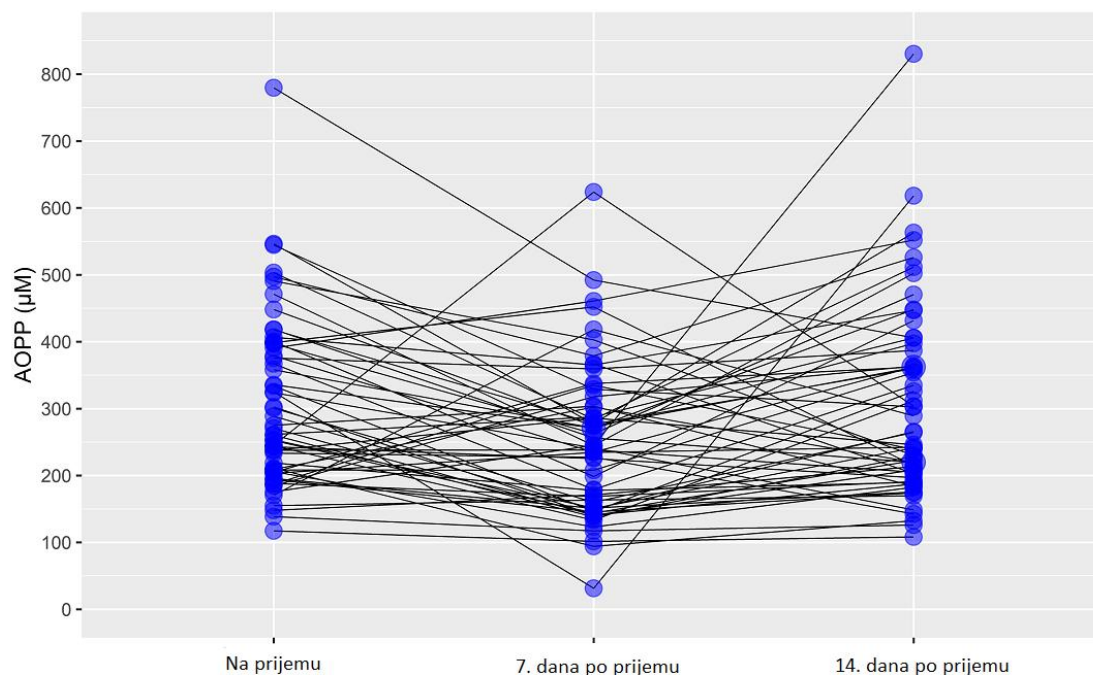
Komparativnom analizom nivoa 8-OHdG u plazmi kod hospitalizovanih i nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, uočeno je da je koncentracija u plazmi ovog markera oksidativnog oštećenja 7. dana po prijemu pokazala porast i kod hospitalizovanih i kod nehospitalizovanih pacijenata, sa tim da su koncentracije 8-OHdG u plazmi bile više kod nehospitalizovanih pacijenata, da bi se 14. dana po prijemu vrednosti navedenog biomarkera održavale na višem nivou kod hospitalizovanih pacijenata, dok je kod nehospitalizovanih pacijenata primećen pad koncentracije 8-OHdG u plazmi (Slika 31. B).

Vremenski profil promena koncentracije 8-OHdG u plazmi za svakog hospitalizovanog i ambulantnog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno je prikazan na Slici 32.



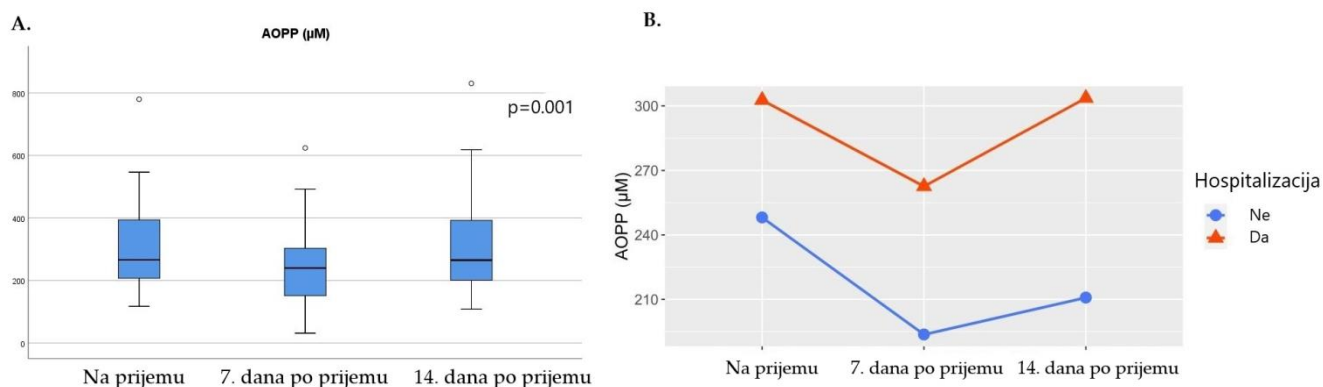
**Slika 32.** Vremenski profil promena koncentracije 8-OHdG u plazmi pojedinačno za svakog hospitalizovanog (crveno) i nehospitalizovanog pacijenta (plavo) sa COVID-19 pneumonijom; 8-OHdG – *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

Vremenski profil promena koncentracije AOPP u plazmi pojedinačno za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom je prikazan na Slici 33.



**Slika 33.** Vremenski profil promena koncentracije AOPP u plazmi pojedinačno za svakog ispitivanog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom; AOPP – *engl. advanced oxidation protein products*

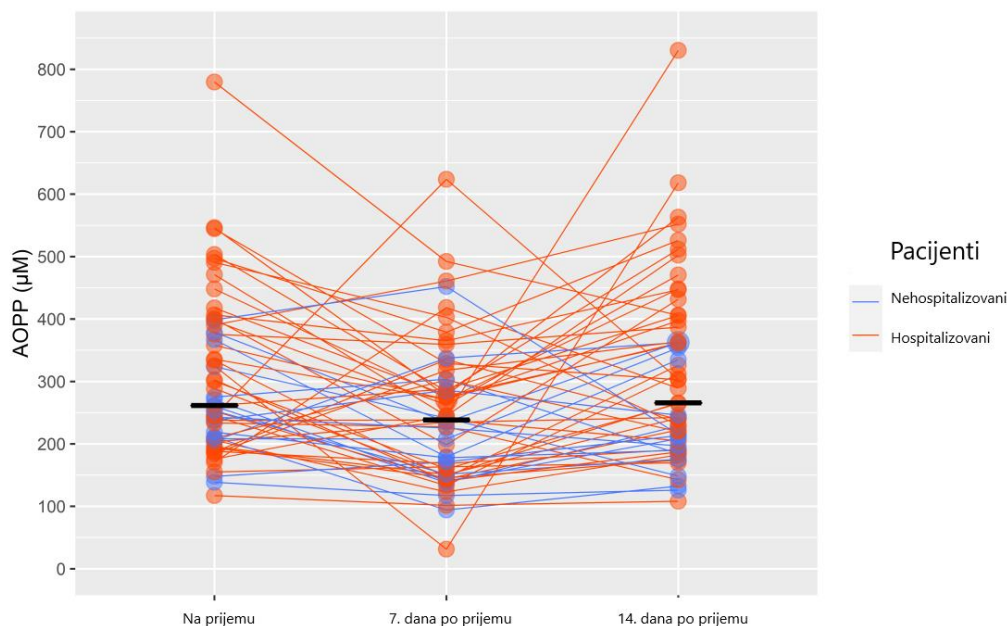
Uočena je visoko statistički značajna promena u vrednostima koncentracije AOPP u plazmi tokom vremena praćenja ( $p < 0.001$ ). Naime, vrednosti koncentracije AOPP u plazmi su na prijemu bile  $265,9 \mu\text{M}$  ( $117,3\text{--}779,67$ ), dok su 7. dana praćenja pokazale pad na  $239,8 \mu\text{M}$  ( $31,3\text{--}623,8$ ), da bi 14. dana po prijemu njene vrednosti dostigle vrednosti slične kao na prijemu od  $265,05 \mu\text{M}$  ( $108,2\text{--}830,3$ ) ( $p = 0.006$ ; Slika 34. A).



**Slika 34.** Vremenski profil promena koncentracije AOPP u plazmi kod hospitalitovanih i nehospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (Slika A i Slika B); AOPP – *engl. advanced oxidation protein products*; p- vrednost

Što se tiče koncentracije AOPP u plazmi, uočena je slična vremenska dinamika u promeni vrednosti koncentracije AOPP u plazmi kod hospitalizovanih i kod ambulantno lečenih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, sa tim da su vrednosti koncentracije AOPP u plazmi bile značajno veće kod pacijenata koji su lečeni hospitalno ( $p = 0.001$ ), da bi 14. dana praćenja dostigle vrednosti koje su bile izmerene na samom prijemu (Slika 34. B).

Vremenski profil promena koncentracije AOPP u plazmi za svakog hospitalizovanog i ambulantnog pacijenta sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno je prikazan na Slici 35.



**Slika 35.** Vremenski profil promena koncentracije AOPP u plazmi za svakog hospitalizovanog (crveno) i nehospitalizovanog pacijenta (plavo) sa COVID-19 pneumonijom pojedinačno; AOPP – *engl. advanced oxidation protein products*

#### 4.6 Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa laboratorijskim parametrima inflamacije

Visoke vrednosti koncentracije biomarkera oštećenja lipida (MDA), DNK (8-OHdG) i proteina (AOPP) u plazmi koje su uočene kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu nisu statistički značajno korelirale sa ispitivanim laboratorijskim parametrima inflamacije (Tabela 13.).

**Tabela 13.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa laboratorijskim parametrima inflamacije kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu

Parametri inflamacije	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP (µM) rho
IL 6 (pg/ml)	-0,08	-0,04	0,07
CRP (mg/l)	-0,13	-0,19	0,17
Feritin (ng/ml)	-0,23	0,24	0,05
Limfociti (n)	0,18	0,03	-0,10
Neutrofili (n)	-0,06	0,08	-0,08
Monociti (n)	0,08	-0,03	0,07

IL-6 – interleukin 6; CRP- C reaktivni protein; MDA – *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; rho- *engl. Spearman correlation coefficient*;

Sedmog dana po prijemu uočena je značajna korelacija između koncentracije AOPP u plazmi i reaktanata akutne faze, kao što su CRP ( $\rho=0.32$ ,  $p=0.016$ ), feritin ( $\rho=0.32$ ,  $p=0.015$ ) i apsolutni broja neutrofila ( $\rho=0.27$ ,  $p=0.041$ ). Međutim, statistički značajna povezanost koncentracije MDA i 8-OHdG u plazmi sa ispitivanim laboratorijskim parametrima inflamacije, sedmog dana po prijemu, nije uočena (Tabela 14.).

**Tabela 14.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa laboratorijskim parametrima inflamacije kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu

Parametri inflamacije	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP ( $\mu$ M) rho
IL 6 (pg/ml)	-0,10	-0,19	0,18
CRP (mg/l)	-0,18	-0,02	0,32*
Feritin (ng/ml)	-0,09	0,06	0,32*
Limfociti (n)	0,22	0,16	-0,22
Neutrofili (n)	-0,06	-0,01	0,27*
Monociti (n)	0,23	0,18	0,04

IL-6 - interleukin 6; CRP- C reaktivni protein; MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; rho - *engl. Spearman correlation coefficient*; \* $p<0.05$

Četrnaestog dana po prijemu uočena je statistički značajna povezanost koncentracije AOPP u plazmi sa pojedinim reaktantima akutne faze, kao što su IL-6 ( $\rho=0.28$ ,  $p=0.029$ ), feritin ( $\rho=0.26$ ,  $p=0.049$ ) i apsolutnim brojem monocita ( $\rho=0.28$ ,  $p=0.037$ ). Slično kao i 7. dana po prijemu, značajna povezanost nije nađena između koncentracije MDA i 8-OHdG u plazmi i ispitivanih parametara inflamacije četrnaestog dana po prijemu (Tabela 15.).

**Tabela 15.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa laboratorijskim parametrima inflamacije kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP ( $\mu$ M) rho
IL 6 (pg/ml)	0,02	0,19	0,28*
CRP (mg/l)	-0,07	-0,01	0,21
Feritin (ng/ml)	-0,19	0,01	0,26*
Limfociti (n)	0,09	0,07	0,21
Neutrofili (n)	-0,21	0,01	0,18
Monociti (n)	0,16	0,25	0,28*

IL-6 - interleukin 6; CRP- C reaktivni protein; MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; rho- *engl. Spearman correlation coefficient*; \* $p<0.05$

#### 4.7 Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa

U cilju procene povezanosti markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa u prvoj vremenskoj tački praćenja, na prijemu, utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost nivoa 8-OHdG i aktivnosti ALT ( $\rho=0.30$ ,  $p=0.028$ ), kao i koncentracije kreatinina ( $\rho=0.39$ ,  $p=0.003$ ). U navedenom vremenu praćenja nije uočena značajna povezanost nivoa MDA i AOPP u plazmi sa ispitivanim biohemijskim markerima oštećenja organa (Tabela 16.).

**Tabela 16.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP ( $\mu$ M) rho
Urea (mmol/L)	-0,16	0,18	0,01
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	-0,22	0,39*	0,13
ALT (U/L)	-0,01	0,30*	0,01
AST (U/L)	-0,05	0,23	0,09
LDH (U/L)	-0,10	0,01	0,01
CK (U/L)	-0,36	-0,01	0,17

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK- kreatin kinaza; MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; rho- *engl. Spearman correlation coefficient*; \* $p<0.05$

U drugoj tački praćenja, odnosno sedmog dana po prijemu, nije uočena statistički značajna povezanost ni jednog od ispitivanih pokazatelja oksidativnog oštećenja sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa (Tabela 17.).

**Tabela 17.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP ( $\mu$ M) rho
Urea (mmol/L)	-0,06	0,06	-0,03
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	-0,09	0,02	0,15
ALT (U/L)	0,09	0,08	0,09
AST (U/L)	0,03	0,01	0,01
LDH (U/L)	-0,21	-0,19	0,01
CK (U/L)	-0,19	-0,05	-0,14

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK- kreatin kinaza; MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; rho- *engl. Spearman correlation coefficient*;

Četrnaestog dana po prijemu uočena je statistički visoko značajna povezanost koncentracije AOPP u plazmi i aktivnosti AST ( $\rho=0.44$ ,  $p=0.001$ ), kao i statistički značajna povezanost sa LDH ( $\rho=0.29$ ,  $p=0.039$ ). U ovoj tački praćenja, međutim, nije uočena značajna korelacija između nivoa MDA i 8-OHdG i biohemijskih markera oštećenja pojedinih organa (Tabela 18.).

**Tabela 18.** Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula sa biohemijskim markerima oštećenja pojedinih organa kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu

Biohemijski markeri oštećenja organa	MDA (ng/ml) rho	8-OHdG (ng/ml) rho	AOPP ( $\mu$ M) rho
Urea (mmol/L)	-0,18	0,05	0,01
Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	-0,09	0,20	0,25
ALT (U/L)	0,01	0,01	0,23
AST (U/L)	-0,02	-0,16	0,44*
LDH (U/L)	-0,01	-0,15	0,29*
CK (U/L)	-0,17	0,03	-0,14

ALT- alanin aminotransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; CK- kreatin kinaza; MDA - engl. malondialdehide; 8-OHdG - engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; AOPP- engl. advanced oxidation protein products; rho- engl. Spearman correlation coefficient; \* $p<0.05$

#### 4.8 Pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti kao prediktora težine COVID-19 pneumonije

U cilju ispitivanja pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti kao prediktora težine COVID-19 pneumonije, korišćen je model linearnih mešovityh efekata. Iz rezultata prikazanih u Tabeli 19, vidi se da nije uočen značajan odnos šansi između ispitivanih parametara, te da se ispitivani parametri nisu pokazali značaj u predikciji težine COVID-19 pneumonije ( $p<0.05$ ).

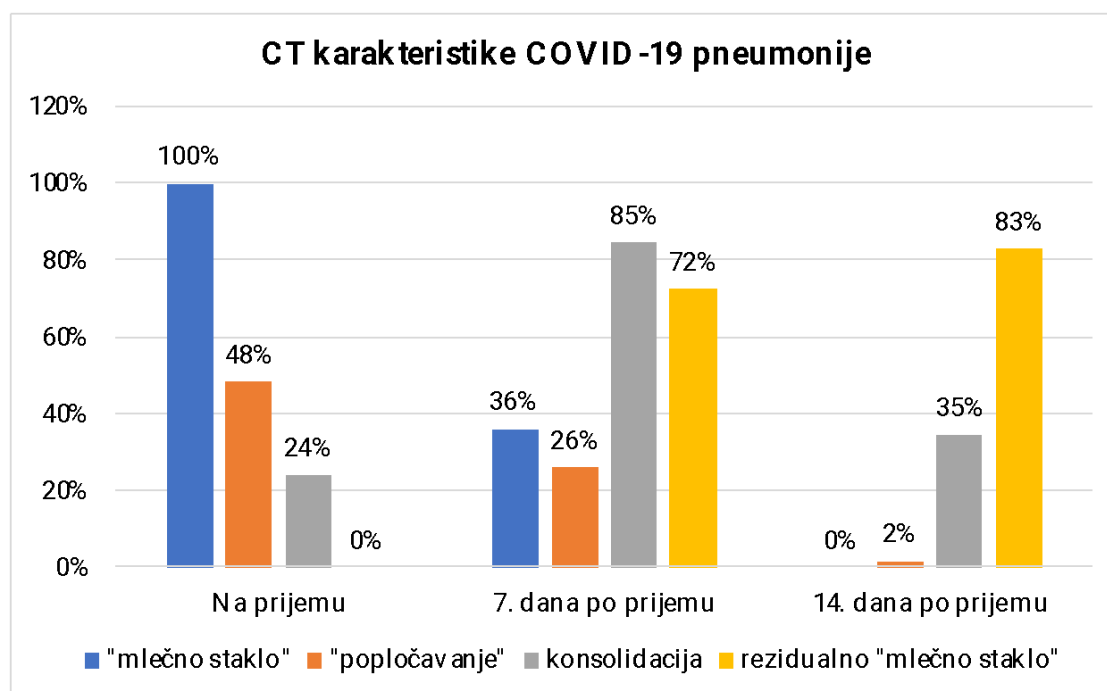
**Tabela 19.** Procena pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula kao prediktora težih oblika COVID-19 pneumonije

Markeri oksidativnog oštećenja makromolekula	Blaži oblik pneumonije	Srednje težak oblik pneumonije	OR (95%IP)	p
MDA	710.62 (312.86-1542.15)	676.27 (178.38-1055.93)	0.99 (0.99-1.00)	0.561
8-OHdG	7.65 (4.89-15.01)	7.84 (4.64-18.25)	1.10 (0.87-1.39)	0.417
AOPP	253.36 (117.33-497.10)	301.68 (170.56-779.67)	1.00 (0.99-1.01)	0.189

