

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ СА ПРИВРЕМЕНИМ
СЕДИШТЕМ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Милица Н. Милентијевић

**Предиктивни значај проинфламаторног и
антиинфламаторног цитокинског профила
на тежину клиничке слике и коагулациони
статус хоспитализованих болесника са
COVID-19 инфекцијом**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2025.

UNIVERZITET U PRIŠTINI SA PRIVREMENIM SEDIŠTEM U
KOSOVSKOJ MITROVICI
MEDICINSKI FAKULTET

Milica N. Milentijević

**Prediktivni značaj proinflamatornog i
antiinflamatornog citokinskog profila na
težinu kliničke slike i koagulacioni status
hospitalizovanih bolesnika sa COVID-19
infekcijom**

Doktorska disertacija

Kosovska Mitrovica, 2025.

UNIVERSITY OF PRISTINA TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA
FACULTY OF MEDICINE

Milica N. Milentijević

The predictive significance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile on the severity of the clinical picture and the coagulation status of hospitalized patients with COVID-19 infection

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2025.

**Подаци о ментору/менторима, члановима комисије за одбрану докторске
дисертације и датумом одбране**

Ментори:

Доц. др Марија Милић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Епидемиологија

Проф. др Наташа Катанић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Инфективне болести

Чланови комисије:

Датум одбране:

Подаци о докторској дисертацији

САДРЖАЈ

1. Увод	1
1.1.....	2
Етиологија COVID-19 инфекције.....	2
1.1.1. Структура <i>SARS-CoV-2</i> вируса.....	2
1.1.2. Варијанте <i>SARS-CoV-2</i> вируса	4
1.1.3. Физичка и хемијска својства <i>SARS-CoV-2</i> вируса.....	6
1.2. Епидемиологија <i>COVID-19</i> инфекције	8
1.2.1. Пuteви преношења <i>COVID-19</i> инфекције.....	9
1.2.2. Фактори ризика за обољевање од <i>COVID-19</i>	12
1.2.3. Стопа морталитета код <i>COVID-19</i>	15
1.3. Патогенеза <i>COVID-19</i> инфекције	16
1.3.1. Улазак <i>SARS-CoV-2</i> вируса у ћелије домаћина.....	16
1.3.2. Репликација <i>SARS-CoV-2</i> вируса	17
1.3.3. Покретање имунолошког одговора домаћина.....	18
1.4. Патогенеза коагулопатије повезане са <i>COVID-19</i> инфекцијом.....	23
1.5. Клиничка слика <i>COVID-19</i> инфекције.....	25
1.5.1. Пулмонарне манифестације <i>COVID-19</i> инфекције.....	25
1.5.2. Екстрапулмонарне манифестације <i>COVID-19</i> инфекције	27
1.6. Дијагноза <i>COVID-19</i> инфекције	29
1.6.1. Молекуларни тестови у дијагнози <i>COVID-19</i> инфекције	30
1.6.2. Антиген-антитела тестови.....	31
1.6.3. Биохемијске, хематолошке и микробиолошке анализе	32
1.6.4. Методе радиолошке дијагностике	33
1.7. Лечење <i>COVID-19</i> инфекције	33
1.8. Вакцинација против <i>COVID-19</i> инфекције.....	40
2. Циљеви	42
3. Материјал и метод.....	43
3.1. Тип студије, место и период истраживања	43

3.2. Субјекти истраживања	43
3.3. Инструменти истраживања	44
3.4. Статистичка обрада података	48
4. Резултати	49
4.1. Социо-демографске карактеристике болесника са <i>COVID-19</i> инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица	49
4.2. Клиничке карактеристике и лабораторијски параметри код болесника са <i>COVID-19</i> инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица	52
4.3. Цитокински профил код болесника са <i>COVID-19</i> инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица	58
4.4. Коагулациони статус болесника са <i>COVID-19</i> инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица	60
4.5. Предиктивни значај цитокинског профила на коагулациони статус код болесника са <i>COVID-19</i> инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица	73
5. Дискусија	94
6. Закључци	112
7. Литература	115

Предиктивни значај проинфламаторног и антиинфламаторног цитокинског профила на тежину клиничке слике и коагулациони статус хоспитализованих болесника са COVID-19 инфекцијом

Сажетак

Увод: Инфекција COVID-19 представља системско обољење које, поред респираторних манифестација, често доводи до развоја изражене имунолошке дисфункције и коагулационих поремећаја, при чему централну улогу има прекомерно ослобађање проинфламаторних цитокина. Управо „цитокинска олуја“ и пратећа хемостатска дисфункција, као и њихова повезаност значајно утичу на тежину клиничке слике, потребу за хоспитализацијом и ризик од смртог исхода код оболелих.

Циљ: Испитивање предиктивног значај проинфламаторног и антиинфламаторног цитокинског профила на тежину клиничке слике и коагулациони статус пацијената са COVID-19 инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица.

Материјал и метод: Истраживањем су обухваћени пацијенати са лабораторијски потврђеном COVID-19 инфекцијом, који су били хоспитализовани у Клиничко-болничком центру Косовска Митровица током другог таласа пандемије. Серумске концентрације проинфламаторних цитокина (IL-5, IL-6, IL-17F, IFN- γ и др.) одређене су применом проточне цитометрије, док су подаци о коагулационим параметрима (D-димер, фибриноген, број тромбоцита, аРТТ) прикупљени стандардним лабораторијским процедурама. Клинички, лабораторијски и социо-демографски подаци преузети су из медицинске документације или су добијени анкетирањем путем структурисаног упитника, а статистичка анализа је коришћена ради утврђивања корелација између цитокинског профила са тежином клиничке слике COVID-19 и коагулационим статусом пацијената.

Резултати: У истраживање је било укључено 113 хоспитализованих болесника са COVID-19 инфекцијом. Установљена је позитивна корелација између вредности D-димера и IL-5, као и позитивна корелација између вредности D-димера и IL-6. Поред тога, резултати су показали постојање јаке негативне корелације између aPTT-а и IFN- γ , што представља најизраженију негативну повезаност утврђену у студији. Резултати наше студије указују и на слабу позитивну корелацију између IL-17F и фибриногена, као и слабу позитивну корелацију између IL-17F и броја тромбоцита

Закључак: Резултати показују да повишене концентрације IL-6, IFN- γ и IL-17F имају значајну предиктивну вредност за процену тежине клиничке слике и коагулационих поремећаја код хоспитализованих пацијената са COVID-19. Ови налази указују да је испитивање цитокинског профила важно за благовремено препознавање тежих облика болести и адекватно планирање терапијског приступа.

Кључне речи: *COVID-19*, цитокини, параметри коагуалције, D-димер, фибриноген, *aPTT*.

Научна/уметничка област: Медицина.

Ужа научна област: Инфективне болести.

The predictive significance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile on the severity of the clinical picture and the coagulation status of hospitalized patients with COVID-19 infection

Abstract

Introduction: COVID-19 infection is a systemic disease which, in addition to respiratory manifestations, often leads to pronounced immunological dysfunction and coagulation disorders, with excessive release of pro-inflammatory cytokines playing a central role. The resulting “cytokine storm” and accompanying hemostatic disturbances, as well as their interrelationship, significantly influence disease severity, the need for hospitalization, and the risk of fatal outcome.

Aim: To examine the predictive significance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in relation to the severity of the clinical presentation and the coagulation status of patients with COVID-19 infection hospitalized at the Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica.

Material and Methods: The study included patients with laboratory-confirmed COVID-19 infection who were hospitalized at the Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica during the second wave of the pandemic. Serum concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-5, IL-6, IL-17F, IFN- γ , and others) were determined using flow cytometry, while coagulation parameters (D-dimer, fibrinogen, platelet count, aPTT) were obtained through standard laboratory procedures. Clinical, laboratory, and socio-demographic data were extracted from medical records or collected through a structured questionnaire, and statistical analysis was employed to determine correlations between cytokine profiles, clinical severity of COVID-19, and coagulation status.

Results: A total of 113 hospitalized patients with COVID-19 infection were included in the study. A positive correlation was established between D-dimer values and IL-5, as well as between D-dimer values and IL-6. Additionally, a strong negative correlation was identified between aPTT and IFN- γ , representing the most prominent negative association

observed in the study. The results also demonstrated a weak positive correlation between IL-17F and fibrinogen, as well as a weak positive correlation between IL-17F and platelet count.