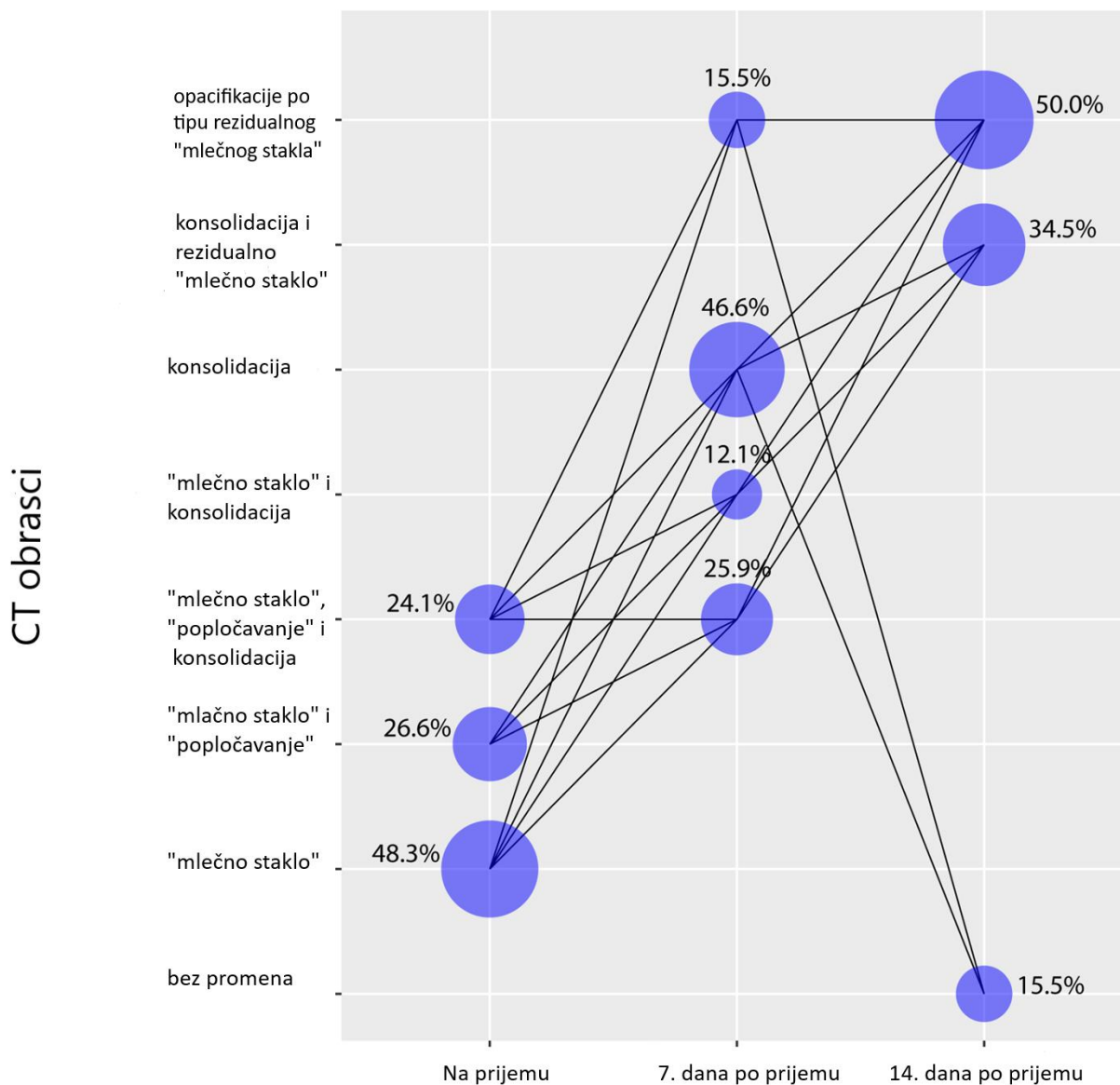
Medijana (min-max); OR - odnos šansi prilagođen na pol i starost; IP - interval poverenja; p- vrednost za logističku regresiju

#### 4.9 Pregled promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa

Inflamatorne promene u plućnom parenhimu koje su uočene kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom su takođe pokazale određenu dinamiku (Slika 36. i Slika 37.). Interesantno je, da su na prijemu svi pacijenti imali promene po tipu "mlečnog stakla" (GGO; Slika 36.). Kao što se može uočiti na Slici 37. kod najvećeg broja pacijenata u plućnom parenhimu su uočene samo promene po tipu "mlečnog stakla" (GGO) (48.3%), dok je kod pojedinih uočena kombinacija GGO sa promenama po tipu "popločavanja" (CP) (26.6%) ili je uz njih bila zastupljena i konsolidacija (CON) (24.1%). Kako je tekao tok bolesti, inflamatorni obrasci u plućnom parenhimu su se smenjivali. Tako je u drugoj tački praćenja, odnosno sedmog dana po prijemu, 85% pacijenata je imalo promene po tipu konsolidacije (CON; Slika 36.). Pored toga, uočeno je da je najveći broj pacijenata imao samo CON (46.6%), dok su u manjoj meri bile zastupljene kombinacije navedenih obrazaca, promena po tipu GGO, CP i CON (25.9%), rezidualno "mlečno staklo" (rGGO) (15.5%) ili kombinacija promena po tipu GGO i CON (12.1%; Slika 38.). Četrnaestog dana po prijemu, u trećoj tački praćenja, dominantan obrazac inflamatornih promena kod 83% pacijenata bio je po tipu rezidualnog "mlečnog stakla" (Slika 36.). Ipak, posmatrajući Sliku 37. može se uočiti da su kod najvećeg broja pacijenata prisutne promene u plućnom parenhimu bile po tipu rGGO (50.0%), dok je nešto manji broj imao kombinaciju promena CON i rGGO (34.55%). U ovoj tački praćenja, 15% pacijenata nije imalo nikakve promene u plućnom parenhimu.

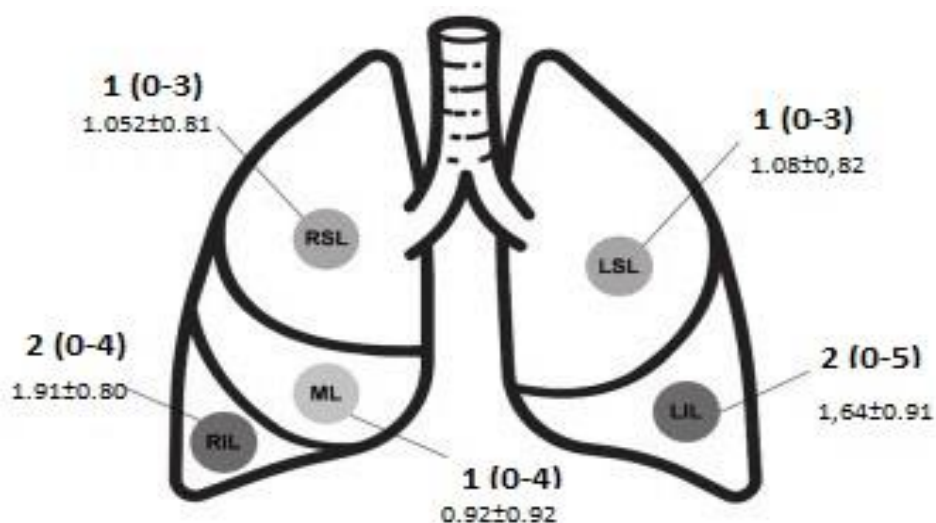


**Slika 36.** Učestalost pojedinačnih obrazaca u plućnom parenhimu kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

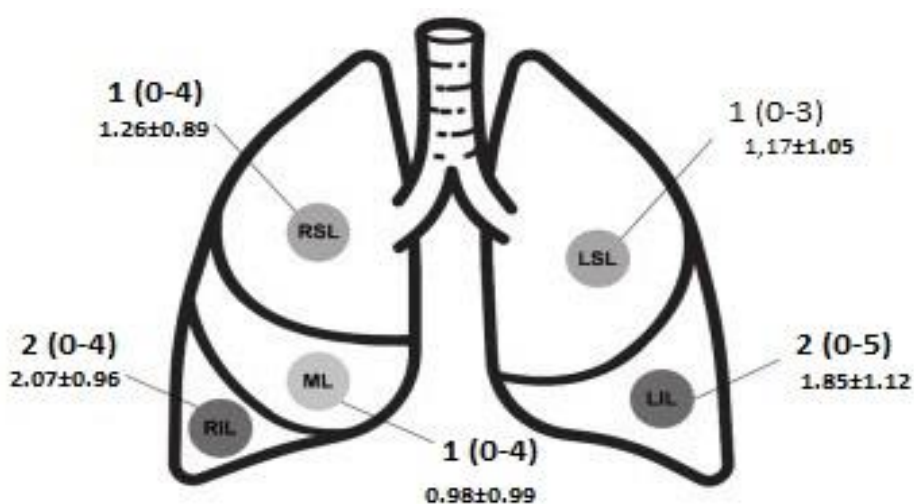


**Slika 37.** Pregled obrazaca u plućnom parenhimu kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu

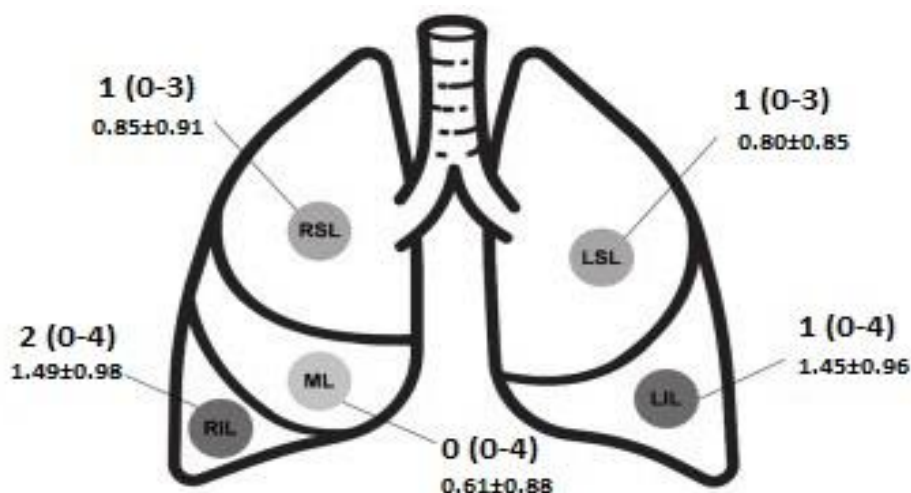
Vrednosti medijana sa minimalnim i maksimalnim vrednostima CT skora po plućnim lobusima kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, 7. i 14. dana po prijemu je prikazana na Slikama 38-40. Uočava se da je CT skor bio veći u donjim lobusima u odnosu na gornje i srednji lobus sa desne strane, na prijemu, kao i 7. dana po prijemu.



**Slika 38.** Vrednosti medijana (minimalna-maksimalna) CT skora po plućnim lobusima kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu; RSL- desni gornji lobus (*engl. right superior lobe*); ML - srednji lobus (*engl. middle lobe*); RIL - desni donji lobus (*engl. right inferior lobe*); LSL - levi gornji lobus (*engl. left superior lobe*); LIL - levi donji lobus (*engl. left inferior lobe*)



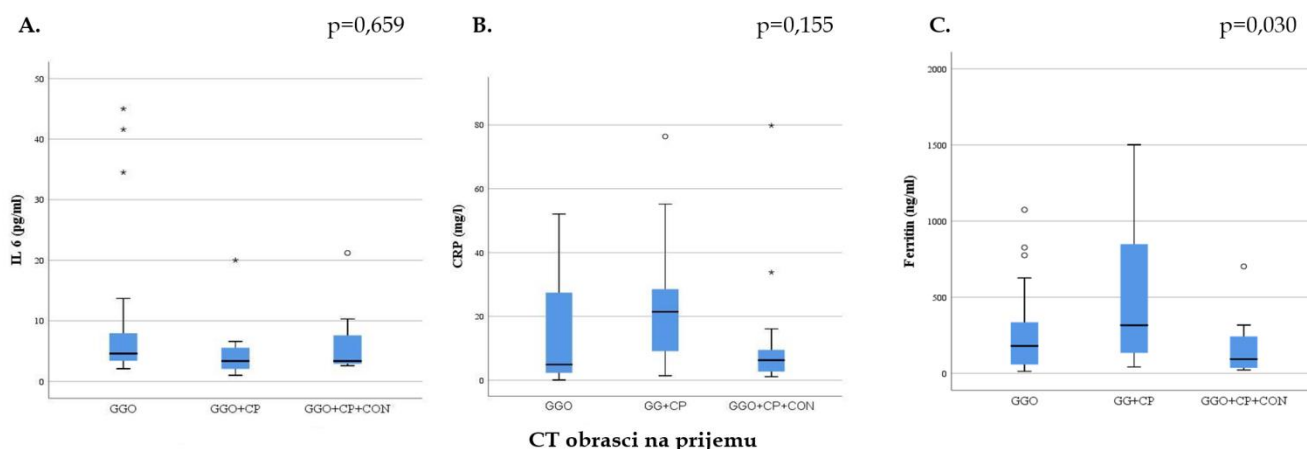
**Slika 39.** Vrednosti medijana (minimalna-maksimalna) CT skora po plućnim lobusima kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu; RSL- desni gornji lobus (*engl. right superior lobe*); ML - srednji lobus (*engl. middle lobe*); RIL - desni donji lobus (*engl. right inferior lobe*); LSL - levi gornji lobus (*engl. left superior lobe*); LIL - levi donji lobus (*engl. left inferior lobe*)



**Slika 40.** Vrednosti medijana (minimalna-maksimalna) CT skora po plućnim lobusima kod 58 pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu; RSL- desni gornji lobus (*engl. right superior lobe*); ML - srednji lobus (*engl. middle lobe*); RIL - desni donji lobus (*engl. right inferior lobe*); LSL - levi gornji lobus (*engl. left superior lobe*); LIL - levi donji lobus (*engl. left inferior lobe*)

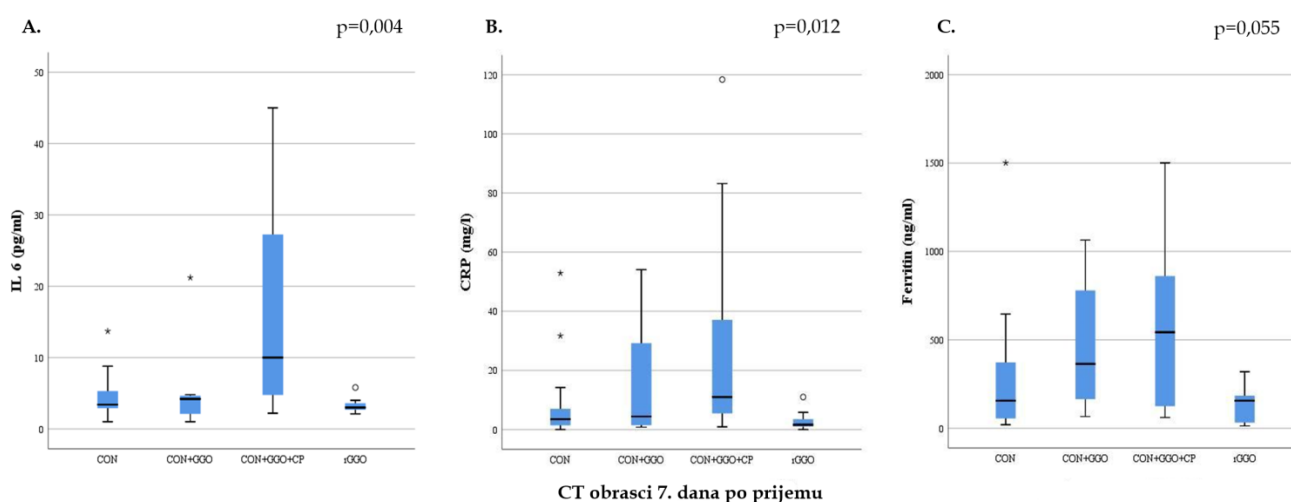
#### 4.10 Povezanost laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa

Povezanost laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa na prijemu prikazana je na Slici 41. A, B i C. Razlika u vrednosti medijana kod IL-6 i CRP nije bila statistički značajna ( $p > 0.05$ ; Slika 41. A i B), dok je razlika u vrednosti medijana feritina bila statistički značajna ( $p = 0,030$ ; Slika 41. C). Naime, postojala je statistički značajna razlika između pacijenata sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu po tipu GGO +CP+CON u odnosu na one koji su imali promene po tipu GGO+CP ( $p = 0,009$ ).



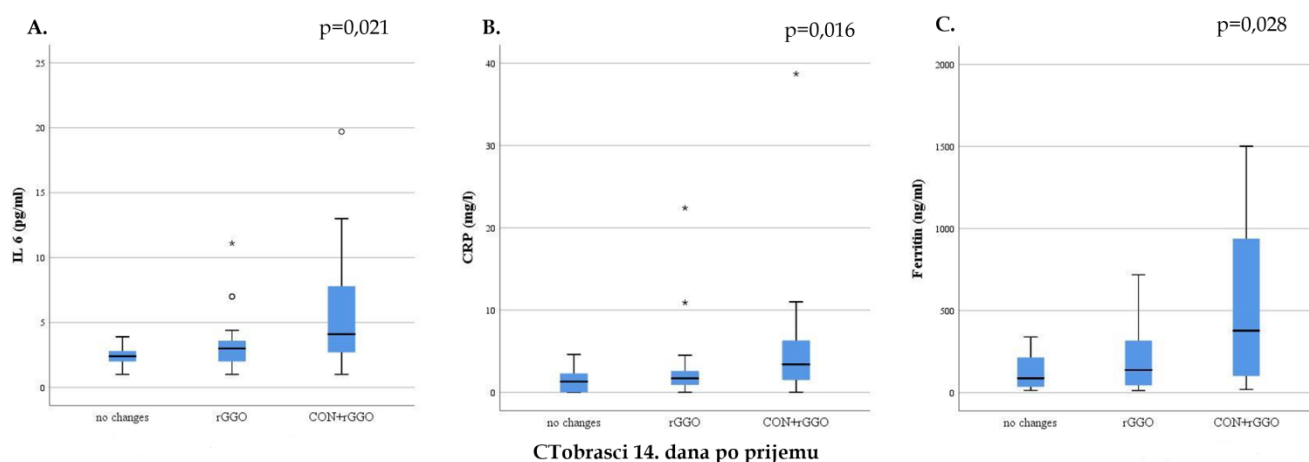
**Slika 41.** Vremenski profil promena IL-6, CRP i feritina u korelaciji sa CT obrascima kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu (Slika A, Slika B i Slika C); IL-6 - interleukin 6; CRP - C reaktivni protein; GGO - "mlečno staklo", CP - "popločavanje", CON - konsolidacija

Povezanost laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa 7. dana po prijemu prikazana je na Slici 42. A, B i C. Razlika u vrednosti medijana feritina nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ , Slika 42. C), dok je razlika u vrednosti medijana IL-6 bila statistički značajna ( $p = 0,004$ ; Slika 42. A). Naime, postojala je statistički značajna razlika između u vrednostima IL6 pacijenata sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu po tipu CON+GGO+CP u odnosu na pacijente sa promenama po tipu rGGO ( $p = 0,001$ ), pacijente sa promenama po tipu CON+GGO ( $p = 0,016$ ), kao i pacijente sa samo CON ( $p = 0,003$ ). Sedmog dana po prijemu razlika u vrednostima medijana za CRP je bila statistički značajna ( $p = 0,012$ ; Slika 42. B). Naime, postojala je statistički značajna razlika u vrednostima CRP između pacijenata sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu po tipu CON+GGO+CP u odnosu na pacijente sa promenama po tipu rGGO ( $p = 0,003$ ), kao i pacijente sa samo CON ( $p = 0,005$ ).