Conclusion: The results indicate that elevated concentrations of IL-6, IFN- γ , and IL-17F have significant predictive value for assessing clinical severity and coagulation disturbances in hospitalized COVID-19 patients. These findings suggest that evaluation of the cytokine profile is important for timely recognition of more severe disease forms and appropriate therapeutic planning.

Key words: COVID-19, cytokines, coagulation parameters, D-dimer, fibrinogen, aPTT.

Scientific / Artistic field: Medicine.

Scientific / Artistic subfield: Infectious diseases.

1. Увод

Инфекција COVID-19 представља високо заразно обољење које је узроковано специфичним вирусом, који је у почетку називан нови коронавирус (new coronavirus – nCoV), а касније је добио званичну ознаку тешки акутни респираторни синдром коронавирус 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2) [1]. Ово обољење се сматра једним од највећих здравствених изазова са којима се суочила савремена цивилизација [2]. Први случајеви болести код људи откривени су у децембру 2019. године, и то код пацијената у кинеском граду Вухан, који се налази у провинцији Хубеи [3]. На последњи дан исте године Светска здравствена организација (World Health Organization – WHO) известила је о случајевима пнеумоније непознатог порекла код пацијената који су конзумирали производе са локалне пијаце морских плодова и животиња у Вухану [4]. Убрзо након тога постало је јасно да је реч о веома контагиозном и лако преносивом вирусу, па је 13. јануара 2020. године потврђен први случај COVID-19 инфекције ван Кине, регистрован на Тајланду [4]. Током истог месеца утврђено је да се кључни пут трансмисије овог обољења одвија са човека на човека, што је указивало на висок ризик од брзог ширења и појаве епидемије ширих размера [4]. Први регистровани случајеви COVID-19 инфекције у Европи забележени су у Француској 24. јануара 2020. године, док је први смртни исход на европском тлу потврђен 15. фебруара 2020. године, такође у Француској [5].

Када је реч о Републици Србији, према званичним подацима Министарства здравља први случај оболевања од COVID-19 инфекције забележен је 6. марта 2020. године на територији Аутономне Покрајине Војводине [6]. У наредном периоду вирусно обољење се проширило широм света, а број оболелих је растао драматичном брзином, уз велики број хоспитализација и висок удео пацијената са фаталним исходима [7]. Услед глобалне динамике ширења и последица по здравље становништва, Светска здравствена организација је 11. марта 2020. године прогласила пандемију COVID-19 инфекције [7].

1.1. Етиологија COVID-19 инфекције

Узročник *COVID-19* инфекције, вирус *SARS-CoV-2*, припада групи породици коронавируса (*Coronaviridae*) [8,9]. У питању су вируси који садрже једноланчану *RNK*, карактеристичног изгледа на круну (лат. *corona*) који потиче од специфичног распоред гликопротеина који се налазе на површини омотача [7]. Разликујемо четири рода коронавируса [2,9]:

- Алфакоронавируси, у оквиру којег разликујемо шест вируса, као што су *Cov-229E* и *CoV-HKU1*, који узрокују прехладе и инфекције горњих респираторних путева код имунокомпетентних пацијената, односно инфекције доњих респираторних путева код имунокомпромитованих пацијената [9].
- Бетакоронавируси, где спадају и вируси који узрокују инфекције код људи, као што су *CoV-OC43*, *SARS-CoV* и *MERS-CoV* вируси; у питању су значајно вирулентији и опаснији вируси, који узрокују инфекције са озбиљним пулмоналним и екстра-пулмоналним манифестацијама [10,11].
- Гамакоронавируси, који изазивају инфекције код домаћих и дивљих птица [12].
- Делтакоронавируси, који слично гамакоронавирусима, изазивају инфекције код различитих врста домаћих и дивљих птица [12].

1.1.1. Структура *SARS-CoV-2* вируса

Наиме, *SARS-CoV-2* представља нови бетакоронавирус, који припада истом подроду бетакоронавируса као и *SARS-CoV* и *MERS-CoV*, вируси који су нешто раније изазвали појаву *SARS-CoV* и *MERS-CoV* епидемије са морталитетом од 10%, односно 35% [13]. Прецизније, *SARS-CoV-2* је вирус из фамилије *Coronaviridae*, подфамилије *Orthocoronavirinae*, рода *Betacoronavirinae*, подрода *Sarbecovirus* и реда *Nidovirales* [8]. Овај вирус најчешће има округло или елипсasti облик, пречника од 120 до 160 nm [9].

Основну грађу коронавируса чине липидна (фосфолипидна) мембрана, структурни протеини и генетски материјал у виду једноланчане РНК. Липидна мембрана потиче од ћелије домаћина и служи као омотач вируса, док су у њу уграђени кључни протеини: шиљак (*S-spike*) протеин, који омогућава везивање и улазак у ћелију домаћина; мембрански (*M-membrane*) протеин, који одређује облик вирусне честице; протеин омотача (*E-envelope*) који учествује у формирању и стабилности вирусне мембране; и нуклеокапсидни (*N-nucleocapsid*) протеин, који веже вирусну РНК и чини нуклеокапсид [8,9]. Шиљасти слој гликопротеина се може поделити на *S1* и *S2* подјединицу [8,9]. Гликопротеински део *S1* посредује у процесу адхезије вируса са ћелијом домаћина, док *S2* подјединица помаже фузију омотача вируса са ћелијском мембраном инфициране ћелије домаћина [8,9].

Протеин *S* вируса *SARS-CoV-2* је тежак око 150 kDa и има вишеструку функцију [14]. Пре свега, овај протеин је важан за прву фазу репликације вируса, будући да омогућава везивање и фузију вируса са мембраном ћелије домаћина, као и накнадни улазак вируса у ћелију домаћина [14]. Такође, овај протеин омогућава директно ширење вируса између ћелија домаћина, будући да посредује у процесу фузије између инфицираних и неинфицираних ћелија домаћина [14]. Под дејством протеазе сличне фурину цепа се на *S1* и *S2* подјединицу [14]. Пенетрација *SARS-CoV-2* вируса у ћелије домаћина започиње везивањем *S* протеина за специфичне рецепторе који заправо представљају ангиотензин конвертујући ензим 2 (*ACE2*), а који су предоминантно експримирани на пнеумоцитима тип II [15]. При томе, *S1* подјединица овог протеина, која се налази на *N* крају, директно посредује у везивању за *ACE2*, док *S2* подјединица, која је смештена на *C* крају, омогућава фузију мембране вируса са ћелијском мембраном ћелије домаћина [16,17]. Постоје 2 места за цепање на *S* протеину и то су места означена као *R667* и *R797*, при чему се на оба ова места налази аргинин [18]. Цепање на месту *R667* доводи до раздвајања *S1* и *S2* подјединице, док цепање на месту *R797* резултује добијањем коначне форме *S2* подјединице [18]. Ова цепања *S* протеина су кључна за улазак *SARS-CoV-2* вируса у ћелију домаћина, будући да прво цепање омогућава везивање *S1* подјединице за

ACE2, док друго цепање омогућава фузију вирусне партикуле са мембраном ћелије домаћина [17,18].

M протеин *SARS-CoV-2* вируса је тежак 25-30 kDa и најзаслужнији је за дефинисање облика вирусног омотача [19]. *E* преотин *SARS-CoV-2* вируса тежи свега 8-12 kDa, уграђен је у омотач вируса и има важну улогу у завршним фазама репликације овог вируса, будући да учествује у спајању новосинтетисаних вирусних компоненти у нове вирионе [20]. Нуклеокапсидни *N* протеин *SARS-CoV-2* вируса је такође укључен у процесе спајања новосинтетисаних вирусних компоненти у нове вирионе и формирање вируса потомака [20]. Једноланчана *RNA SARS-CoV-2* вируса има 29891 нуклеотид и кодира синтезу 9860 аминокиселина [2].

1.1.2. Варијанте *SARS-CoV-2* вируса

Као и сви *RNA* вируси, *SARS-CoV-2* вирус показује велику склоност ка мутацијама [21]. Међутим, за разлику од вируса инфлуенце, *SARS-CoV-2* вирус није сегментиран, тако да код њега не срећемо “антигенски дрифт” или антигенска померања која представљају благе промене у секвенцама аминокиселина које се стално догађају и резултат су тачкастих мутација [22]. Овај вирус подлеже сталним мутацијама и супституцији аминокиселина у свом геному, при чему свака супституција има значајан утицај на вирулентност и способност трансмисије вируса [22].