**Slika 42.** Vremenski profil promena IL-6, CRP i feritina u korelaciji sa CT obrascima kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu, (Slika A, Slika B i Slika C); IL-6 - interleukin 6; CRP - C reaktivni protein, GGO - "mlečno staklo", CP - "popločavanje", CON - konsolidacija; rGGO - rezidualno "mlečno staklo"

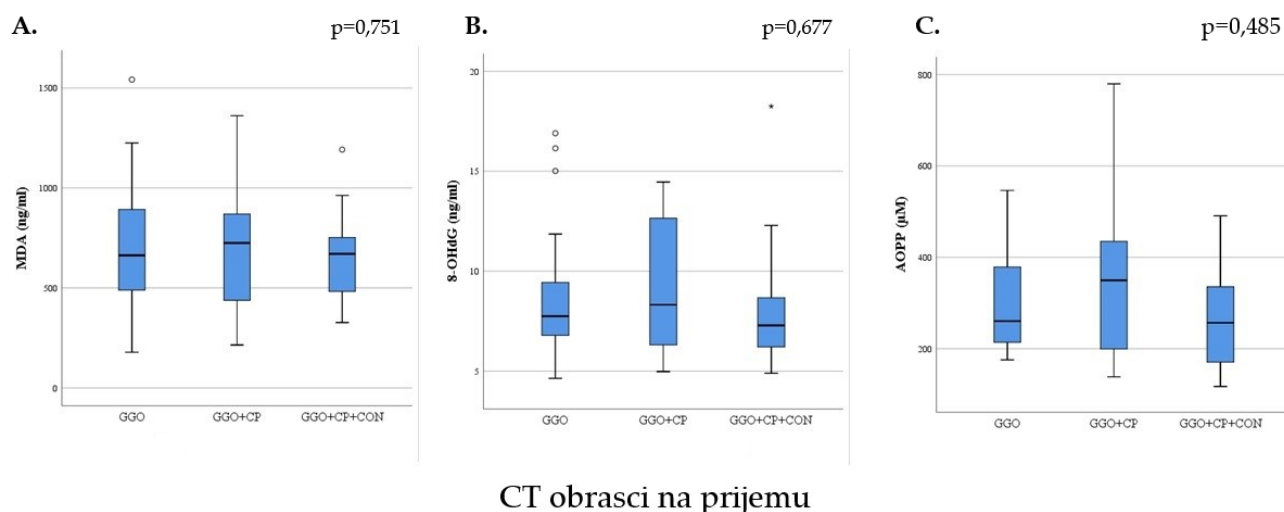
Povezanost laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa 14. dana po prijemu prikazana na Slici 43. A, B i C. Razlika u vrednostima medijana svih ispitivanih laboratorijskih parametara inflamacije je bila statistički značajna. U trećoj tački posmatranja postojala je statistički značajna razlika između pacijenata sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu po tipu CON+rGGO u odnosu na pacijente sa promenama po tipu rGGO ( $p = 0,014$  za vrednosti IL-6;  $p = 0,010$  za vrednosti CRP;  $p = 0,025$  za vrednosti feritina), kao i u odnosu na one koje nisu imali promene u plućnom parenhimu ( $p = 0,026$  za vrednosti IL-6;  $p = 0,024$  za vrednosti CRP;  $p = 0,023$  za vrednosti feritina).



**Slika 43.** Vremenski profil promena IL-6, CRP i feritina u korelaciji sa CT obrascima kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu, (Slika A, Slika B i Slika C); IL-6 – interleukin 6, CRP – C reaktivni protein, GGO – “mlečno staklo”, CP – “popločavanje”, CON – konsolidacija; rGGO – rezidualno “mlečno staklo”

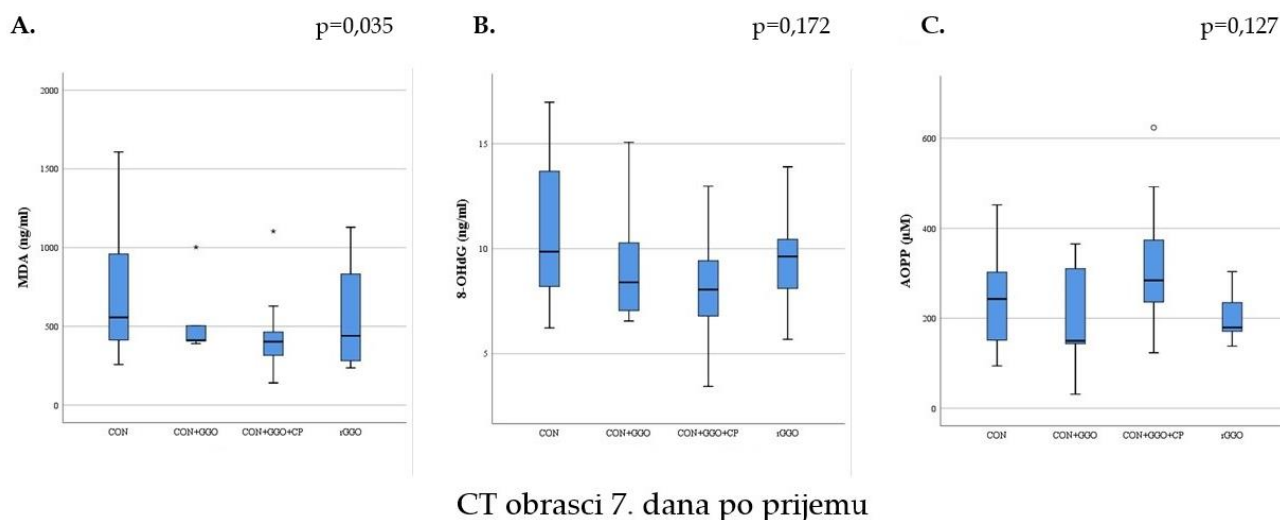
#### 4.11 Povezanost markera oksidativnog oštećenja makromolekula i promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa

Kada je ispitivan odnos vrednosti markera oksidativnog oštećenja biološki važnih makromolekula, poput 8-OHdG i AOPP sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa, u svim tačkama praćenja, razlika u vrednosti medijana pomenutih markera oksidativnog oštećenja nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ; Slika 44.-46.).



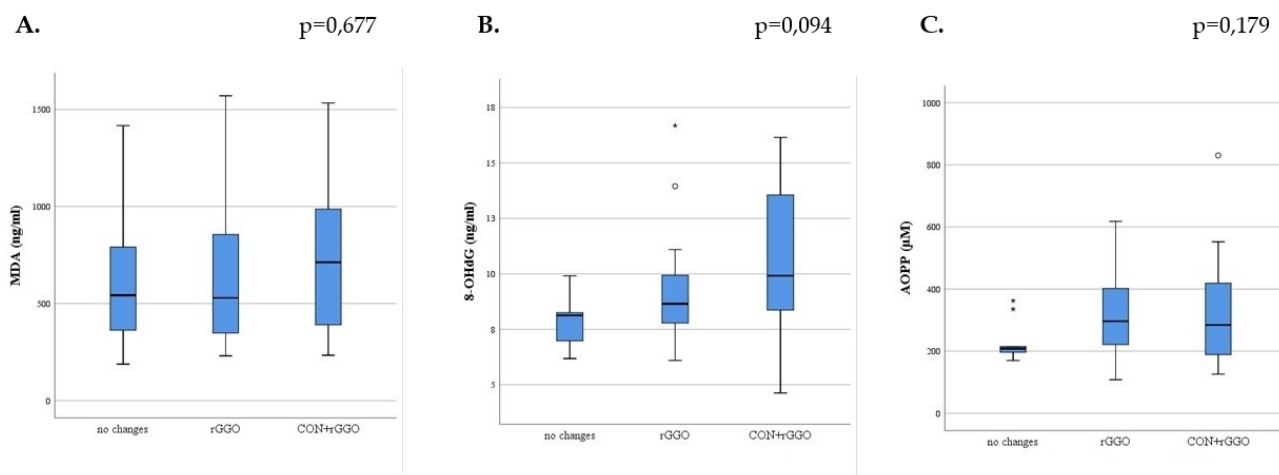
**Slika 44.** Distribucija CT obrazaca u korelaciji sa parametrima oksidativnog oštećenja makromolekula MDA, 8-OHdG i AOPP kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu, (Slika A, Slika B i Slika C); MDA – *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG – *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP– *engl. advanced oxidation protein products*; GGO – “mlečno staklo”, CP – “popločavanje”, CON – konsolidacija

Sa druge strane, razlika u vrednosti medijana MDA je bila statistički značajna ( $p=0,035$ ; Slika 45. A). Naime, postojala je statistički značajna razlika u koncentracijama MDA u plazmi u drugom vremenu praćenja, odnosno 7. dana po prijemu, između pacijenata sa promenama po tipu CON+GGO+CP u odnosu na one pacijente koji su imali samo CON ( $p=0,005$ )



**Slika 45.** Distribucija CT obrazaca u korelaciji sa parametrima oksidativnog oštećenja makromolekula MDA, 8-OHdG i AOPP kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu, (Slika A, Slika B i Slika C); MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; GGO - "mlečno staklo", CP - "popločavanje", CON - konsolidacija

U trećoj tački praćenja, odnosno četrnaestog dana po prijemu, većina pacijenata je u plućnom parenhimu imala promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla" (rGGO, 50%), dok je kod manjeg broja pacijenata došlo do potpune rezolucije postojećih inflamatornih promena. Pa ipak, uočeno je da je nivo 8-OHdG i AOPP bio niži kod pacijenata kod kojih je došlo do potpune rezolucije u odnosu na one kod kojih je inflamacija u plućnom parenhimu i dalje bila detektabilna bilo u vidu promena u vidu kombinacije konsolidacije (CON) i rezidualnog "mlečnog stakla" (rGGO), bilo samo u vidu promena po tipu rezidualnog "mlečnog stakla" (rGGO), iako ova povezanost nije bila statistički značajna (Slika 46.). U trećoj tački praćenja uočeni su veći nivoi MDA kod pacijenata kod kojih su u plućnom parenhimu detektovane promene po tipu CON i rGGO, u odnosu na pacijente kod kojih su detektovane samo promene u vidu rGGO ili pacijente kod kojih je došlo do potpune rezolucije inflamatornih promena, mada ova povezanost nije bila statistički značajna.

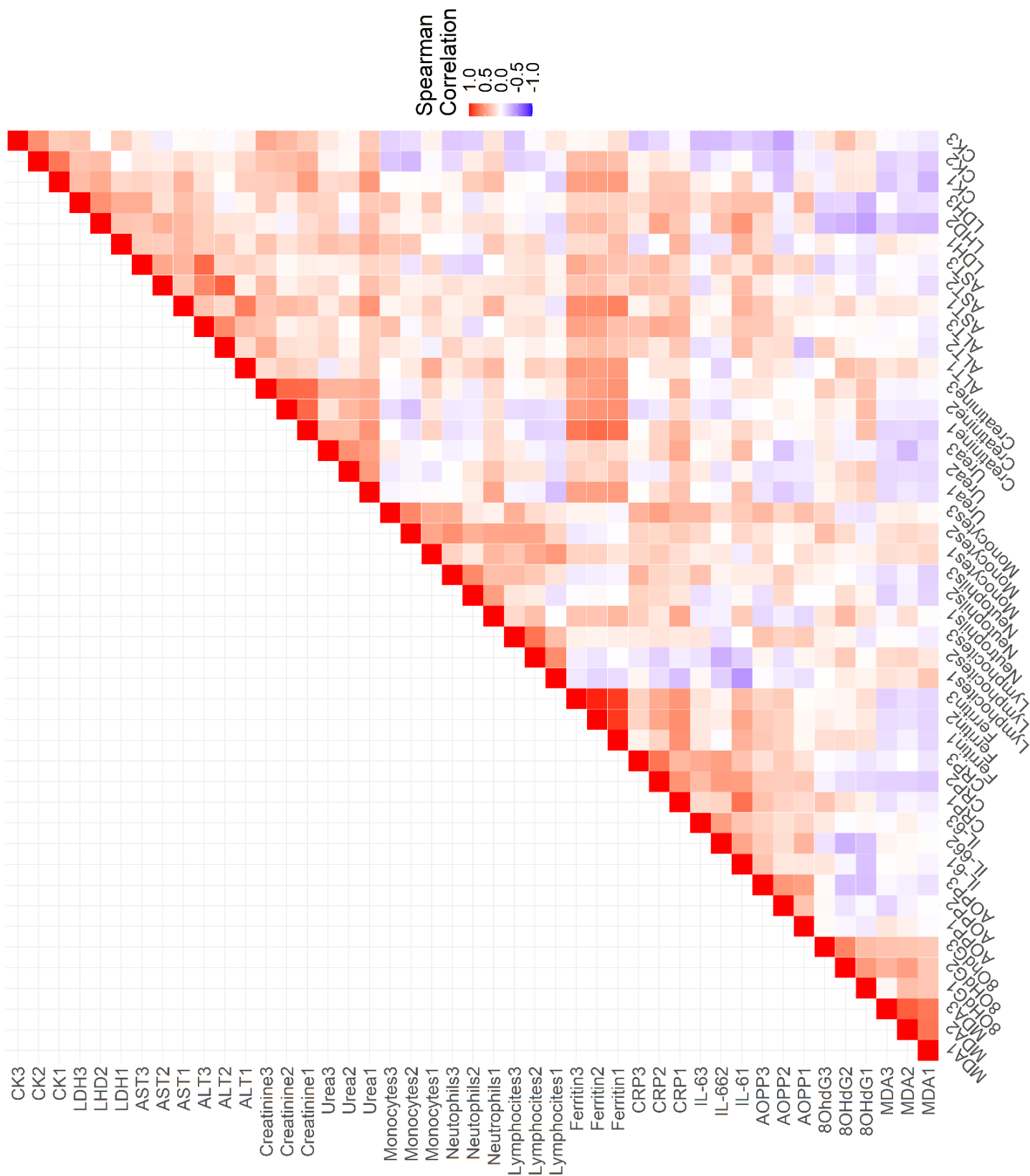


CT obrasci 14. dana po prijemu

**Slika 46.** Distribucija CT obrazaca u korelaciji sa parametrima oksidativnog oštećenja makromolekula MDA, 8-OHdG i AOPP kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu, (Slika A, Slika B i Slika C); MDA - *engl. malondialdehyde*; 8-OHdG - *engl. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*; AOPP- *engl. advanced oxidation protein products*; GGO - "mlečno staklo", CP - "popločavanje", CON - konsolidacija

#### 4.12 Međusobna povezanost ispitivanih laboratorijskih parametara

Međusobna povezanost svih ispitivanih laboratorijskih parametara je grafički prikazana kroz koeficijent korelacije na *HeatMap*-i (Slika 47.). Intenzitet crvene boje u odnosu na belu boju govori u prilog pozitivne povezanosti dve ispitivane varijable, dok intenzitet plave boje govori u prilog negativne povezanosti dve ispitivane varijable. Zanimljivo je da je uočena statistički značajna povezanost između markera oštećenja lipida (MDA) sa markerom oksidativnog oštećenja DNK (8-OHdG) u sve tri tačke praćenja (I vreme:  $\rho=0,330$ ;  $p=0,019$ ; II vreme:  $\rho=0,512$ ;  $p<0,001$ ; III vreme:  $\rho=0,345$ ;  $p=0,015$ , Slika 47.). Ipak, nije uočena međusobna povezanost preostalih ispitivanih laboratorijskih parametara inflamacije i biohemijskih pokazatelja oštećenja organa (Slika 47.).



**Slika 47.** Grafički prikaz (*HeatMap*) povezanosti ispitivanih varijabli primenom *Spearman*-ovog koeficijenta korelacije (od -1 do 1); Legenda brojeva: 1- varijabla određena u prvom vremenu posmatranja; 2- varijabla određena u drugom vremenu posmatranja; 3- varijabla određena u trećem vremenu posmatranja

Radi lakšeg tumačenja dobijenih rezultata koji su grafički prikazani na *HeatMap*-i, posebno je prikazana međusobna korelacija parametara inflamacije kao i njihova povezanost sa CTSS (Tabela 20, Tabela 21. i Tabela 22.). Analizom međusobne povezanosti odabranih parametara inflamacije kao i CT skora, uočena je asocijacija između nekoliko varijabli kroz tri ispitivane tačke praćenja. Naime, na prijemu kao i 7. i 14. dana po prijemu uočena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost vrednosti koncentracija IL-6 i CRP ( $p < 0,001$ ), vrednosti koncentracija CRP i feritina u prvoj i drugoj tački praćenja ( $p < 0,001$ ) kao i vrednosti koncentracija IL-6 i feritina u prvoj tački praćenja ( $p < 0,001$ ). Pored toga, uočena je statistički značajna pozitivna povezanost vrednosti koncentracije odabranih parametara inflamacije sa CT skorom u sve tri tačke praćenja ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 20.** Međusobna povezanost parametara inflamacije kao i njihova povezanost sa CTSS kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na prijemu

Parametri inflamacije	IL 6 (pg/ml) rho	CRP (mg/l) rho	Feritin (ng/ml) rho	Neutrofili (n) rho	Limfociti (n) rho	CTSS rho
IL 6 (pg/ml)	1	0,76**	0,35**	0,18	-0,42*	0,79**
CRP (mg/l)	0,76**	1	0,62**	0,39*	-0,22	0,65**
Feritin (ng/ml)	0,35**	0,62**	1	0,37*	0,35*	0,48**

CRP- C reaktivni protein; IL-6- interleukin 6, CTSS - *engl.* CT severity score

**Tabela 21.** Međusobna povezanost parametara inflamacije kao i njihova povezanost sa CTSS kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 7. dana po prijemu

Parametri inflamacije	IL 6 (pg/ml) rho	CRP (mg/l) rho	Feritin (ng/ml) rho	Neutrofili (n) rho	Limfociti (n) rho	CTSS rho
IL 6 (pg/ml)	1	0,55**	0,18	-0,06	-0,37*	0,39*
CRP (mg/l)	0,55**	1	0,48**	0,13	-0,30*	0,62**
Feritin (ng/ml)	0,18	0,49**	1	0,09	-0,19	0,56**

CRP- C reaktivni protein; IL-6- interleukin 6, CTSS - *engl.* CT severity score

**Tabela 22.** Međusobna povezanost parametara inflamacije kao i njihova povezanost sa CTSS kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom 14. dana po prijemu

Parametri inflamacije	IL 6 (pg/ml) rho	CRP (mg/l) rho	Feritin (ng/ml) rho	Neutrofili (n) rho	Limfociti (n) rho	CTSS rho
IL 6 (pg/ml)	1	0,48**	0,23	0,36*	0,04	0,35*
CRP (mg/l)	0,48**	1	0,24	0,43*	-0,01	0,39*
Feritin (ng/ml)	0,23	0,24*	1	0,08	0,11	0,54**

CRP- C reaktivni protein; IL-6- interleukin 6, CTSS - *engl.* CT severity score

## 5 DISKUSIJA

Pojava virusa SARS-CoV-2 je vrlo brzo usloвила nastanak pandemije sa ozbiljnim zdravstvenim posledicama po stanovništvo širom sveta (194). Prema istraživanju *Marinkovića*, u Srbiji je registrovan povećan stepen smrtnosti od COVID-19 infekcije, pri čemu je udeo u ukupnoj smrtnosti iznosio 8,9%, čime se stavlja na treće mesto uzroka mortaliteta, posle kardiovaskularnih bolesti i tumora (195).