Под варијантама у вирусологији се сматрају вируси који припадају истој класи, али имају различите секвенце генома услед мутација [21]. Када варијанте стекну другачија физичка својства од вируса родитеља, онда се сматрају сојем [21]. Зато се може рећи да сви сојеви представљају варијанте вируса, али се обрнуто не може тврдити у свим случајевима [21]. Ради што универзалнијег приступа, варијанте *SARS-CoV-2* вируса се означавају различитим словима грчког алфабета [23]. Због чињенице да различите варијанте овог вируса имају различит интензитет вируленције, а самим тим и различит степен утицаја на јавно здравље, извршена је

подела на варијанте које изазивају забринутост, варијанте од интереса и варијанте *SARS-CoV-2* вируса под мониторингом [23].

Варијанте које изазивају забринутост су варијанте *SARS-CoV-2* вируса које су повезане са појачаном вируленцијом или способношћу трансмисије, смањеном неутрализацијом антителима добијених природном инфекцијом или вакцинацијом, отежаном детекцијом или смањеном ефикасношћу терапијских опција или вакцина доступних за њихову ерадикацију [24]. На основу епидемиолошких података *WHO*, разликујемо 5 варијанти *SARS-CoV-2* вируса које изазивају забринутост [21,24] и то су:

- 1) **Алфа варијанта**, која је први пут откривена у Великој Британији у децембру 2020. године и која укључује 17 мутација виралног генома [21,24].
- 2) **Бета варијанта**, која је први пут откривена у Јужној Африци у децембру 2020. године и која укључује 9 мутација виралног генома [21,24].
- 3) **Гама варијанта**, која је први пут откривена у Бразилу у јануару 2021. године и која укључује 11 мутација *spike* протеина [21,24].
- 4) **Делта варијанта**, која је први пут откривена у Индији у децембру 2020. године и која укључује 10 мутација *spike* протеина [21,24].
- 5) **Омикрон варијанта**, која је први пут откривена у Јужној Африци у новембру 2021. године и која укључује више од 30 различитих промена *spike* протеина вируса [21,24].

Ове варијанте *SARS-CoV-2* вируса одликују се повећаним афинитетом шиљастог (*spike*) протеина према *ACE2* рецепторима, чиме се побољшава везивање вируса за ћелије домаћина и олакшава пенетрација у захваћене ћелије [24].

Нешто мању опасност по јавно здравље представљају варијанте *SARS-CoV-2* вируса од интереса [21]. Од почетка пандемије, идентификовано је 8 оваквих варијанти овог вируса [21] и то су:

- 1) **Епсилон варијанта**, која је детектована у Сједињеним Америчким Државама и која је статус варијанте од интереса добила у марту 2021. године [21,24]; одликује се повећаним степеном за трансмисију [25].
- 2) **Зета варијанта**, која је откривена у Бразилу у априлу 2020. године [24]. Статус варијанте од интереса добила је у марту 2021. године због потенцијала да редукује неутрализацију антителима или вакцинама [21].
- 3) **Ета варијанта**, која је откривена најпре у САД-у у новембру 2020. године [24]. Статус варијанте од интереса добила је у марту 2021. године [21], највише због потенцијала да редукује неутрализацију антителима или вакцинама [24].
- 4) **Тета варијанта**, која је најпре откривена на Филипинима и у Јапану у фебруару 2021. године [24]. Статус варијанте од интереса добија већ у марту 2021. године [21].
- 5) **Јота варијанта**, која је откривена у САД-у и која статус варијанте од интереса добија у марту 2021. године [21].
- 6) **Капа варијанта**, која је откривена у Индији у децембру 2020. године [24], док је статус варијанте од интереса добила у априлу 2021. године [21].
- 7) **Ламбда варијанта**, која је откривена у Перуу у јуну 2021. године [24].
- 8) **Ми варијанта**, која је откривена у Колумбији у августу 2021. године [24].

Нешто мању опасност по јавно здравље представљају варијанте *SARS-CoV-2* вируса под мониторингом [21]. То су варијанте вируса које су претрпеле одређене генетске промене за које се сматра да би могле да имају значајан утицај на вирулентност самог вируса, али су епидемиолошки докази о томе још увек недовољни [24].

1.1.3. Физичка и хемијска својства *SARS-CoV-2* вируса

Да би се ограничило ширење *SARS-CoV-2* вируса, потребно је познавати стабилност вируса под различитим условима [26]. Различити физички и хемијски агенти имају значајан утицај на отпорност и преживљавање *SARS-CoV-2* вируса [8].