Od samog početka, bolest izazvana ovim virusom, postala je veliki izazov kako u pogledu dijagnostikovanja, lečenja i praćenja bolesti, tako i u smislu otkrivanja patofizioloških mehanizama koji određuju kojom dinamikom će se bolest razvijati (196). Pošto povećana produkcija slobodnih radikala, kao glavno obeležje SARS-CoV-2 infekcije, može modifikovati makromolekule tokom vremena, ovo kumulativno oštećenje makromolekula utiče na mnoge mehanizme koji su u osnovi progresije COVID-19. Iz tog razloga, od velike je važnosti nivo parametara oksidativnog stresa analizirati pojedinačnim određivanjem i proceniti njihove koncentracije tokom vremena. Rezultati ovog istraživanja omogućili su tumačenje vremenskog profila promena parametara inflamacije, biohemijskih markera oštećenja pojedinih organa, markera oksidativnog oštećenja makromolekula, analizu obrazaca promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa kao i njihovu međusobnu povezanost kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.

Kako bi se procenio efekat same akutne infekcije, uključujući interakciju citokina i oluju slobodnih radikala, a isključilo moguće dejstvo komorbiditeta koji spadaju u grupu oksidativnih oboljenja, u studiju su uključeni pacijenti sa COVID-19 pneumonijom koji nemaju komorbiditete gde bi osnovni mehanizam mogao značajno doprineti oksidativnom stresu. Poseban akcenat treba staviti na činjenicu da se vremenski profil posmatranih elemenata razlikuje kod nehospitalizovanih i hospitalizovanih pacijenta i može poslužiti kao prediktor težine COVID-19 pneumonije.

Prema dosadašnjim podacima iz literature, procenjeni srednji period inkubacije COVID-19 je oko pet dana (27,28), pri čemu prosečno vreme od pojave simptoma do hospitalizacije je između drugog i osmog dana (29,30). Uzimajući u obzir navedene činjenice, naši pacijenti su uključeni u studiju u proseku oko petog dana od dana početka tegoba, a praćeni su u sedmodnevnim vremenskim intervalima. Istraživanja su pokazala da bolest prolazi kroz četiri faze. Prva je inicijalna faza, koja se javlja do četvrtog dana od trenutka pojave simptoma. Zatim sledi progresivna faza, koja obuhvata period od petog do osmog dana od pojave simptoma. Nakon nje sledi faza "pika", koja se javlja od devetog do trinaestog dana i na kraju faza rezolucije, koja se javlja dve nedelje nakon pojave simptoma (96,102-104). Praćenjem kroz sedmodnevne vremenske intervale pokušali smo da ispratimo i analiziramo događaje koji se javljaju u COVID-19 pneumoniji, prateći pacijente kroz navedene faze kroz koje bolest prolazi.

Klinička slika COVID-19 može veoma varirati, od asimptomatskog oblika do ozbiljnih multisistemskih poremećaja. Simptomi koji se mogu javiti u sklopu ove bolesti su nespecifični i javljaju se sa različitom učestalošću. Kod pacijenata ispitivanih u ovoj studiji od simptoma koji su bili prisutni, najzastupljenija je bila povišena temperatura, zatim zamaranje, kašalj, otežano disanje i bolovi u mišićima, dok su se digestivne tegobe javljale kod manjeg broja pacijenata. Uvidom u meta-analize zapažamo da su pojava i učestalost kliničkih simptoma u njima u skladu sa onim koji su registrovani kod pacijenata ispitivanih u ovoj studiji. U velikoj meta-studiji *Lija* i *sar.* zastupljenost simptoma je pratila sličnu distribuciju (197). Pregledom literature, podaci koje je prikazala autorka *Siordia*, su takođe usaglašeni sa prethodno navedenim tvrdnjama (198).

Jedna od ključnih karakteristika COVID-19 je postojanje izražene inflamacije, koja je pre svega prisutna kod onih pacijenata koji su razvili tešku formu bolesti. Naglašen imunski odgovor posredovan nizom citokina, igra važnu ulogu u patogenezi ove bolesti. Studije su pokazale da su brojni podtipovi imunskih ćelija i inflamatorni medijatori uključeni u proces koji se razvija tokom bolesti (125).

U službi dijagnostikovanja i praćenja COVID-19 pneumonije, određivanje pojedinih laboratorijskih parametara inflamacije igra važnu ulogu. U sprovedenoj studiji utvrdili smo da je apsolutni broj leukocita, neutrofila i limfocita bio značajno niži od referentnih vrednosti. Takođe je primećen statistički značajan trend porasta apsolutnog broja monocita tokom navedenog perioda praćenja. U meta-analitičkoj studiji *Li i sar.* sprovedenoj na velikom broju pacijenata, analizirani su laboratorijski parametri koji govore u prilog postojanju i stepenu inflamacije, koji su ukazali na prisustvo leukopenije i limfopenije uz povećanje CRP kod većine pacijenata (197). Ovi rezultati su u skladu sa ovom studijom, koja je pokazala da je limfopenija registrovana kod većine pacijenata na prijemu. Iako je u virusnim infekcijama limfocitoza očekivana pojava, moguće objašnjenje limfopenije koja se javlja u ovoj virusnoj infekciji jeste da se na limfocitima nalaze eksprimirani ACE2 receptori i na taj način limfociti predstavljaju metu virusa. Smatra se da limfopenija može nastati usled migracije limfocita iz cirkulacije u plućni parenhim ili zbog smanjene funkcije nastale usled ekspresije inhibitornih molekula na njihovoj površini (199,200). Moguće objašnjenje može biti i da produžena aktivacija neutrofila uz produkciju proinflamatornih citokina može dovesti do supresije koštane srži i smanjenja broja limfocita (201). Rezultati studija koje su takođe analizirale broj celularnih komponenti krvne slike u toku akutne faze COVID-19, pokazali su da limfopenija prisutna kod pacijenata sa COVID-19 dovodi do narušene regulacije imunskog odgovora, što dalje za posledicu ima naglašen sistemski inflamatorni odgovor (202). U prilog ovome govori i podatak da se prisustvo limfopenije pokazalo kao prediktor loše prognoze (203–205)

U ovom istraživanju, posebna pažnja je obraćena na pacijente koji su lečeni hospitalno u odnosu na one koji su lečeni ambulantno. Tom prilikom, uočena je visoka značajnost promene kroz sedmodnevne vremenske preseke u vrednostima apsolutnog broja leukocita, limfocita i monocita kod hospitalizovanih pacijenata. U studiji *Wanga i sar.* pokazano je da tokom hospitalizacije, osobe sa smrtnim ishodom su imale značajno izraženiju limfopeniju u odnosu na one koje su preživele (30). Pacijenti koji su bili hospitalizovani, a koji su se oporavili, pokazali su pad broja limfocita sedmog dana od pojave simptoma, da bi se u daljem toku bolesti njihov broj postepeno vraćao u normalu (37). Ovakva rezolucija je primećena i u ispitivanoj grupi hospitalizovanih pacijenata u ovoj studiji. Uzimajući navedene činjenice u obzir, može se pretpostaviti da bi serijska procena dinamike kretanja broja limfocita mogla poslužiti kao prognostički faktor za ishod COVID-19 bolesti. *Tan i sar.* su predložili model koji je baziran na određivanju broja limfocita u dve vremenske tačke praćenja. Tako, pacijenti koji imaju manje od 20% limfocita u odnosu na normalne vrednosti od desetog do dvanaestog dana od pojave simptoma i manje od 5% u periodu od sedamnaestog do devetnaestog dana, imaju veću verovatnoću da će imati lošiji ishod (206). Važno je napomenuti da u našem istraživanju koje je sprovedeno u grupi ambulantno lečenih pacijenata, nije uočena statistička značajnost promene u vrednostima apsolutnog broja elemenata bele krvne loze.

U sprovedenoj studiji, uočen je značajan trend porasta apsolutnog broja monocita tokom navedenog perioda praćenja. Poznato je da monociti i makrofagi ostvaruju svoju značajnu ulogu u imunskom odgovoru kroz široki spektar imunoloških funkcija, koje sa

jedne strane mogu ići u prilog širenju virusne infekcije, dok sa druge strane mogu ograničiti aktivnost patogena kroz korisne imunološke odbrambene mehanizme (207). SARS-CoV-2 može da dovede do infekcije makrofaga i monocita na dva načina, putem ACE2 zavisnih i ACE2 nezavisnih procesa. Inficirani monociti i makrofagi neće imati sposobnost da pokrenu odgovarajući urođeni imunski odgovor. Pored toga, usled njihove neadekvatne funkcije može doći do razvoja naglašene inflamacije i citokinske oluje, koje posledično mogu dovesti do oštećenja organa, sa naročitom sklonošću ka plućnom parenhimu (208). U respiratornom sistemu se spominju dve glavne subpopulacije makrofaga, alveolarni makrofagi i intersticijalni makrofagi, pri čemu su alveolarni definisani kao primarni u odbrani u slučaju respiratornih infekcija. Studije su ukazale da makrofagi u plućima imaju, takođe, važnu funkciju u prekidu inflamatornog odgovora i pokretanju reparatornih mehanizama (209). Ove činjenice bi mogle delimično da objasne porast broja monocita koji je zabeležen u sprovedenoj studiji tokom perioda praćenja. Novije studije su se bavile ispitivanjem cirkulišućih monocita i njihove aktivacije kod rekonvalescenata. Naime *Park i sar.* su utvrdili da su rekoalescenti sa plućnim post-akutnim sekvelama SARS-CoV-2 infekcije (*engl. post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PACS*) nekoliko meseci nakon infekcije imali povišen broj cirkulišućih monocita kao i povišen stepen njihove aktivacije. Slične promene su uočene i kod osoba koje su nakon završetka infekcije bile bez simptoma. Daljom analizom podgrupa monocita, kao što je CD169<sup>+</sup>, ustanovljeno je da aktivacija pojedinih podgrupa monocita može doprineti razvoju hroničnih sekvela u plućima nakon potpune rezolucije COVID-19 (210).

U sprovedenoj studiji, kako u celoj kohorti tako i kod hospitalno lečenih pacijenata, uočena je statistički visoka značajnost promene u vrednostima koncentracije reaktanata akutne faze kroz sedmodnevne vremenske preseke. Naime, nivo IL-6 i CRP je bio značajno viši kod svih pacijenata na prijemu. Tokom sedmog i četrnaestog dana praćenja uočen je pad koncentracije IL-6 i CRP, mada su njihove vrednosti i dalje bile više u odnosu na gornju granicu referentnog opsega. Sa druge strane, nije uočena statistička značajnost promene u vrednostima koncentracije reaktanata akutne faze kod ambulanto lečenih pacijenata. *Comes i sar.* su u meta-analitičkoj studiji utvrdili da su pacijenti sa nekomplikovanom bolešću imali skoro tri puta manje koncentracije IL-6 u serumu. Njihova studija je takođe ukazala da su povećani nivoi IL-6 značajno povezani sa neželjenim kliničkim ishodima, uključujući prijem u intenzivnu negu, razvoj ARDS-a i letalni ishod (211). *Herold i sar.* su analizirali vrednosti koncentracije IL-6, CRP i njihove promene tokom bolesti, počev od prvog dana hospitalizacije. Tom prilikom su utvrdili da maksimalne izmerene koncentracije IL-6, kao i maksimalne koncentracije CRP, koje su zabeležene pre intubacije, su pokazale najveću povezanost sa potrebom za invazivnom mehaničkom ventilacijom. Pored toga, izračunate su optimalne granične vrednosti (za IL-6 >80 pg/ml i za CRP >97mg/l) koje su dobro korelirale sa rizikom od respiratorne insuficijencije (212). Poznato je da IL-6 indukuje ekspresiju gena i oslobađenje CRP. Njihova funkcionalna veza u COVID-19 je prikazana kroz različita ispitivanja, između ostalog i korišćenjem IL-6 inhibitora, nakon čije primene su se nivoi CRP veoma brzo normalizovali. Analogno tome, koncentracije IL-6 su u stanju da ranije ukažu na potrebu za invazivnom ventilacijom u odnosu na koncentracije CRP (213,214).

Verovatno je da povišeni nivoi IL-6 i CRP reflektuju hiperinflamatorno stanje koje je posredovano citokinima. Nalazi sa obdukcije pacijenata sa COVID-19 potvrđuju veliku količinu inflamatornih citokina u ćelijama koje ekspimiraju ACE2 (215). Dodatno, analiza bronhoalveolarne tečnosti obdukovanih pacijenata je pokazala značajno veće koncentracije različitih citokina, uključujući i IL-6, u odnosu na njihove koncentracije u

plazmi. Prema zaključcima navedene studije, ovaj nalaz je nagoveštavao povećanu koncentraciju inflamatornih citokina u plućnom parenhimu koje je zahvaćeno inflamacijom. Uzimajući navedeno u obzir, podaci sugerišu da bi nivoi IL-6 u cirkulaciji mogli ukazati na opterećenje samog plućnog tkiva (215).

COVID-19 je bolest izazvana virusnom infekcijom koja može dovesti do oštećenja različitih organa u organizmu. Na raspolaganju su nam brojni biomarkeri koji se mogu koristiti za procenu oštećenja organa kod navedene infekcije. Uglavnom se koriste biomarkeri koji ukazuju na oštećenje ćelija srčanog i skeletnih mišića, hepatocita, kao i bubrežnih ćelija. Ovi markeri se često koriste za praćenje stanja pacijenata sa COVID-19, posebno onih sa težom kliničkom slikom (216). Važno je napomenuti da se nivoi ovih biomarkera menjaju tokom vremena i iako mogu da koreliraju sa težinom bolesti, ne mogu uvek tačno da predvide njen ishod (205).

U ovom istraživanju uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih biohemijskih markera oštećenja organa kroz sedmodnevne vremenske preseke. Naime, uočena je značajna promena aktivnosti nefunkcionalnih enzima plazme, poput kreatin kinaze, ALT, AST i LDH kao i promene vrednosti koncentracije uree i kreatinina kod svih pacijenata. Kod ispitivanih hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, uočena je značajna razlika u promeni vrednosti svih ispitivanih parametara, osim u slučaju aktivnosti kreatin kinaze. Sa druge strane, kod ambulantno lečenih pacijenata, nije uočena statistička značajnost promene u vrednostima biohemijskih markera oštećenja organa, osim u slučaju aktivnosti LDH.

Rezultati ove studije su pokazali i svojevrsan trend u kretanju vrednosti parametara koji ukazuju na oštećenje jetre. Tom prilikom je zabeležen porast aktivnosti ispitivanih enzima (ALT i AST) u drugom vremenu praćenja i njihova delimična rezolucija u trećoj tački praćenja. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima multicentrične retrospektivne kohortne studije koja je pokazala da su medijane aktivnosti AST i ALT bile značajno veće kod pacijenata sa težim oblicima bolesti (217). *Ma i sar.* su u svojoj studiji potvrdili da je oštećenje jetre bilo češće zabeleženo kod pacijenata sa težom formom COVID-19 pneumonije, međutim ovo oštećenje jetre nije pokazalo negativan uticaj na ishod bolesti (218). Uzrok i uloga oštećenja jetre kod pacijenata sa COVID-19 nisu do kraja razjašnjeni. Pojedini autori smatraju da ono nastaje kolateralno i da je izazvano citotoksičnim odgovorom koji se javlja tokom infekcije (219). Virusna RNK je izolovana iz tkiva jetre u visokom titru tokom obdukcija, što sugerišu da virusno oštećenje hepatocita, takođe može doprineti povećanju aktivnosti AST i ALT (220). Sa druge strane, tokom obdukcije nisu identifikovane makroskopske promene u izgledu parenhima jetre, ali su zapažene promene koje su uključivale mikrovezikularnu steatozu i blagu lobularnu i portalnu inflamaciju (135). Ovaj nalaz ukazuje da je oštećenje jetre kod pacijenata sa COVID-19 blago i često ne izaziva veću disfunkciju jetre (221). Uticaj terapije na stepen oštećenja jetre i dalje ostaje predmet velikog broja studija.

Kreatin kinaza je enzim čiji izoenzimi pokazuju povećanu ekspresiju u skeletnim mišićima (CK-MM), srčanom mišiću (CM-MB) i mozgu (CK-BB). Povećane aktivnosti ovog enzima se mogu javiti u slučaju oštećenja nekog od navedenih organa kao posledica naglašenog imunskog odgovora, kakav se može javiti u sklopu citokinske oluje koja se sreće u COVID-19 (222). Povećanje aktivnosti CK registrovano kod pacijenta sa COVID-19 uglavnom je udruženo sa povećanim brojem neutrofila, limfopenijom, povećanom koncentracijom CRP i D-dimera (223). Podaci iz dosadašnje literature su dosta oprečni: u pojedinim se govori o postojanju veze između povišene aktivnosti CK i težine bolesti (222,224,225), dok u drugim studijama ova povezanost nije uočena (226-228).

U sprovedenom istraživanju pokazana je statistički značajna promena aktivnosti CK, koja bi mogla ukazati na narušeni integritet kardiomiocita. ACE2 je visoko eksprimiran u srčanom mišiću, čime pruža mogućnost za širenje infekcije na miokard. Kao biomarker za oštećenje srčanog mišića izdvojio se troponin I, čije su koncentracije bile više kod pacijenata sa smrtnim ishodom, kao i kod pacijenata lečenih u jedinicama intenzivne nege (229,230). Podaci studije *Sorokin i sar.* su ukazali na aspekt disregulacije imunološkog odgovora koji može dovesti do kardiovaskularnih oštećenja. Oni navode, da izmenjeni urođeni imunski odgovor može povećati individualnu osetljivost na infekciju SARS-CoV-2, doprinoseći akutnoj inflamaciji, povećanju metaboličkih zahteva koji zatim dovode do ishemije i vaskularnih poremećaja usled neadekvatne oksigenacije miokarda (231). U ovoj studiji nije ispitivan značaj drugih biohemijskih markera koji bi mogli da ukažu na srčano oštećenje, poput pomenute koncentracije kardiospecifičnih troponina. Pored toga, u grupi hospitalno lečenih pacijenata nije uočena značajna promena aktivnosti CK kroz intervale praćenja.

Aktivnost enzima LDH se u savremenoj laboratorijskoj medicini određuje kao biomarker progresije malignih bolesti, poput melanoma, hematoloških tumora i tumora testisa. LDH je citoplazmatski enzim koji se nalazi u ćelijama svih tkiva, sa različitom izoenzimskom distribucijom u bubrezima, jetri, srčanom i skeletnim mišićima, kao i plućima. Pošto je široko rasprostranjena, merenje ukupne aktivnosti ovog enzima ne može da ukaže na specifično oštećenje nekog od organa, ali i pored toga može poslužiti kao biomarker za procenu težine bolesti (232,233). Određivanjem aktivnosti LDH, kod pacijenata u našoj studiji uočeno je da je aktivnost ovog enzima bila povišena u sve tri tačke praćenja, sa tim da su najviše vrednosti detektovane na prijemu. U odnosu na celu kohortu, aktivnost LDH je kod nehospitalizovanih pacijenata imala značajan pad tokom perioda praćenja. Veliki broj studija je pokazao da su kod pacijenata sa COVID-19 registrovane veće aktivnosti LDH u odnosu na referentni opseg, a da su značajno veće aktivnosti bile kod pacijenata sa težim oblicima bolesti (234). Prema meta-analizi koja je uključivala veliki broj pacijenata, srednja vrednost aktivnosti LDH kod teških pacijenata je bila jedan i po put veća u odnosu na pacijente sa lakšom kliničkom slikom (235). Takođe, povišene vrednosti LDH na prijemu su značajno povezane sa rizikom od razvoja ARDS i smrtnog ishoda (236). Osim toga, zabeleženo je postepeno smanjenje LDH u periodu od deset dana nakon prijema kod pacijenata sa lakšim oblicima bolesti, pa se LDH smatra nezavisnim prediktorom, pošto rani pad aktivnosti ovog enzima može biti povezan sa boljim ishodom (237).

U ovom istraživanju uočena je statistički značajna promena nivoa parametara koji ukazuju na oštećenje bubrega, kako u celoj kohorti, ali pre svega kod hospitalno lečenih pacijenata. Velike meta-analize su ustanovile da su viši nivoi uree i kreatinina povezani sa lošijim ishodom COVID-19 (238). Pored toga, razvoj bubrežne insuficijencije u toku bolesti je bio učestaliji kod pacijenata koji su imali povišene vrednosti koncentracije serumskog kreatinina na prijemu (229). Studije pokazuju da koncentracije uree i kreatinina treba smatrati važnim faktorima u stratifikaciji rizika za procenu težine bolesti COVID-19 (239). Sami mehanizmi oštećenja bubrega tokom COVID-19 nisu još razjašnjeni. Etiologija je najverovatnije multifaktorijalna, pa pored pretpostavljenog direktnog citotoksičnog mehanizma koji sam virus ostvaruje preko ACE2 receptora, smatra se da hipoksija i hiperkoagulabilnost takođe doprinose ovom oštećenju (240–242). Poznato je da je ACE2 visoko eksprimiran u ćelijama proksimalnih tubula bubrega, ali ne toliko u glomerularnim endotelijalnim i mezengijalnim ćelijama (243). Navedena distribucija može objasniti činjenicu da je glavna karakteristika bubrežnog oštećenja prisutnog u COVID-19, zapravo

oštećenje tubula (240). Biopsijom je utvrđeno prisustvo antigena samog virusa u tubulima bubrega (240,241). Pored toga, pacijenti sa COVID-19 su izloženi hipoksiji, a bubrežni tubuli su podložniji ishemiji u odnosu na bubrežne glomerule. Istovremeno, postojanje hiperkoagulantnog stanja dovodi do sporijeg protoka krvi u kapilarima oko bubrežnih tubula, što povećava rizik od razvoja mikrotromba (242).

Pojam redoks homeostaze označava mehanizme koji u organizmu omogućavaju održavanje suptilne ravnoteže između produkcije slobodnih radikala i njihove neutralizacije (133). Veza oksidativnog stresa i inflamacije u progresiji infektivnih bolesti je ranije utvrđena (244–248). Ustanovljeno je prisustvo povišenih nivoa markera oksidativnog oštećenja kod pacijenata sa respiratornim virusnim infekcijama, naročito onih izazvanih RНК virusima (249). Ranije studije su pokazale da pojedini virusi mogu narušiti redoks ravnotežu ćelije. Naime, virusna infekcija aktivira urođeni imunski odgovor, koji dovodi do povećane produkcije citokina. Aktivacija makrofaga i procesi koji se posledično dešavaju u njima dovode do povećanog stvaranja ROS i RNS (250). Prekomerna proizvodnja ovih reaktivnih jedinjenja dalje dovodi do oštećenja plućnog parenhima (173).

Kada je infekcija SARS-CoV2 u pitanju, nekoliko studija je pretpostavilo da u patofiziologiji COVID-19 postoji narušena redoks homeostaza i da nastao oksidativni stres ima značajnu ulogu u ovom oboljenju, tako što utiče na sam tok bolesti, ali i na ishod (142,251) kroz pomenute ukrštene mehanizme sa procesom inflamacije (244,252,253). U prilog ovoj pretpostavci idu i rezultati studija koje su ukazale na smanjen sadržaj glutationa (GSH), glavnog neenzimskog antioksidansa, čiji se pad koncentracije dovodi u vezu sa razvojem težih oblika COVID-19, ali i povećanom smrtnošću usled ovog oboljenja (254). Naime, rezultati *Muhamad i sar.* ukazali su na smanjenje nivoa GSH izmerenog u lizatu eritrocita kod pacijenata sa COVID-19 u odnosu na kontrolnu grupu (255). Potom je pokazan nedostatak GSH u tečnosti alveola kod ARDS, koji pospešuje narušavanje integriteta ćelija pluća, dovodeći do povećanog stvaranja slobodnih radikala i kompleksnijih obrazaca inflamacije (254). U prilog ovom govori i pretpostavka *Poliodori i sar.* da složenost COVID-19 oboljenja ne treba posmatrati kroz tradicionalnu medicinsku paradigmu “jedan uzrok, jedan mehanizam, jedna terapija” (256). Osim COVID-19 pneumonije i preteće hipoksemije koje se javljaju u SARS-CoV-2 infekciji, dodatnu pažnju bi trebalo obratiti na multisistemska oštećenja nastala isprepletanim mehanizmima oluje citokina i slobodnih radikala (256–258).

U ovom istraživanju, ispitivani su laboratorijski markeri oksidativnog oštećenja najvažnijih makromolekula poput proteina, DNK i lipida kroz sedmodnevne vremenske preseke i tom prilikom su uočene značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula. Kako bi se procenio efekat same akutne infekcije, a isključilo moguće dejstvo pratećih komorbiditeta koji spadaju u grupu oksidativnih oboljenja, u ovu studiju su uključeni pacijenti sa COVID-19 pneumonijom koji nemaju komorbiditete gde bi osnovni mehanizam mogao značajno doprineti stepenu oksidativnog stresa. Pored toga, u ovu studiju su bili uključeni pacijenti koji ne puše, s obzirom da je poznato da je dim cigareta bogat izvor slobodnih radikala za koje se veruje da su dobrim delom odgovorni za proces oštećenja DNK.

MDA predstavlja biomarker oksidativnog stresa nastao usled peroksidacije lipida. Praćenje nivoa MDA u akutnoj fazi COVID-19 pneumonije može pružiti korisne informacije o stepenu oksidativnog stresa i potencijalno poslužiti kao biomarker za procenu težine COVID-19 i prognozu bolesti. U sprovedenoj studiji, vrednosti koncentracije MDA u plazmi su bile najviše na prijemu, sedmog dana praćenja su

pokazale pad, da bi četrnaestog dana vrednosti ovog biomarkera pokazale porast, pri čemu nisu dostigle vrednosti koje su registrovane na prijemu. Sa druge strane, u studiji *Mehri i sar.*, trostuko veći nivoi MDA u serumu izmereni su u grupi obolelih od COVID-19 u odnosu na kontrolnu grupu, koju su činile zdrave osobe (165). Pored toga, u pomenutoj studiji, nivo MDA u serumu bio je značajno veći kod pacijenata koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege u odnosu na one koji su lečeni ambulantno. Važno je napomenuti da su pripadnici obe ispitivane grupe u ovoj studiji bili bez prethodnih komorbiditeta (165). *Potje i saradnici* u preliminarnoj studiji na dvadeset pacijenata su ustanovili prisustvo većeg stepena peroksidacije lipida kod pacijenata sa COVID-19, ali nisu našli razliku u navedenim parametrima u odnosu na težinu bolesti, što se delimično može objasniti malom ispitivanom grupom (259). Sa druge strane, pojedine studije su ukazale da su viši nivoi MDA bili registrovani u grupi teško obolelih COVID-19 pacijenata u odnosu na pacijente sa lakšim oblicima bolesti ali i kontrolnu grupu (260–263). Korak dalje napravili su *Fernandez i sar.*, koji su u svojoj studiji došli do zaključka da je veći stepen peroksidacije lipida povezan sa većom potrebom za mehaničkom ventilacijom ili rizikom od smrtnog ishoda (166). U našem istraživanju nije uočena razlika u profilu promena koncentracije MDA kroz sve tri tačke praćenja između grupe hospitalizovanih i onih koji su ambulantno lečeni, najverovatnije usled malog broja posmatranih ispitanika.

MDA ima sposobnost da reaguje sa nukleofilnim centrima poput onih koji se formiraju u okviru molekula DNK ili proteinskih motiva (163) i formira MDA-adukte ili konjugate (163). S' obrzirom da je poznato da albumini, kao najzastupljeniji proteini plazme stupaju u interakcije sa produktima peroksidacije lipida (264), važno je napomenuti da je u našoj studiji zabeležen istovetan vremenski trend koncentracija MDA i AOPP tokom perioda praćenja, što bi moglo indirektno ukazati na njihovu međusobnu interakciju kao i na značaj istovremenog određivanja njihovih koncentracija kod pacijenata sa COVID-19.

Pored MDA, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) se takođe pokazao kao odličan marker za procenu oksidativnog oštećenja DNK i u akutnom toku COVID-19. U našem istraživanju, uporednom analizom vrednosti koncentracije 8-OHdG u plazmi između hospitalizovanih i ambulantno lečenih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom nije nađena značajna razlika u koncentracijama DNK u plazmi. Ipak, uočen je skok vrednosti koncentracije 8-OHdG u plazmi u drugoj tački praćenja u odnosu na vrednosti koje su bile zabeležene na prijemu. Ove vrednosti su se održavale između sedmog i četrnaestog dana bolesti kod hospitalizovanih pacijenata, dok su u istom vremenskom intervalu pokazale pad kod pacijenata lečenih ambulantno. Upravo u ovim tačkama praćenja uočava se porast apsolutnog broja neutrofila kod pacijenata u našoj kohorti. Značaj neutrofilima indukovano oksidativnog stresa u COVID-19 jeste bio predmet dosadašnjih istraživanja (153,265). Akumulacija ROS u neutrofilima se smatra ključnim procesom u pokretanju formiranja ekstracelularnih zamki, odnosno NET-ova. Iako se zna da su NET-ovi u stanju da ograniče virus i spreče njegovu ekspanziju u cirkulaciji (266), njihovo kontinuirano stvaranje dovodi do oštećenja plućnog parenhima, nastanka ARDS kroz mehanizme citokinske oluje i aktivacije makrofaga (265).

Brojni pregledni članci govore o važnosti oksidativnog stresa i oštećenja DNK nastalog u toku COVID-19. Tako su *Basaran i sar.* naveli da su u njihovoj studiji svi COVID-19 pacijenti imali oštećenje DNK, koje je bilo izraženije kod pacijenata sa težim oblicima bolesti (262). Sa druge strane, u studiji *Güllbay i sar.* registrovane su povećane koncentracije 8-OHdG u plazmi kod pacijenata koji su lečeni u jedinicama intenzivne nege, međutim, između pacijenata sa lakšim oblicima bolesti i kontrolne grupe nije bilo

razlike (267). U studiji koju su sproveli *Lorente i sar.* navodi se da su nivoi oksidativnog oštećenja DNK u serumu kod pacijenata sa COVID-19, bili veći kod onih sa smrtnim ishodom u odnosu na preživjele pacijente, što sugerira da bi se oksidativno oštećenje DNK moglo koristiti kao prediktivni faktor za smrtni ishod (178). Međutim, u navedenoj studiji nivoi ovih biomarkera nisu ispitivani u grupi asimptomatskih pacijenata sa COVID-19, kao ni u kontrolnoj grupi. U pojedinim studijama koje su uključile i kontrolnu grupu, nije uočena značajna razlika stepena oksidativnog oštećenja DNK u odnosu na COVID-19 pacijente (166,268). *Olsen i sar.* su takođe pokazali poveću aktivnost reparatornih DNK mehanizma u SARS-CoV-2 infekciji (269). Ova naglašena aktivnost reparatornih mehanizama može da spreči dalje oštećenje DNK, ali njihova dugotrajna aktivacija može da doprinese perzistentnoj inflamaciji (270). Čelijski odgovor nakon oštećenja DNK je tesno povezan sa imunskim odgovorom. Naime, pokazano je da kontinuirano oštećenje DNK pokreće sekreciju inflamatornih citokina, stvarajući na taj način začarani krug (271). Tako je u studiji *Mihaljević i sar.* stepen oštećenja DNK imao pozitivnu korelaciju sa koncentracijama IL-6, a negativnu sa brojem trombocita kod pacijenata sa COVID-19 (272). Sa druge strane, u svojoj studiji *Olsen i sar.* su ustanovili da nivo DNK oštećenja ne korelira sa stepenom inflamacije kod hospitalno lečenih COVID-19 pacijenata (269), što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja u sve tri tačke praćenja pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.

Uznapredovali oksidativni produkti proteina (AOPP) predstavljaju marker koji se najčešće koristi za procenu stepena oksidativnog oštećenja proteina u različitim patološkim stanjima. Utvrđeno je da AOPP deluju kao medijator aktivacije monocita, da mogu poslužiti kao marker za indirektnu procenu intenziteta inflamacije i doprineti procesu oksidativnog praska u neutrofilima (190). Određen broj istraživanja se bavio ispitivanjem značaja stepena oksidacije proteina u SARS-CoV-2 infekciji i praćenju toka COVID-19. U studiji *Ducastel i sar.* pokazana je značajna povezanost povećane koncentracije AOPP sa stepenom inflamacije koja je korelirala sa težinom COVID-19, potrebom za lečenjem u jedinicama intenzivne nege i mortalitetom (191). Rezultati *Wybranowski i sar.* se naslanjaju na rezultate prethodne studije i nedvosmisleno ukazuju da su povišene koncentracije AOPP bile povezane sa stepenom inflamacije i tokom bolesti kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Ova studija je pokazala održavanje povišenih nivoa AOPP čak šest i dvanaest meseci nakon preležane infekcije (190). Tokom našeg istraživanja, uočena je visoko statistički značajna promena u vrednostima koncentracije AOPP u plazmi tokom vremena praćenja kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Takođe, uočena je slična vremenska dinamika u promeni vrednosti koncentracije AOPP u plazmi kod hospitalizovanih i kod ambulantno lečenih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, sa tim da su vrednosti koncentracije AOPP u plazmi bile značajno veće kod pacijenata koji su lečeni hospitalno. Dodatno, rezultati naše studije ukazuju na značajnu korelaciju između koncentracije AOPP i CRP, feritina, kao i apsolutnog broja neutrofila u drugoj tački praćenja, dok u trećoj tački koncentracije AOPP koreliraju značajno sa koncentracijom IL-6, feritina i apsolutnim brojem monocita. Važno je napomenuti da je AOPP dobro poznati biomarker oksidativnog oštećenja koji može nastati u prisustvu hipohlorne kiseline, glavnog proizvoda aktivnosti neutrofilne mijeloperoksidaze kao dela urođenog imunskog odgovora na plućne virusne infekcije (186,273). U našoj studiji, nakon značajne neutropenije prisutne na prijemu pacijenata, uočava se delimična normalizacija apsolutnog broja neutrofila, koja je pokazala pozitivnu korelaciju sa vrednostima AOPP izmerenim 7. dana nakon prijema kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Pretpostavlja se da su aktivirani neutrofili u uslovima infekcije i inflamacije glavni izvori

produkcije slobodnih radikala i povećanog oksidativnog stresa kod pacijenata sa COVID-19. Pored toga, u našem istraživanju utvrđena je značajna povezanost koncentracije AOPP u plazmi i aktivnosti AST i LDH u trećoj tački praćenja, što bi moglo da ukaže na oštećenje miokarda i/ili eritrocita. Dobijeni rezultati su u skladu sa studijom *Wybranowski i sar.* koja je takođe ukazala na značajnu pozitivnu korelaciju koncentracije AOPP sa aktivnošću AST, LDH (190). Uzevši sve prethodno navedeno u obzir, promene koncentracije AOPP u plazmi mogu biti korisne u kliničkom praćenju pacijenta sa COVID-19 pneumonijom.

Tokom infekcije, SARS-CoV-2 virus dovodi do povećane produkcije ROS i smanjenja antioksidativnih mehanizama što narušava redoks homeostazu i vodi ka povećanom oksidativnom stresu. Posledica je da povećani oksidativni stres doprinosi, sa jedne strane redukovanom antivirusnom odgovoru domaćina, a sa druge strane naglašenoj inflamaciji izazvanoj virusom što u konačnom ishodu može dovesti do oštećenja ćelija i tkiva mnogih organa, kao i do smrtnog ishoda. Izvesno je da citokinska oluja i oksidativni stres kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom imaju istaknutu ulogu u razvoju ARDS i multiorganske disfunkcije (136,144). Međutim, u našoj studiji primenom modela linearnih mešoviti efekata pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti se nisu pokazali kao značajni prediktori težine COVID-19 pneumonije, što se može delimično objasniti malim brojem ispitanika, kao i odsustvom pacijenata sa teškim oblicima bolesti. Ipak, naši rezultati o vremenski zavisnim odnosima parametara oksidativnog stresa sa laboratorijskim parametrima inflamacije i biohemijskim markerima oštećenja organa koji su do sada diskutovani, mogu doprineti razumevanju mehanizama SARS-CoV-2 infekcije posebno kada se analiziraju u odnosu na inflamatorne promene u plućnom parenhimu, koje se detektuju na MDCT toraksa u akutnom toku COVID-19 pneumonije.

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) predstavlja važan dijagnostički korak koji se može koristiti kako u inicijalnoj evaluaciji, tako i u praćenju pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Inflamatorne promene koje se sreću u parenhimu pluća pacijenata obolelih od COVID-19 koreliraju sa obrascima prisutnim na MDCT. U našoj studiji, promene koje su uočene na MDCT toraksa pokazale su jasan obrazac koji se menja tokom vremena trajanja bolesti. Pošto je inicijalni MDCT toraksa rađen na prijemu, odnosno od četvrtog do sedmog dana od pojave simptoma, svi pregledani pacijenti su imali promene po tipu "mlečnog stakla". Ove promene su perzistirale tokom akutne faze bolesti, da bi u kasnijem toku došlo do njihove rezolucije. Obrazci po tipu konsolidacija počinju da se javljaju, takođe u inicijalnoj fazi, a predstavljaju dominantan obrazac u drugoj tački praćenja, zajedno sa promenama po tipu "popločavanja" i opacifikacija po tipu "mlečnog stakla". U ovoj fazi uočena je i pojava vaskularne dilatacije, bronhiektazija uz zadebljanje zida bronha i vazdušnog bronhograma. Četrnaestog dana od javljanja na pregled dominantan nalaz na MDCT toraksa su promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla". Kod manjeg broja pacijenata uočena je potpuna skenerska rezolucija ranije prisutnih inflamatornih promena u plućnom parenhimu. Distribucija navedenih promena je bila asimetrična, obostrana, dominantno je zahvatala periferne i posterobazalne delove plućnog parenhima.

Navedeni nalazi u našoj studiji su u potpunosti korelirali sa dosadašnjim studijama i po pitanju vremenske distribucije inflamatornih obrazaca i po pitanju njihove pretežne lokalizacije (93,102,104,274,275). *Kong i sar.* su u svojoj studiji posmatrali evoluciju promena na MDCT toraksa i zaključili da su glavne promene koje se sreću u COVID-19 pneumoniji opacifikacije po tipu "mlečnog stakla", promene po tipu "popločavanja" i konsolidacija, kao i da se promene uglavnom javljaju bilateralno i subpleuralno. Takođe,

autori su naveli da su inflamatorne promene u plućnom parenhimu uočene kod pacijenata sa blažim oblicima bolesti, u kasnijem toku pokazale značajnu ili potpunu rezoluciju (276), što je u skladu sa nalazima u našoj studiji. Studija *Pan i sar.* je proučavala vremenski tok promena u plućima na MDCT toraksa kod pacijenata sa lakšom kliničkom slikom, gde su uočili da su inflamatorne promene bile najopsežnije desetog dana od dana početka tegoba (102), što takođe odgovara rezultatima našeg istraživanja. Posmatrajući vrednosti CTSS u našoj studiji, on je bio značajno veći u donjim lobusima na prijemu i drugoj tački praćenja, što je uočeno i u drugim sprovedenim studijama (66,95,110,275,276).