Када је у питању pH вредност средине, показало се да је овај вирус веома стабилан при вредностима pH од 6-6,5 [8]. Ипак, при екстремним вредностима pH , брзо долази до деградације *SARS-CoV-2* вируса [8]. Када је у питању температура, резултати истраживања су показали да се *SARS-CoV-2* вирус може инаktivирати излагањем извору топлоте на температури од 56°C током 30 минута [8]. Партикуле *SARS-CoV-2* вируса осушене на глатким површинама на температури од 22-25°C и релативној влажности ваздуха од 40-50% остају инфективне током 5 дана [8]. С друге стране, вирус губи инфективност при условима који подразумевају температуру већу од 38°C и релативну влажност већу од 95% [8]. Због тога *SARS-CoV-2* вирус може бити инаktivиран у тропским областима у којима владају високе температуре и висока релативна влажност ваздуха [27]. С друге стране, чини се да је преживљавање и трансмисија вируса значајно израженије у затвореним, климатизованим просторијама са ниским вредностима влажности ваздуха [27]. Вирус *SARS-CoV-2* је стабилнији на пластици и нерђајућем челику него на бакру [28].

Веома важна карактеристика вируса је питање њихове липофилности, односно хидрофилности [29]. На ову карактеристику највећи утицај има присуство вирусног омотача [29]. Према липофилности, сви вируси се могу поделити у три групе [30]:

- *A* група вируса- то су липофилни вируси који имају вирусни омотач. Ови вируси су осетљиви и на липофилна и на дезинфекциона средства широког спектра [30].
- *B* група вируса- хидрофилни вируси без омотача. Ови вируси су осетљиви само на дезинфекциона средства широког спектра, док су отпорни на дејство липофилних дезинфекционих средстава [30].
- *C* група вируса- умерено растворљиви вируси без омотача. Слично као и вируси из групе *B*, ови вируси су отпорни на липофилна дезинфекциона средства и могу се уништити само дезинфекционим средствима широког спектра дејства [30].

Коронавируси, укључујући *SARS-CoV-2* вирус, имају омотач и спадају у групу *A* према липофилности [26]. Зато су ови вируси осетљиви на дејство дезинфекционих средстава као што су етар, хлороформ, етанол, пропанол, глутраалдехид, формалдехид и друга [8].

1.2. Епидемиологија *COVID-19* инфекције

Пандемија *COVID-19* оставила је катастрофалне здравствене, демографске, економске и друге последице по савремену цивилизацију [7]. Према најскорије ажурираним подацима *WHO* (од 18. августа 2024. године), *COVID-19* инфекција потврђена је код 776,007,137 случајева, док је 7,059,612 људи умрло од последица овог вирусног обољења [4]. Када је у питању Република Србија (РС), према подацима ажурираним крајем августа 2024. године, *COVID-19* инфекција је потврђена код 2,616,785 случајева од укупно 13,477,979 тестираних особа [31]. Карактеристично за све респираторне вирусе, који показују велику склоност ка мутацијама, је чињеница да инфекције изазивају у таласима [32]. Уобичајена појава је да се са појавом нове вируленте варијанте вируса јави и нови талас инфекције [32]. Према неким подацима, поједине државе у свету, као што је Јапан, се суочавају са десетим таласом *COVID-19* инфекције [33]. Када је у питању РС, до сада је било 9 узастопних таласа *COVID-19* инфекције:

- 1) **Први талас** *COVID-19* инфекције у РС започео је идентификацијом првог пацијента зараженог *SARS-CoV-2* вирусом 06. марта 2020. године и трајао је до 01. јуна 2020. године [34]. У овом периоду је доминирала 19А варијанта вируса [34].
- 2) **Други талас** *COVID-19* инфекције у РС започео је 02. јуна 2020. године и трајао је до 06. октобра 2020. године; био је изазван 20А варијантом *SARS-CoV-2* вируса [34].
- 3) **Трећи талас** *COVID-19* инфекције у РС отпочео је 07. октобра 2020. године и трајао је до 31. јануара 2021. године; био је изазван 20Е (ЕU1) варијантом *SARS-CoV-2* вируса [34].