Pokazano je da se MDCT grudnog koša takođe može koristiti za procenu težine i prognoze COVID-19. U svom istraživanju *Liu i sar.* su koristili veštačku inteligenciju kako bi izvršili kvantifikaciju lezija, pri čemu je izvršena podela promena na tri kategorije: procenat zapremine koju obuhvataju opacifikacije po tipu GGO, semi-konsolidacije i konsolidacije. Ova merenja su vršena na dan prijema i nakon četiri dana u cilju predikcije ishoda i toka bolesti. Pokazali su da je semikvantitativni skor koji su dobili, vredan pokazatelj koji može pomoći kliničarima da identifikuju pacijente sa većim rizikom od razvoja komplikacija i lošeg ishoda (277). Takođe, određeni algoritmi koje podržava veštačka inteligencija mogu da identifikuju laboratorijske i kliničke parametre od značaja i preciznije predvide razvoj i tok COVID-19 pneumonije. Ove činjenice ukazuju na neminovnost koja nam se smeši u vidu asistencije koju pruža veštačka inteligencija, a koja svakako sve više mesta zauzima u svakodnevnom radu.

U našem istraživanju, pokazana je povezanost pojedinih laboratorijskih parametara inflamacije sa promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa kroz sedmodnevne vremenske preseke. U sve tri tačke praćenja uočena je povezanost vrednosti reaktanata akutne faze sa kompleksnijim obrascima inflamacije na MDCT toraksa. Važno je napomenuti, da je četrnaestog dana po prijemu uočena povezanost vrednosti koncentracije feritina, IL-6 i CRP sa kompleksnijim obrascima inflamacije na MDCT toraksa, posebno u odnosu na one sa rezidualnim inflamatornim promenama.

Feritin je dobro poznat reaktant akutne faze, naročito u slučajevima narušenog imunskog odgovora koji predstavlja obeležje teškog oblika COVID-19. Složeni mehanizmi povratne sprege između feritina i citokina u kontroli proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora funkcionišu tako da citokini mogu indukovati ekspresiju feritina, ali i sam feritin može indukovati ekspresiju pro- i antiinflamatornih citokina (273). Uzimajući ovo u obzir, nisu neočekivani rezultati naše studije, koji su pokazali da su pacijenti sa izraženijim inflamatornim promenama u plućnom parenhimu imali značajnu razliku u koncentraciji feritina u prvoj i trećoj tački praćenja. Ovo potvrđuje i istraživanje *Carubbi i sar.* koji su našli da su pacijenti sa težom kliničkom slikom i inflamatornim promenama imali više koncentracije feritina, nezvezano od uzrasta i pola (278). Pored toga, rezultati naše studije su ukazali da su koncentracije IL-6 i CRP bile najviše kod pacijenata sa najkompleksnijim obrascima inflamacije plućnog parenhima na MDCT toraksa (CON+GGO+CP). Dodatno, koncentracije svih ispitivanih reaktanata akutne faze su više kod pacijenata sa i dalje aktivnim procesom inflamacije u plućnom parenhimu (CON+GGO) u odnosu na pacijente koji su imali samo promene po tipu rGGO ili one kod kojih su se inflamatorne promene potpuno povukle. Ovi rezultati nisu iznenađujući, pošto su i druga istraživanja došla do sličnih zaključaka. U studiji koju su sprovedeli *Santa Cruz i sar.* nađena je pozitivna korelacija između koncentracija IL-6 i CRP sa promenama MDCT toraksa, pri čemu se IL-6 pokazao kao bolji prediktor progresije bolesti (157). U svojoj studiji *Zhang i sar.* su pokazali da je stepen zahvaćenosti plućnog parenhima inflamacijom

korelirao sa vrednostima pojedinih reaktanata akutne faze kod pacijenata sa težom u odnosu na one sa lakšom kliničkom slikom (279).

U ovom istraživanju je uočena značajna povezanost odabranih parametara inflamacije sa CTSS u sve tri tačke praćenja. Ispitujući međusobnu povezanost parametara inflamacije i CTSS, rezultati naše studije su pokazali povezanost u sva tri vremena praćenja između IL-6 i CRP, u prvoj tački praćenja između IL-6 i feritina, u prvoj i drugoj tački praćenja između CRP i feritina, kao i korelaciju sa CTSS u svim tačkama praćenja. Ukoliko uzmemo u obzir poznate patofiziološke mehanizme koji učestvuju u COVID-19 pneumoniji ove korelacije ne predstavljaju iznenađenje. *Sharma i sar.* su pokazali statistički značajnu korelaciju između povišenih vrednosti CRP i CTSS (280). Kao što smo i ranije ukazali, prethodne studije su navele da se CRP može koristiti kao prediktivni marker za procenu progresije bolesti, a slično tome i feritin, čije koncentracije značajno koreliraju sa stepenom težine bolesti COVID-19 pneumonije (111).

Relativno mali broj studija se bavio proučavanjem povezanosti narušene redoks homeostaze u COVID-19 pneumoniji i infamatornih promena u plućnom parenhimu detektovanih na MDCT toraksa. Naša studija je upravo bila jedna od prvih koja je analizirala pokazatelje oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti sa promenama na MDCT toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom (1). U ovoj studiji nije pokazana povezanost markera oksidativnog oštećenja sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa na prijemu pacijenata. S obzirom da su pacijenti uključeni u ovu studiju u proseku oko petog dana od dana početka tegoba, što odgovara srednjem periodu inkubacije, inflamatorne promene u plućnom parenhimu koje su uočene na MDCT toraksa su dominantno bile po tipu GGO. Ove promene su karakteristične za inicijalnu fazu COVID-19 pneumonije i u skladu su sa nižim nivoima laboratorijskih parametara inflamacije. U daljem toku praćenja, rezultati naše studije su ukazali na povećan sadržaj markera oksidativnog oštećenja lipida kod pacijenata sa kompleksnijim inflamatornim obrascima u plućnom parenhimu na MDCT toraksa koje su obuhvatale promene po tipu CON, zastupljene u 47% pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.

Prema nedavnim istraživanjima MDA se može smatrati markerom ferroptoze (281), novo-identifikovanog oblika ćelijske smrti, koja se razlikuje od bilo koje poznate programirane ćelijske smrti po biološkim procesima i morfološkim karakteristikama. Ferroptaza je povezana sa brojnim metaboličkim putevima, uključujući homeostazu gvožđa, metabolizam lipida i redoks homeostazu. Ključni biohemijski događaj je peroksidacija lipida ćelijske membrane, koja se dešava u prisustvu gvožđa (282). Smatra se da je metabolizam gvožđa u SARS-CoV2 infekciji narušen (283). Poznato je da u akutnom toku SARS-CoV-2 infekcije, povećana produkcija IL-6 indukuje sintezu feritina. Feritin predstavlja dominantno intracelularni depo gvožđa. Ipak, inflamatorni milje uzrokuje pojačano oslobađanje gvožđa iz feritina koje dovodi do produkcije ROS tokom *Fentonove* reakcije (283). U začaranom krugu oluje slobodnih radikala i citokinske oluje, dolazi do sledstvenog oštećenja ćelijske membrane, između ostalog kroz proces lipidne peroksidacije. Poreklo gvožđa u procesu inflamacije prisutno u plućnom parenhimu i dalje ostaje nerazjašnjeno. Ranije studije su ukazale da oštećenje alveolarnih ćelija, uključujući i alveolarne epitelne ćelije (tip I i II) i alveolarne makrofage, kao i sam patogen doprinose oslobađanju intracelularnog apoferitina, uzrokujući hiperferitinemiju (284). U prilog ovome govore i nalazi naše studije koji su ukazali na postojanje hiperferitinemije udružene sa inflamatornim promenama u plućnom parenhimu koje su podrazumevale prisustvo CON. Interesantno je napomenuti da su u trećoj vremenskoj tački praćenja bili

prisutni najviši nivoi MDA u plazmi kod pacijenata koji su imali promene na MDCT toraksa po tipu CON. Najnovija istraživanja *Jankauskas i sar.* pokazala su da serumi pacijenata sa COVID-19 koji su imali smrtni ishod, mogu da indukuju peroksidaciju lipida upravo usled feroptoze u HUVEC ćelijama (285).

Kada je u pitanju povezanost markera oksidativnog oštećenja proteina i promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa, u našoj studiji je uočena snižena koncentracija AOPP u plazmi u trećoj tački praćenja kod pacijenata kod kojih je došlo do potpune rezolucije inflamatornih promena u plućnom parenhimu, u odnosu na one kod kojih se ovaj proces održavao. U prilog tome govore i vrednosti svih ispitivanih laboratorijskih parametara inflamacije koji su bili najniži upravo u ovoj grupi pacijenata. Samo jedna studija se bavila ispitivanjem povezanosti markera oksidativnog oštećenja proteina i promena u plućnom parenhimu na MDCT toraksa. Rezultati studije koju su sprovedi *Wybranowski i sar.* ukazali su na pozitivnu korelaciju između nivoa AOPP i promena na MDCT toraksa (190). Uočene promene se mogu objasniti već ranije diskutovanim aktivacijom neutrofila i formiranjem NET-ova kao značajnog faktora koji dovodi do oštećenja pluća u akutnoj infekciji (151).

Jedno od glavnih ograničenja u ovoj studiji je relativno mali broj ispitanika. Kako je jedan od glavnih ciljeva ove studije bio da se ispita uloga pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti kao prediktora težine COVID-19 pneumonije, studija nije obuhvatila kontrolnu grupu zdravih osoba čije bi vrednosti pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula značajno doprinele kvalitetu ove studije. Dodatno, formiranje kontrolne grupe je bilo otežano i rizično zbog organizacije prikupljanja uzoraka krvi od zdravih pacijenata tokom organizacije zdravstvene zaštite u uslovima COVID-19 pandemije. Međutim, verujemo da dobijeni podaci o vremenski zavisnim odnosima parametara oksidativnog stresa sa laboratorijskim parametrima inflamacije i biohemijskim markerima oštećenja organa mogu doprineti razumevanju mehanizama SARS-CoV-2 infekcije, posebno kada se analiziraju u odnosu na inflamatorne promene u plućnom parenhimu koje se detektuju na MDCT toraksa u akutnom toku COVID-19 pneumonije.

Slika preuzeta iz *Kosanovic i sar. (1)* uz dozvolu izdavača

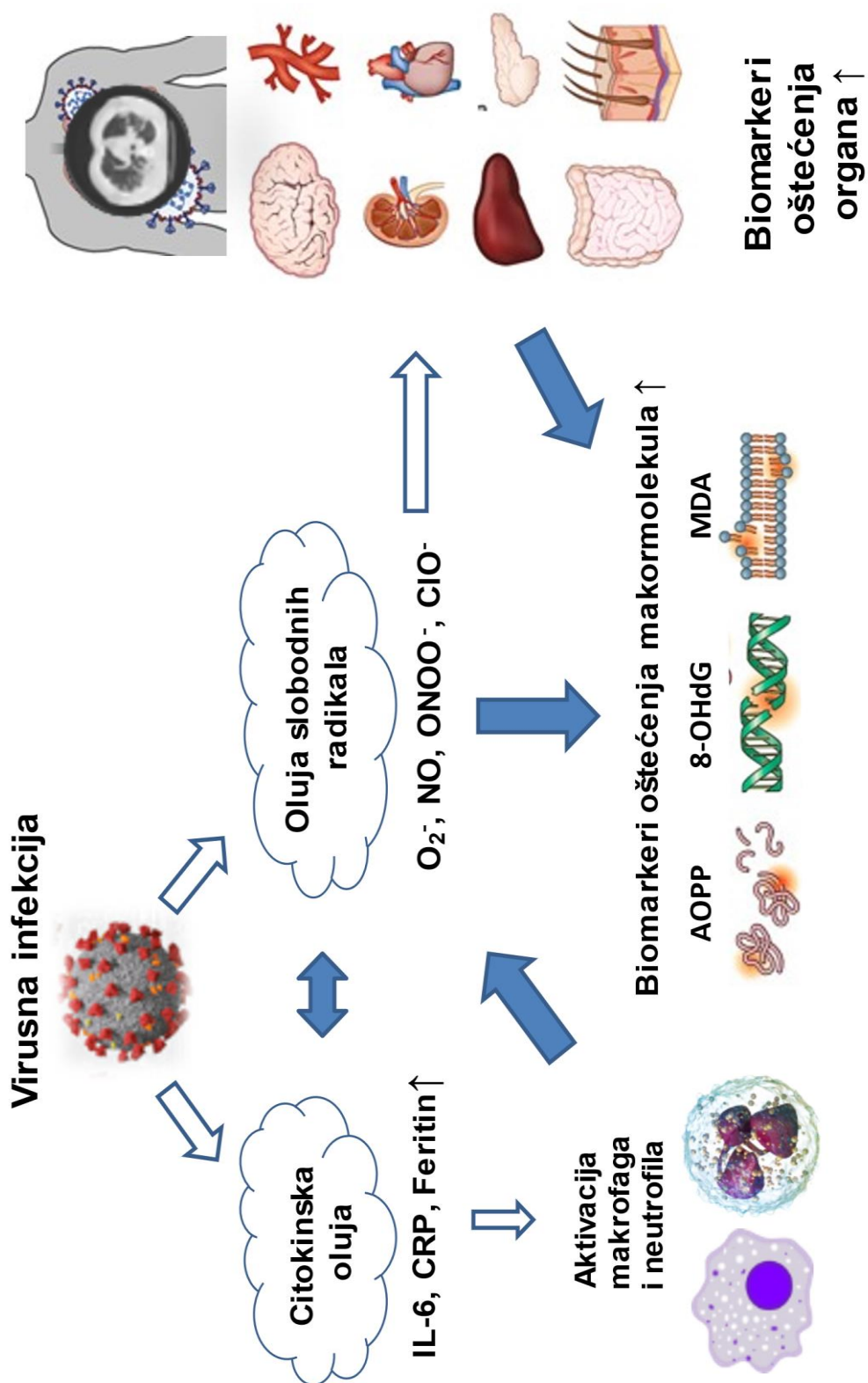
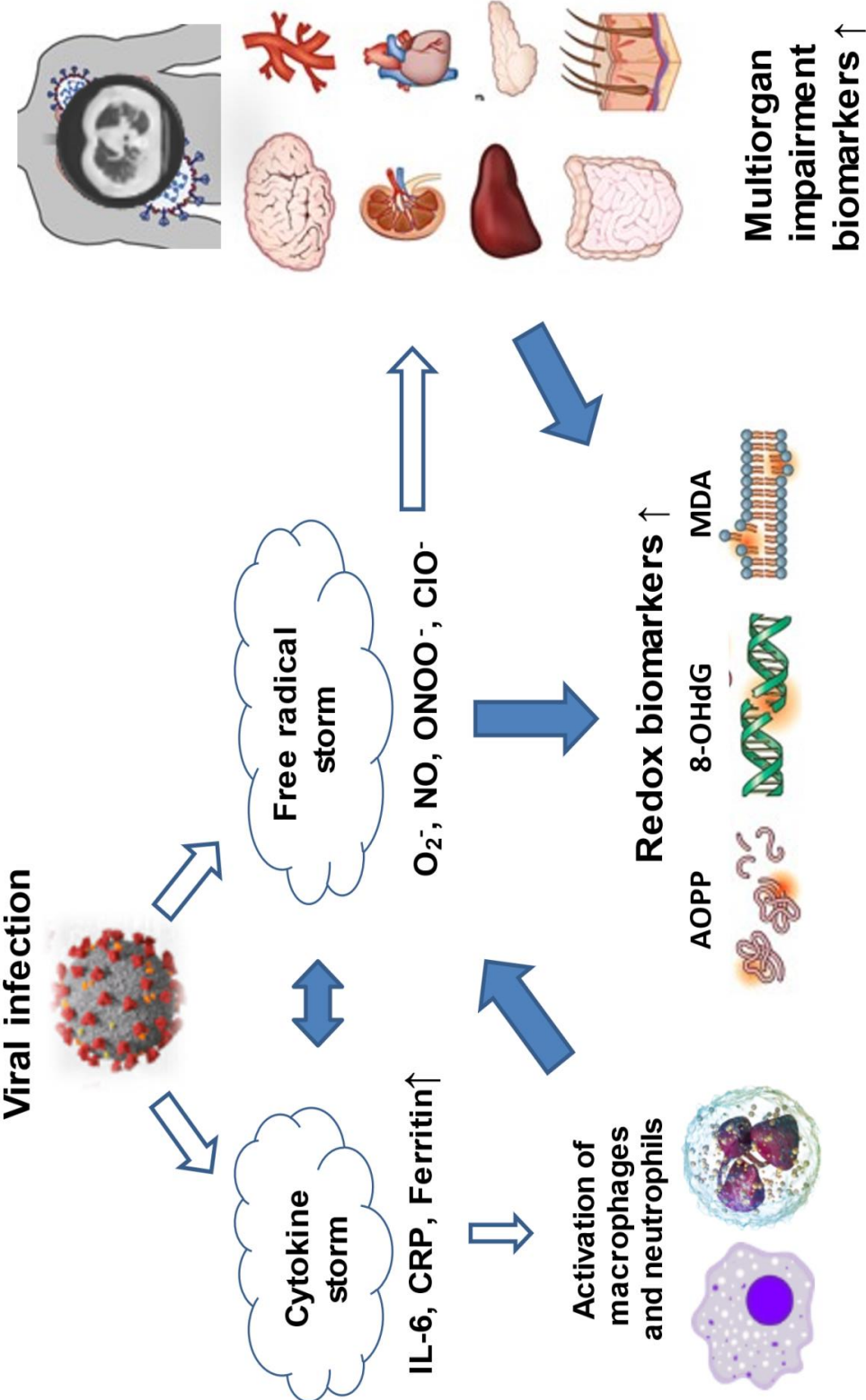


Image addopted from *Kosanovic et al. (1)* with publisher permission



## 6 ZAKLJUČCI

1. Uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih parametara inflamacije (apsolutni broj elemenata bele krvne loze i koncentracije reaktanata akutne faze) kroz sedmodnevne vremenske preseke, kako u celoj kohorti, tako i kod hospitalno lečenih pacijenata;
2. Uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih biohemijskih markera oštećenja organa (jetre, srčanog mišića i bubrega) kroz sedmodnevne vremenske preseke, kako u celoj kohorti, tako i kod hospitalno lečenih pacijenata;
3. Uočene su značajne promene u dinamici kretanja vrednosti svih ispitivanih laboratorijskih markera oksidativnog oštećenja makromolekula (koncentracije MDA, 8-OHdG i AOPP) kroz sedmodnevne vremenske preseke u celoj kohorti;
4. Uočena je povezanost markera oksidativnog oštećenja proteina sa apsolutnim brojem pojedinih elemenata bele krvne loze sedmog i četrnaestog dana po prijemu;
5. Uočena je povezanost markera oksidativnog oštećenja DNK sa biohemijskim markerima oštećenja bubrega i jetre kao i markera oksidativnog oštećenja proteina sa aktivnošću pojedinih nefunkcionalnih enzima krvne plazme;
6. Pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina u akutnom toku bolesti se nisu pokazali kao značajni prediktori težine COVID-19 pneumonije;
7. Inflamatorne promene u plućnom parenhimu kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom detektovane na MDCT toraksa su pokazale određenu dinamiku kroz sedmodnevne vremenske preseke : na prijemu, svi pacijenti su imali promene po tipu "mlečnog stakla"; sedmog dana po prijemu, najveći broj pacijenata je imao promene po tipu konsolidacije; četrnaestog dana po prijemu, najveći broj pacijenata je imao promene po tipu rezidualnog "mlečnog stakla";
8. Pokazana je povezanost laboratorijskih parametara (koncentracije feritina, IL-6 i CRP) inflamacije sa kompleksnijim obrascima inflamacije na MDCT toraksa kroz sedmodnevne vremenske preseke;
9. Uočena je značajna povezanost odabranih parametara inflamacije sa CT SS u sve tri tačke praćenja;
10. Pokazana je povezanost markera oksidativnog oštećenja lipida sa kompleksnijim inflamatornim promenama u plućnom parenhimu na MDCT toraksa u drugoj tački praćenja;

## 7 LITERATURA

1. Kosanovic T, Sagic D, Djukic V, Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Bukumiric Z, et al. Time Course of Redox Biomarkers in COVID-19 Pneumonia: Relation with Inflammatory, Multiorgan Impairment Biomarkers and CT Findings. *Antioxidants* (Basel). 2021 Jul 14;10(7):1126.
2. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):270–84.
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. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar 17;9(1):29.
5. Worldometers.info. Worldometer [Internet]. Dover, Delaware, U.S.A.; 2023. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
6. Institut za javno zdravlje Srbije "Milan Jovanović Batut". COVID-19.rs [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije "Milan Jovanović Batut", Svetska zdravstvena organizacija; Available from: <https://covid19.rs/>
7. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016 Sep 29;3(1):237–61.
8. Ziebuhr J. Molecular biology of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Curr Opin Microbiol*. 2004 Aug;7(4):412–9.
9. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol*. 2011 Apr;8(2):270–9.
10. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019 Sep 8;73:529–57.
11. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020 Jun;17(6):613–20.
12. Mahase E. Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them?: Video 1. *BMJ*. 2021 Aug 19;n1971.
13. Hare SS, Rodrigues JCL, Nair A, Jacob J, Upile S, Johnstone A, et al. The continuing evolution of COVID-19 imaging pathways in the UK: a British Society of Thoracic Imaging expert reference group update. *Clinical Radiology*. 2020 Jun;75(6):399–404.
14. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JFW, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*. 2022 Feb 24;602(7898):676–81.
15. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. WHO.int. [Internet]. 2020 Jan. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
16. Lorente-González M, Suarez-Ortiz M, Landete P. Evolution and Clinical Trend of SARS-CoV-2 Variants. *Open Respiratory Archives*. 2022 Apr;4(2):100169.
17. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*. 2021 Dec;22(12):757–73.

18. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Science and Technology*. 2020 Jun 2;54(6):635–8.
19. China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Center for Children's Health, Beijing, China, Group of Respiriology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiriology Pediatrics, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):223–31.
20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36.
21. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Mar 16;e067696.
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10226):809–15.
23. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100–15.
24. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
25. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185–92.
26. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.
27. Chiu W keung, Cheung PCH, Ng KL, Ip PLS, Sugunan VK, Luk DCK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: Experience in a regional hospital in Hong Kong\*: *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003 Jul;4(3):279–83.
28. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The Lancet*. 2003 May;361(9371):1761–6.
29. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
31. da Silva SJR, Silva CTA da, Guarines KM, Mendes RPG, Pardee K, Kohl A, et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS Infect Dis*. 2020 Sep 11;6(9):2319–36.

32. 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.
33. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1449–59.
34. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2188–92.
35. Pelemiš M, Stevanović G, Turkulov V, Vučinić V, Matijašević J, Milošević B i saradnici. Nacionalni protokol Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije. In: Nacionalni protokol Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije. 2020.
36. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
37. 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. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1054–62.
38. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research.* 2019 Sep;181:77–83.
39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J of Thrombosis Haemost.* 2020 May;18(5):1094–9.
40. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2020 Sep;27(5):365–76.
41. 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.
42. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Sep 7;73(5):e1089–98.
43. Wang Q jing, Yao Y zhen, Song J shuai, Wang Q, Xu L yun, Bao Z jun, et al. Kinetic changes in virology, specific antibody response and imaging during the clinical course of COVID-19: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec;20(1):818.
44. Nussenblatt V, Roder AE, Das S, de Wit E, Youn JH, Banakis S, et al. Yearlong COVID-19 Infection Reveals Within-Host Evolution of SARS-CoV-2 in a Patient With B-Cell Depletion. *The Journal of Infectious Diseases.* 2022 Apr 1;225(7):1118–23.
45. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2291–3.
46. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020 Oct 8;5(52):eabe0367.
47. Mahendiratta S, Batra G, Sarma P, Kumar H, Bansal S, Kumar S, et al. Molecular diagnosis of COVID-19 in different biologic matrix, their diagnostic validity and clinical relevance: A systematic review. *Life Sciences.* 2020 Oct;258:118207.

48. Feng W, Newbigging AM, Le C, Pang B, Peng H, Cao Y, et al. Molecular Diagnosis of COVID-19: Challenges and Research Needs. *Anal Chem*. 2020 Aug 4;92(15):10196–209.
49. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E115–7.
50. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Aug 18;173(4):262–7.
51. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection – Challenges and Implications. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):e38.
52. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA [Internet]*. 2020 Mar 11 [cited 2023 Jan 13]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
53. Gitman MR, Shaban MV, Paniz-Mondolfi AE, Sordillo EM. Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Diagnostics*. 2021 Jul 15;11(7):1270.
54. Bourassa L, Perchetti GA, Phung Q, Lin MJ, Mills MG, Roychoudhury P, et al. A SARS-CoV-2 Nucleocapsid Variant that Affects Antigen Test Performance. *Journal of Clinical Virology*. 2021 Aug;141:104900.
55. Pekosz A, Parvu V, Li M, Andrews JC, Manabe YC, Kodsi S, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 2;73(9):e2861–6.
56. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020 Sep;41(3):483–99.
57. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2021 Mar 24 [cited 2023 Jan 13];2022(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013705.pub2>
58. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 1;m2516.
59. Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020 Nov 27;11(1):6044.
60. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205–11.
61. Krajewski R, Gołębiowska J, Makuch S, Mazur G, Agrawal S. Update on serologic testing in COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Nov;510:746–50.
62. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos D, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Apr 12;47(6):100.

63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
64. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*. 2020 Apr;80(4):388–93.
65. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364–74.
66. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features: Investigative Radiology. 2020 May;55(5):257–61.
67. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):797–806.
68. 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. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
69. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;m606.
70. 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.
71. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Laboratory Investigation*. 2020 Jun;100(6):794–800.
72. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Nov;510:475–82.
73. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020 Jul;296(1):172–80.
74. Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):E63–9.
75. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E197–206.
76. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol med*. 2020 May;125(5):509–13.
77. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, et al. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul;96:291–3.
78. on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI), Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, et

- al. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4903-9.
79. Sohail S. Rational and practical use of imaging in COVID-19 pneumonia. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2023 Jan 14];36(COVID19-S4). Available from: <https://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/2760>
80. Kosanovic T, Misovic M, Djukic V, Lalosevic M, Djordjevic M, Rancic N. CT appearance in the 330 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Serbia. *VSP*. 2021;78(6):642-50.
81. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee KH, Kim JY, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 on Chest CT and Implications for Chest Radiographic Interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020 Apr 1;2(2):e200107.
82. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72-8.
83. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Apr;20(4):425-34.
84. Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG), Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):849-50.
85. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID -19 Pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020 Jul;39(7):1459-62.
86. Francisco Neto MJ, Rahal Junior A, Vieira FAC, Silva PSD da, Funari MB de G. Advances in lung ultrasound. *Einstein (São Paulo)*. 2016 Sep;14(3):443-8.
87. Farias L de PG de, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics*. 2020;75:e2027.
88. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *European Journal of Radiology*. 2022 Mar;148:110156.
89. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *Journal of Thoracic Imaging*. 2020 Jul;35(4):219-27.
90. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlino B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *European Journal of Radiology*. 2020 Oct;131:109217.
91. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32-40.
92. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1885-95.

93. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129–38.
94. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):891–902.
95. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun 1;295(3):200463.
96. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Jul;215(1):87–93.
97. de Jaegere TMH, Krdzalic J, Fasen BACM, Kwee RM, COVID-19 CT Investigators South-East Netherlands (CISEN) study group. Radiological Society of North America Chest CT Classification System for Reporting COVID-19 Pneumonia: Interobserver Variability and Correlation with Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020 Jun 1;2(3):e200213.
98. Penha D, Pinto EG, Matos F, Hochhegger B, Monaghan C, Taborda-Barata L, et al. CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *JCIS*. 2021 Feb 15;11:9.
99. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E97–104.
100. Abdel-Tawab M, Basha MAA, Mohamed IAI, Ibrahim HM, Zaitoun MMA, Elsayed SB, et al. Comparison of the CO-RADS and the RSNA chest CT classification system concerning sensitivity and reliability for the diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Insights Imaging*. 2021 Dec;12(1):55.
101. Aydin N, Yildiz P, Cansu DÜ, Gündođdu E, Mutluay R, Yorulmaz G, et al. Investigation of the relationship of CO-RADS and CT patterns with laboratory parameters in COVID-19 patients and a new perspective on the total CT scoring system. *BMC Med Imaging*. 2022 Dec;22(1):128.
102. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
103. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E55–64.
104. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381–9.
105. Ding F, Li JP, Zhang Y, Qi GH, Song ZC, Yu YH. Comprehensive Analysis of the Association Between the rs1138272 Polymorphism of the GSTP1 Gene and Cancer Susceptibility. *Front Physiol*. 2018;9:1897.
106. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020 Jun;17(6):701–9.
107. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Academic Radiology*. 2020 May;27(5):603–8.

108. Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Apr;20(4):384–5.
109. Bellos I, Tavernaraki K, Stefanidis K, Michalopoulou O, Lourida G, Korompoki E, et al. Chest CT severity score and radiological patterns as predictors of disease severity, ICU admission, and viral positivity in COVID-19 patients. *Respiratory Investigation*. 2021 Jul;59(4):436–45.
110. Halmaciu I, Arbănași EM, Kaller R, Mureșan AV, Arbănași EM, Bacalbasa N, et al. Chest CT Severity Score and Systemic Inflammatory Biomarkers as Predictors of the Need for Invasive Mechanical Ventilation and of COVID-19 Patients' Mortality. *Diagnostics*. 2022 Aug 29;12(9):2089.
111. Saeed GA, Gaba W, Shah A, Al Helali AA, Raidullah E, Al Ali AB, et al. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. La Forgia D, editor. *Radiology Research and Practice*. 2021 Jan 6;2021:1–7.
112. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 May;55(5):105955.
113. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 May;94:44–8.
114. Acuti Martellucci C, Flacco ME, Cappadona R, Bravi F, Mantovani L, Manzoli L. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Advances in Biological Regulation*. 2020 Aug;77:100736.
115. da Silva Torres MK, Bichara CDA, de Almeida M de N do S, Vallinoto MC, Queiroz MAF, Vallinoto IMVC, et al. The Complexity of SARS-CoV-2 Infection and the COVID-19 Pandemic. *Front Microbiol*. 2022 Feb 10;13:789882.
116. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2019 Apr 26;37(1):349–75.
117. Xia H, Cao Z, Xie X, Zhang X, Chen JYC, Wang H, et al. Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2. *Cell Reports*. 2020 Oct;33(1):108234.
118. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005 Dec;5(12):917–27.
119. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol*. 2007 Apr 1;25(1):443–72.
120. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther*. 2020 Dec 24;5(1):293.
121. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):412–20.
122. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424–32.
123. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–74.
124. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):269–70.
125. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *The Journal of Immunology*. 2020 Jul 1;205(1):12–9.

126. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020 Jun;181(7):1489-1501.e15.
127. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Reports*. 2021 Feb;34(6):108728.
128. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020 Nov;183(4):996-1012.e19.
129. Wong RSY. Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021;14(7):831-44.
130. Zervou FN, Louie P, Stachel A, Zacharioudakis IM, Ortiz-Mendez Y, Thomas K, et al. SARS-CoV-2 antibodies: IgA correlates with severity of disease in early COVID-19 infection. *Journal of Medical Virology*. 2021 Sep;93(9):5409-15.
131. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Dec;132:110859.
132. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085-94.
133. Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *National Science Review*. 2020 Jun 1;7(6):1003-11.
134. Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 2018 Dec;55:9-14.
135. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr;8(4):420-2.
136. Jarczak D, Nierhaus A. Cytokine Storm – Definition, Causes, and Implications. *IJMS*. 2022 Oct 3;23(19):11740.
137. Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):313-29.
138. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*. 2014 May;24(10):R453-62.
139. Noh H, Ha H. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress. In: Lai KN, Tang SCW, editors. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 2011 [cited 2023 Jan 26]. p. 102-12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/324955>
140. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1-31.
141. Kellner M, Noonepalle S, Lu Q, Srivastava A, Zemskov E, Black SM. ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: Wang YX, editor. *Pulmonary Vasculature Redox Signaling in Health and Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2023 Jun 7]. p. 105-37. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 967). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63245-2\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63245-2_8)

142. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives of Medical Research*. 2020 Jul;51(5):384–7.
143. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry Moscow*. 2020 Dec;85(12–13):1543–53.
144. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical Hypotheses*. 2020 Oct;143:110102.
145. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017;11:613–9.
146. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653–9.
147. Barhoumi T, Alghanem B, Shaibah H, Mansour FA, Alamri HS, Akiel MA, et al. SARS-CoV-2 Coronavirus Spike Protein-Induced Apoptosis, Inflammatory, and Oxidative Stress Responses in THP-1-Like-Macrophages: Potential Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Perindopril). *Front Immunol*. 2021 Sep 20;12:728896.
148. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020 Sep;54:1–7.
149. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent Oxidative Stress and Inflammasome Activation in CD14<sup>high</sup>CD16<sup>–</sup> Monocytes From COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2022 Jan 14;12:799558.
150. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosity to Clinical Reality. *The Journal of Immunology*. 2019 Jun 1;202(11):3127–34.
151. Badawy MA, Yasseen BA, El-Messiery RM, Abdel-Rahman EA, Elkhodiry AA, Kamel AG, et al. Neutrophil-mediated oxidative stress and albumin structural damage predict COVID-19-associated mortality. *eLife*. 2021 Nov 25;10:e69417.
152. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*. 2020 Aug;192:3–8.
153. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Sep;20(9):515–6.
154. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG, Sekhar RV. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants*. 2021 Dec 27;11(1):50.
155. Rocha Santos Passos F, Heimfarth L, Souza Monteiro B, Bani Corrêa C, Rodrigues de Moura T, Antunes de Souza Araújo A, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity. *International Immunopharmacology*. 2022 Mar;104:108502.
156. Shabrish S, Mittra I. Cytokine Storm as a Cellular Response to dsDNA Breaks: A New Proposal. *Front Immunol*. 2021 Feb 1;12:622738.

157. 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.
158. Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseko CA. Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 May 26;11:654813.
159. Yin H, Xu L, Porter NA. Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chem Rev.* 2011 Oct 12;111(10):5944–72.
160. Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine.* 2020 May;152:175–85.
161. Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov KG, Levonen AL, Binder CJ, Stöckl J. Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2010 Apr 15;12(8):1009–59.
162. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology.* 1990 May;238(3):223–33.
163. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry.* 2017 May;524:13–30.
164. Salehi B, Martorell M, Arbiser J, Sureda A, Martins N, Maurya P, et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules.* 2018 Oct 25;8(4):124.
165. Mehri F, Rahbar AH, Ghane ET, Soury B, Esfahani M. Changes in oxidative markers in COVID-19 patients. *Archives of Medical Research.* 2021 Nov;52(8):843–9.
166. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biology.* 2021 Dec;48:102181.
167. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB j.* 2003 Jul;17(10):1195–214.
168. Giorgio M, Dellino GI, Gambino V, Roda N, Pelicci PG. On the epigenetic role of guanosine oxidation. *Redox Biology.* 2020 Jan;29:101398.
169. Thimmulappa RK, Chattopadhyay I, Rajasekaran S. Oxidative Stress Mechanisms in the Pathogenesis of Environmental Lung Diseases. In: Chakraborti S, Parinandi NL, Ghosh R, Ganguly NK, Chakraborti T, editors. *Oxidative Stress in Lung Diseases* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cited 2023 Jan 26]. p. 103–37. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9366-3\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9366-3_5)
170. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research.* 2010 Jan;44(5):479–96.
171. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Hosoda K, Nakashima H, Omae K, et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Lett.* 2000 Apr 3;151(1):87–95.
172. Gentile F, Arcaro A, Pizzimenti S, Daga M, Cetrangolo GP, Dianzani C, et al. DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity. *AIMS Genetics.* 2017 Aug;04(02):103–37.
173. Ivanov AV, Bartosch B, Isaguliant MG. Oxidative Stress in Infection and Consequent Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:1–3.

174. Xu LH, Huang M, Fang SG, Liu DX. Coronavirus Infection Induces DNA Replication Stress Partly through Interaction of Its Nonstructural Protein 13 with the p125 Subunit of DNA Polymerase  $\delta$ . *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Nov;286(45):39546–59.
175. Ma-Lauer Y, Carbajo-Lozoya J, Hein MY, Müller MA, Deng W, Lei J, et al. p53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PL pro via E3 ubiquitin ligase RCHY1. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2016 Aug 30 [cited 2023 Mar 28];113(35). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1603435113>
176. Yan X, Hao Q, Mu Y, Timani KA, Ye L, Zhu Y, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates the expression of cyclooxygenase-2 by binding directly to regulatory elements for nuclear factor-kappa B and CCAAT/enhancer binding protein. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006;38(8):1417–28.
177. Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Salazar AM. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2022 Jan;789:108411.
178. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, Pérez-Cejas A, Cáceres JJ, Perez A, et al. DNA and RNA Oxidative Damage and Mortality of Patients With COVID-19. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021 May;361(5):585–90.
179. Tepebaşı MY, İlhan İ, Temel EN, Sancer O, Öztürk Ö. Investigation of inflammation, oxidative stress, and DNA damage in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones*. 2023 Mar;28(2):191–9.
180. Cadet J, Davies KJA. Oxidative DNA damage & repair: An introduction. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017 Jun;107:2–12.
181. Stadtman ER, Levine RL. Protein Oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Jan 25;899(1):191–208.
182. Madian AG, Regnier FE. Proteomic Identification of Carbonylated Proteins and Their Oxidation Sites. *J Proteome Res*. 2010 Aug 6;9(8):3766–80.
183. Feeney MB, Schöneich C. Tyrosine Modifications in Aging. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012 Dec;17(11):1571–9.
184. Cai Z, Yan LJ. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J Biochem Pharmacol Res*. 2013 Mar;1(1):15–26.
185. Höhn A, Jung T, Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014 Jun;71:70–89.
186. Gryszczyńska B, Formanowicz D, Budzyń M, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Formanowicz P, et al. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4975264.
187. Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H, Madayiputhiya N, Pappa A, I. Panayiotidis M, Franco R. Biomarkers of Protein Oxidation in Human Disease. *CMM*. 2012 May 1;12(6):681–97.
188. Piwowar A. [Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property]. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Feb;28(164):166–9.
189. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*. 1996 May;49(5):1304–13.