- 4) **Четврти талас** *COVID-19* инфекције у РС отпочео је 01. фебруара 2021. године и трајао је до 23. јула 2021. године; био је изазван 20I (алфа, V1) варијантом *SARS-CoV-2* вируса [34].
- 5) **Пети талас** *COVID-19* инфекције у РС био је изазван делта варијантом *SARS-CoV-2* вируса и трајао је од 24. јула до 31. децембра 2021. године [34].
- 6) **Шести талас** *COVID-19* инфекције у РС трајао је од 01. јануара до 30. јуна 2022. године и у овом таласу је доминирала 21K, 21L (омикрон) варијанта *SARS-CoV-2* вируса [34].
- 7) **Седми талас** *COVID-19* инфекције у РС је трајао од 01. јула до 31. децембра 2022. године и доминантно је био изазван 22B (омикрон) варијантом *SARS-CoV-2* вируса [34].
- 8) **Осми талас** *COVID-19* инфекције у РС трајао је током прве половине 2023. године и био је изазван одређеним подваријантама омикрон варијанте *SARS-CoV-2* вируса [31].
- 9) **Девети талас** короне у РС отпочео је средином 2023. године и био је изазван одређеним подваријантама омикрон варијанте *SARS-CoV-2* вируса [31].

1.2.1. Пuteви преношења *COVID-19* инфекције

Вирус *SARS-CoV-2* на човека може бити пренет на два начина: **директно** са човека на човека или **индиректно**, преко контаминираних предмета [35].

Свакако да се најважнији пут преношења одвија преко респираторних капљица или аеросола, које се у ваздух ослобађају приликом кашљања, кијања или чак разговора [36]. Према дефиницији *WHO*, капљице имају ширину између 5 и 10 μm , док је ширина аеросола мања од 5 μm [37]. Капљице и аеросоли који настају током експираторних активности могу да путују на различите удаљености различитим брзинама [38]. Аеросоли који настају приликом кијања могу да достигну брзину и до 50 m/s и да буду избачени на удаљеност и од 7-8 метара [38]. С друге стране, аеросоли ослобођени кашљањем могу да буду избачени само до два метра удаљености [38]. Стога да би се спречило ширење *SARS-CoV-2* вируса ваздухом, од

старта се у препорукама наводило одржавање удаљености од два метра између особа и редовно проветравање затворених просторија [39].

Вирус такође може бити пренет директним контактом контаминираних руке са слузокожом ока, носа или уста [40]. Да би се спречио овај пут преношења вируса, саветује се често прање руку водом и сапуном, односно употреба одговарајућих дезинфекционих средстава [40].

Феко-орални пут преношења *SARS-CoV-2* вируса је такође могућ, будући да овај вирус заостаје у гастроинтестиналном тракту заражених особа од неколико дана до неколико недеља [36]. Тако су резултати студије која је спроведена у Кини на 205 пацијената оболелих од *COVID-19* инфекције показали да је 29% пацијената заражено преко фецеса [41].

Вирус *SARS-CoV-2* може бити пренет и индиректно, будући да су резултати истраживања показали да вирус присутан у капљицима и аеросолима ослобођеним из респираторног тракта заражених особа може да преживи дуго времена на површини предмета направљених од пластике, нерђајућег челика, бакра, картона, алуминијума, сунђера и других материјала [42]. Вирус короне може да преживи у овим фомитима од неколико сати до неколико дана, у зависности од услова средине и природе материјала [42]. Тако су истраживања показала да *SARS-CoV-2* вирус може да преживи и до 72 сата на предметима од пластике, док на бакреним површинама максимална дужина његовог преживљавања износи четири сата [28].

Нозокомијална трансмисија *SARS-CoV-2* вируса представљала је велики проблем, нарочито на самом почетку пандемије, када ни здравствени радници ни здравствене установе нису имали довољно знања о путевима преношења овог вируса [43,44]. Сем тога, на самом почетку пандемије, нарочито током првих неколико месеци 2021. године, здравствене установе широм света нису располагале адекватном количином заштитне опреме [43,44]. Због тога су здравствени радници, нарочито они који су били у директном контакту са пацијентима оболелим од *COVID-19* инфекције, веома често и сами постајали пацијенти [43,44]. Важно је

истаћи да на самом почетку пандемије здравствени радници који су радили на одељењима за незаразне болести нису имали довољно знања о томе како се треба носити са заразним обољењима као што је *COVID-19* [45]. Због тога су резултати неких истраживања спроведених на самом почетку пандемије показали да су здравствени радници који нису радили на одељењима за заразне болести били под већим ризиком да и сами постану заражени *SARS-CoV-2* вирусом [46].