190. Wybranowski T, Napiórkowska M, Bosek M, Pyskir J, Ziomkowska B, Cyrankiewicz M, et al. Study of Albumin Oxidation in COVID-19 Pneumonia Patients: Possible Mechanisms and Consequences. *IJMS*. 2022 Sep 3;23(17):10103.
191. Ducastel M, Chenevier-Gobeaux C, Ballaa Y, Meritet JF, Brack M, Chapuis N, et al. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers for the Prediction of Severity and ICU Admission in Unselected Patients Hospitalized with COVID-19. *IJMS*. 2021 Jul 12;22(14):7462.
192. Miljanovic D, Milicevic O, Loncar A, Abazovic D, Despot D, Banko A. The First Molecular Characterization of Serbian SARS-CoV-2 Isolates From a Unique Early Second Wave in Europe. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:1526.
193. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization; 2020 p. 10 p.
194. Goldstein JR, Lee RD. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Sep 8;117(36):22035–41.
195. Marinković I. Regional analysis of COVID-19 mortality in Serbia. *Demografija*. 2021;(18):39–55.
196. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
197. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577–83.
198. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104357.
199. Yang M, Hon KLE, Li K, Fok TF, Li CK. The effect of SARS coronavirus on blood system: its clinical findings and the pathophysiologic hypothesis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2003 Jun;11(3):217–21.
200. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020 Sep;44(9):1792–7.
201. Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021 May 4;21(5):505–14.
202. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Jun 25;58(7):1131–4.
203. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834–47.
204. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020 Jul;84:106504.
205. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *International Immunopharmacology*. 2020 Nov;88:106950.
206. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33.

207. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sciences*. 2021 Mar;269:119010.
208. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host & Microbe*. 2020 Jun;27(6):863–9.
209. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front Immunol*. 2019 Jul 3;10:1462.
210. Park J, Dean LS, Jiyarom B, Gangcuangco LM, Shah P, Awamura T, et al. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals. *Front Immunol*. 2023 Apr 3;14:1151780.
211. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and META-ANALYSIS. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1–9.
212. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul;146(1):128–136.e4.
213. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Letters*. 1989 Jan 2;242(2):237–9.
214. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):3959–64.
215. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2 + cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006 Nov;210(3):288–97.
216. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Hist*. 2020 Dec;51(6):613–28.
217. Lei F, Liu Y, Zhou F, Qin J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):389–98.
218. Ma GG, Shen YX, Wu L, Luo Z, Zhu CW, Chen SY, et al. Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Annals of Translational Medicine*; Vol 9, No 1 (January 15, 2021): *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 1]; Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/58391>
219. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Jun;5(6):529–30.
220. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jul;52(2):267–75.
221. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020 Sep;40(9):2095–103.

222. Friedman SA, Charmchi Z, Silver M, Jacoby N, Perk J, Anziska Y. Skeletal Muscle Manifestations and Creatine Kinase in COVID-19. *The Neurohospitalist*. 2022 Jun 1;194187442211059.
223. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Jun;26(6):767–72.
224. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. *Neurología (English Edition)*. 2020 Nov;35(9):621–7.
225. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020 Dec;8(1):37.
226. Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, et al. A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020 Jul;360(1):5–34.
227. Pitscheider L, Karolyi M, Burkert FR, Helbok R, Wanschitz JV, Horlings C, et al. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3411–7.
228. Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, Blanc P, Barontini L, Biagini C, et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *JCM*. 2021 Apr 16;10(8):1734.
229. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):356.
230. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European Heart Journal*. 2020 Jun 7;41(22):2070–9.
231. Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang Z, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19—Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *The FASEB Journal*. 2020 Aug;34(8):9843–53.
232. Holbrook JJ, Liljas A, Steindel SJ, Rossmann MG. 4 Lactate Dehydrogenase. In: *The Enzymes* [Internet]. Elsevier; 1975 [cited 2023 May 9]. p. 191–292. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1874604708602127>
233. Hong LZ, Shou ZX, Zheng DM, Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem*. 2021 Jul;476(7):2877–85.
234. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*. 2020 Jun 24;12(12):11245–58.
235. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2023 May 9];12(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/emmm.202012421>
236. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020 May 14;2(5):283–8.

237. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):525.
238. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacological Research*. 2020 Nov;161:105107.
239. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428–55.
240. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021 May 4;12(1):2506.
241. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1114–6.
242. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020 Jul;98(1):219–27.
243. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov;426(6965):450–4.
244. Vlahos R, Selemidis S. NADPH Oxidases as Novel Pharmacologic Targets against Influenza A Virus Infection. *Mol Pharmacol*. 2014 Dec;86(6):747–59.
245. Shin DH, Martinez SS, Parsons M, Jayaweera DT, Campa A, Baum MK. Relationship of Oxidative Stress with HIV Disease Progression in HIV/HCV Co-infected and HIV Mono-infected Adults in Miami. *IJBBB*. 2012;217–23.
246. Dysangco A, Liu Z, Stein JH, Dubé MP, Gupta SK. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. Eugenin EA, editor. *PLoS ONE*. 2017 Aug 17;12(8):e0183511.
247. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes and Infection*. 2017 Dec;19(12):580–6.
248. Checconi P, Salzano S, Bowler L, Mullen L, Mengozzi M, Hanschmann EM, et al. Redox Proteomics of the Inflammatory Secretome Identifies a Common Set of Redoxins and Other Glutathionylated Proteins Released in Inflammation, Influenza Virus Infection and Oxidative Stress. Sastre J, editor. *PLoS ONE*. 2015 May 18;10(5):e0127086.
249. Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics [Internet]*. 2014 [cited 2023 May 10];05(04). Available from: <http://omicsonline.org/open-access/respiratory-viral-infections-and-subversion-of-cellular-antioxidant-defenses-2153-0645-5-141.php?aid=31086>
250. Jain SK, Parsanathan R, Levine SN, Bocchini JA, Holick MF, Vanchiere JA. The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020 Dec;161:84–91.

251. Fakhri S, Nouri Z, Moradi SZ, Farzaei MH. Astaxanthin, COVID-19 and immune response: Focus on oxidative stress, apoptosis and autophagy. *Phytother Res.* 2020 Nov;34(11):2790–2.
252. Amatore D, Sgarbanti R, Aquilano K, Baldelli S, Limongi D, Civitelli L, et al. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4 -derived ROS. *Cell Microbiol.* 2015 Jan;17(1):131–45.
253. Sun K, Metzger DW. Influenza Infection Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Phagocytic Bacterial Clearance and Enhances Susceptibility to Secondary Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Ji.* 2014 Apr 1;192(7):3301–7.
254. Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect Dis.* 2020 Jul 10;6(7):1558–62.
255. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Medicine.* 2021 Jan;9:205031212199124.
256. Polidori MC, Sies H, Ferrucci L, Benzing T. COVID-19 mortality as a fingerprint of biological age. *Ageing Research Reviews.* 2021 May;67:101308.
257. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *JCM.* 2020 Mar 30;9(4):941.
258. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020 Jun;8(6):e46–7.
259. Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, Martins RB, Benatti MN, Almado CEL, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life Sciences.* 2021 Jul;276:119376.
260. Smail SW, Babaei E, Amin K. Hematological, Inflammatory, Coagulation, and Oxidative/Antioxidant Biomarkers as Predictors for Severity and Mortality in COVID-19: A Prospective Cohort-Study. *IJGM.* 2023 Feb;Volume 16:565–80.
261. Avila-Nava A, Pech-Aguilar AG, Lugo R, Medina-Vera I, Guevara-Cruz M, Gutiérrez-Solis AL. Oxidative Stress Biomarkers and Their Association with Mortality among Patients Infected with SARS-CoV-2 in Mexico. Pialoux V, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2022 Jun 17;2022:1–8.
262. Basaran MM, Hazar M, Aydın M, Uzuğ G, Özdoğan İ, Pala E, et al. Effects of COVID-19 Disease on DNA Damage, Oxidative Stress and Immune Responses. *Toxics.* 2023 Apr 18;11(4):386.
263. Žarković N, Łuczaj W, Jarocka-Karpowicz I, Orehovec B, Baršić B, Tarle M, et al. Diversified Effects of COVID-19 as a Consequence of the Differential Metabolism of Phospholipids and Lipid Peroxidation Evaluated in the Plasma of Survivors and Deceased Patients upon Admission to the Hospital. *IJMS.* 2022 Oct 5;23(19):11810.
264. Domingues RM, Domingues P, Melo T, Pérez-Sala D, Reis A, Spickett CM. Lipoxidation adducts with peptides and proteins: Deleterious modifications or signaling mechanisms? *Journal of Proteomics.* 2013 Oct;92:110–31.
265. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussaniy HA, Al-Harcana NAH, Alexiou A, Batiha GES. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol.* 2022 Mar;104:108516.

266. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thrombosis Research*. 2020 Jul;191:26–7.
267. Gülbay G, Savrun A. COVID-19 vakalarında DNA hasarı ve enflamasyon. *Cukurova Med J*. 2022 Sep 30;47(3):1073–9.
268. Olsen A, Autrup H, Sørensen M, Overvad K, Tjønneland A. Polymorphisms of glutathione S-transferase A1 and O1 and breast cancer among postmenopausal Danish women. *Eur J Cancer Prev*. 2008 Jun;17(3):225–9.
269. Olsen MB, Huse C, Sousa MML de, Murphy SL, Sarno A, Obermann TS, et al. DNA Repair Mechanisms are Activated in Circulating Lymphocytes of Hospitalized Covid-19 Patients. *JIR*. 2022 Dec;Volume 15:6629–44.
270. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, Hoeijmakers WAM, Muñoz DP, Raza SR, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*. 2009 Aug;11(8):973–9.
271. Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair*. 2019 Nov;83:102673.
272. Mihaljevic O, Zivancevic-Simonovic S, Cupurdija V, Marinkovic M, Tubic Vukajlovic J, Markovic A, et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of severely ill COVID-19 patients in relation to inflammatory markers and parameters of hemostasis. *Mutagenesis*. 2022 Oct 26;37(3–4):203–12.
273. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020 Jun;19(6):102537.
274. Hemraj SK, Jacob MJ, Kotian V, K. SD, G. GR, Veliath LB. Chest CT Findings and Their Temporal Evolution in COVID-19 Pneumonia. *Cureus [Internet]*. 2022 Jun 16 [cited 2023 May 12]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/99781-chest-ct-findings-and-their-temporal-evolution-in-covid-19-pneumonia>
275. 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. *Adrish M, editor. PLoS ONE*. 2020 Aug 25;15(8):e0237302.
276. Kong M, Yang H, Li X, Shen J, Xu X, Lv D. Evolution of chest CT manifestations of COVID-19: a longitudinal study. *J Thorac Dis*. 2020 Sep;12(9):4892–907.
277. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(12):5613–22.
278. 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.
279. Zhang J, Cao Y, Tan G, Dong X, Wang B, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):533–50.
280. Sharma S, Aggarwal A, Sharma RK, Patras E, Singhal A. Correlation of chest CT severity score with clinical parameters in COVID-19 pulmonary disease in a tertiary care hospital in Delhi during the pandemic period. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022 Dec;53(1):166.
281. Qu M, Zhang H, Chen Z, Sun X, Zhu S, Nan K, et al. The Role of Ferroptosis in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Med*. 2021 May 7;8:651552.

282. Lan H, Gao Y, Zhao Z, Mei Z, Wang F. Ferroptosis: Redox Imbalance and Hematological Tumorigenesis. *Front Oncol.* 2022 Jan 26;12:834681.
283. Li Q, Chen Z, Zhou X, Li G, Zhang C, Yang Y. Ferroptosis and multi-organ complications in COVID-19: mechanisms and potential therapies. *Front Genet.* 2023;14:1187985.
284. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748-73.
285. Jankauskas SS, Kansakar U, Sardu C, Varzideh F, Avvisato R, Wang X, et al. COVID-19 Causes Ferroptosis and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells. *Antioxidants.* 2023 Jan 31;12(2):326.

---

Publikacije iz doktorske disertacije:

Kosanovic, T., Sagic, D., Djukic, V., Pljesa-Ercegovac, M., Savic-Radojevic, A., Bukumiric, Z., Lalosevic, M., Djordjevic, M., Coric, V., Simic, T., 2021. Time Course of Redox Biomarkers in COVID-19 Pneumonia: Relation with Inflammatory, Multiorgan Impairment Biomarkers and CT Findings. *Antioxidants* (Basel) 10, 1126. <https://doi.org/10.3390/antiox10071126> . M21a, IF 7.657

Kosanovic T, Sagic D, Coric V. Pokazatelji markera inflamacije, oštećenja organa, oksidativnog oštećenja makromolekula i promena na CT toraksa pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. *Medicinski podmladak*, Vol. 75 Br.3 (2024), DOI 10.5937/mp75-45396. M52

---

## LISTA SKRAĆENICA:

4-HNE	<i>engl. 4-hydroxynonenal</i>
8-OHdG	<i>engl. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine</i>
ACE2	<i>engl. angiotensin 2 converting enzyme</i>
Alb	albumin
ALT	alanin aminotransferaza
AOPP	<i>engl. advanced oxidation protein products</i>
AP-1	<i>engl. activator protein 1</i>
aPTT	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
ARDS	<i>engl. acute respiratory distress syndrome</i>
AST	aspartat aminotransferaza
BMI	<i>engl. body mass index</i>
BMI	<i>engl. body mass index</i>
CAT	katalaza
CD4 <sup>+</sup>	<i>engl. T helper cells</i>
CD8 <sup>+</sup>	<i>engl. cytotoxic T cell</i>
CK	kreatin kinaza
CLIA	<i>eng. chemiluminescent immunoassay</i>
ClO <sup>-</sup>	hlor-monoksid
CON	konsolidacija
CO-RADS	<i>engl. COVID-19 Reporting and Data System</i>
COVID -19	<i>engl. Coronavirus disease 2019</i>
COX2	<i>engl. cyclooxygenase-2</i>
CP	<i>engl. crazy paving pattern</i>
Cr	kreatinin
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjuterizovana tomografija
CT SS	<i>engl. CT severity score</i>
CTSL	<i>engl. cathepsin L</i>
DAMPs	<i>engl. damage-associated molecular patterns</i>
DCs	<i>engl. dendritic cells</i>
DNK	dezoksiribonukleinska kiselina
ELISA	enzimski imunoesej
G-CSF	<i>engl. granulocyte colony-stimulating factor</i>
GGO	<i>engl. ground glass opacification</i>
GSH	glutation
GSH-Px	glutation-peroksidaza
H2O2	vodonik-peroksid
Hgb	hemoglobin
hs-CRP	visokosenzitivni C-reaktivni protein <i>engl. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IFCC	
IFN I	<i>engl. type-I interferons</i>

---

IFN III	<i>engl. type-III interferons</i>
IFN $\gamma$	interferon gama
IL-6	interleukin-6
IP	interval poverenja
IP-10	<i>engl. interferon-gamma inducible protein 10</i>
IRF	<i>engl. interferon regulatory factor</i>
KS	krvna slika
LDH	laktat dehidrogenaza
LIL	<i>engl. left inferior lobe</i>
LOOH	<i>engl. hydroperoxide derivatives of lipids</i>
LSL	<i>engl. left superior lobe</i>
MCP	<i>engl. monocyte chemoattractant proteins</i>
MCP-1	<i>engl. monocyte chemoattractant protein 1</i>
MDA	<i>eng. malondialdehyde</i>
MDCT	multidetektorska kompjuterizovana tomografija
MERS-CoV	<i>engl. Middle East respiratory syndrome</i>
MIG	<i>engl. monokine induced by gamma interferon</i>
ML	<i>engl. middle lobe</i>
mtROS	<i>engl. mitochondrial ROS</i>
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NETs	<i>engl. neutrophil extracellular traps</i>
NF-kB	<i>engl. nuclear factor kappa B</i>
NK ćelije	<i>engl. natural killer cell</i>
NLR	<i>engl. neutrophil to lymphocyte ratio</i>
NO	azot-monoksid
NOX	<i>engl. NADPH oxidase</i>
nsp13	<i>engl. nonstructural protein 13</i>
O $_2^{\cdot-}$	superoksidni anjon
OH $\cdot$	hidroksil radikal
ONOO $^-$	peroksinitrit anjon
OR	<i>engl. odds ratio</i>
ORF 6	<i>engl. open reading frame 6</i>
p53	<i>engl. tumor suppressor protein</i>
PACS	<i>engl. post-acute sequela of SARS-CoV-2 infection</i>
PAMPs	<i>engl. pathogen-associated molecular patterns</i>
PETIA	<i>engl. particle enhanced turbidimetric immunoassay</i>
PRR	<i>engl. pattern recognition receptors</i>
PT	protrombinsko vreme
RBD	<i>engl. receptor binding domain</i>
RdRP	<i>engl. RNA-dependent polymerase gene</i>
rGGO	<i>engl. residual ground glass opacification</i>
RIL	<i>engl. right inferior lobe</i>
RNK	ribonukleinska kiselina
RNS	<i>engl. reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>engl. reactive oxygen species</i>

---

RSL	<i>engl. right superior lobe</i>
RSNA	<i>engl. Radiological Society of North America</i>
RT-PCR	<i>engl. reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV	<i>engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SE	brzina sedimentacije eritrocita
SOD	superoksid dismutaza
TF	<i>engl. tissue factor</i>
Tfh	<i>engl. T follicular helper cells</i>
Th-1	<i>engl. Th 1 cells</i>
TLR	<i>engl. Toll-like receptor</i>
TNF	<i>engl. tumor necrosis factor</i>
VOC	<i>engl. variants of concern</i>
WHO	<i>engl. World Health Organisation</i>

---

## Biografija

Tijana Kosanović je rođena 15.07.1979. godine u Pančevu. Osnovnu i srednju školu završila je u Pančevu sa odličnom uspehom. Studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (MFUB) započela je 1998. godine, a diplomirala je 2004. godine sa prosečnom ocenom 9,03. Od 2006. do 2008. godine radila je u Službi hitne medicinske pomoći u Pančevu, nakon čega je bila zaposlena u Opštoj bolnici Pančevo kao lekar na specijalizaciji iz oblasti Opšte hirurgije. Specijalizaciju iz radiologije započinje 2012. godine na Institutu za radiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, a istu završava 2016. godine sa odličnim uspehom. Kao specijalista radiologije od 2016.-2019. godine u Opštoj bolnici Pančevo, nakon čega svoj rad nastavlja u KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" u Beogradu.

Specijalističke akademske studije iz vaskularne hirurgije sa angiologijom započinje 2006. godine na MFUB pod mentorstvom prof. Lazara Davidovića. Doktorske akademske studije na MFUB na modulu Biologija tumora i oksidativna oboljenja upisala je 2017. godine.

U okviru stručnog usavršavanja aktivno je učestvovala na brojnim naučnim skupovima, kongresima i simpozijumima u zemlji i inostranstvu.

Aktivan je član Radiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženja radiologa Srbije, Evropskog udruženja radiologa i Udruženja za primenu ultrazvuka u medicini i biologiji Republike Srbije.

Autor je i koautor većeg broja stručnih i naučnih radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima, prezentovanih na međunarodnim i domaćim stručnim sastancima i kongresima.

Kao predavač i mentor je angažovana u Visokoj strukovnoj školi Internacionalnog centra za profesionalne studije iz oblasti radiologije, a učestvovala je u radu većeg broja ultrazvučnih i CT škola.

---

Prilog 1

## Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora Tijana Kosanović

Broj indeksa 5071/2017

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“ Ispitivanje povezanosti pokazatelja oksidativnog stresa sa promenama na  
MDCT toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis autora**



U Beogradu, 02.10.2023.

---

Prilog 2

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Tijana Kosanović

Broj indeksa 5071/2017

Studijski program Biologija tumora i oksidativna oboljenja

Naslov rada " Ispitivanje povezanosti pokazatelja oksidativnog stresa sa promenama na MDCT toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom"

Mentor Prof. dr Dragan Sagić, Doc. dr Vesna Ćorić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis autora**

U Beogradu, 02.10.2023.



---

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“ Ispitivanje povezanosti pokazatelja oksidativnog stresa sa promenama na MDCT toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom“

koja je moje autorsko delo

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo - nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo - bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

**Potpis autora**

U Beogradu, 02.10.2023.



---

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. **Autorstvo - nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. **Autorstvo - nekomercijalno - bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. **Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. **Autorstvo - bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