Лична заштитна опрема представља важну баријеру и прву линију одбране у борби против свих заразних болести [44]. Резултати две студије које су спроведене на самом почетку пандемије *COVID-19* су показали да је то обољевања здравствених радника од ове вирусне инфекције углавном долазило услед недостатка личне заштитне опреме [47,48]. Питање ефикасности маски за лице, као дела обавезне заштитне опреме у превенцији *COVID-19* инфекције, је било предмет истраживања великог броја научних истраживања, али и предмет многобројних полемика у стручној и научној јавности [49]. Према важећим протоколима и препорукама, ношење маски за лице било је обавезно за све здравствене раднике, али и грађане током свих јавним окупљања, како у затвореном, тако и на отвореном простору [49]. Протоколи су саветовали употребу високовалитетних маски, као што су *N95*, *KN95* или *FFP2* маске, као и хируршких маски [49]. С друге стране, веома често се, нарочито пацијентима, саветовало да у случају недостатка ових високовалитетних маски носе и друга покривала за лице, као што су платнене маске [49]. Велики број здравствених стручњака доводио је у питање ефикасност маски у превенцији трансмисије сићушних микроорганизама какви су вируси [49]. Резултати истраживања која су проучавала питање ефикасности ове профилактичке мере у превенцији трансмисије *COVID-19* инфекције су веома контроверзни [49]. Ту се не мисли само на резултате појединачних студија, већ и на резултате систематских прегледа и мета-анализа који су у себи интегрисали резултате великог броја појединачних студија [49]. Тако су, на пример, *Chou* и сарадницу у свом систематском прегледу који је обухватио рандомизоване контролисане клиничке студије и опсервационе студије које су проучавале ефикасност ове профилактичке

мере, показали да постоје докази мале до умерене јачине да ношење заштитних маски смањује могућност преношења *SARS-CoV-2* вируса у ванболничким и болничким условима [50]. Значајно другачије закључке нуде нам резултати систематског прегледа који су спровели *Boulos* и сарадници [49]. Ови истраживачи су у свој систематски преглед укључили 75 студија: 35 студија у којима је ефикасност заштитних маски процењивана у ванболничким условима и 40 студија које су проучавале ефикасност маски у превенцији нозокомијалне трансмисије *COVID-19* инфекције [49]. Резултати овог систематског прегледа су указали да ношење заштитних маски и то нарочито висококвалитетних представља веома ефикасну профилактичку меру у превенцији трансмисије *SARS-CoV-2* вируса [49]. У сваком случају, *WHO* је за све време трајања пандемије снажно саветовала ношење заштитних маски као важне мере у превенцији трансмисије *COVID-19* инфекције [51].

Следећи важан фактор који значајно доприноси повећаном ризику од обољевања здравствених радника од *COVID-19* јесте предуго трајање смена и прекомерна изложеност пацијентима оболелим од ове болести [52]. Током првих неколико месеци пандемије у појединим земљама здравствени радници су радили и по 17 и више сати дневно, директно изложени пацијентима оболелим од *COVID-19* [53]. Како би се смањио ризик од нозокомијалног преношења *SARS-CoV-2* вируса, препоруке већине здравствених установа су биле такве да се спровођење инвазивних дијагностичких и терапијских поступака саветовало искључиво у хитним случајевима [44]. Резултати неких истраживања су указали да су стоматолози били нарочито изложени ризику од трансмисије *SARS-CoV-2* вируса са својих пацијената, будући да је овај вирус високо експримиран у пљувачки заражених пацијената [54].

1.2.2. Фактори ризика за обољевање од *COVID-19*

Велики број истраживања је проучавао факторе ризика који доприносе појави *COVID-19* [55]. Велика опсервациона, епидемиолошка истраживања идентификовала

су више специфичних социо-демографске карактеристика због којих су одређене особе под повећаним ризиком за обољевање од ове болести [55].

Иако од *COVID-19* оболевају особе свих узраста, велики број истраживања је указао да су старије особе (≥ 65 година) под нарочитим ризиком да оболе од ове вирусне инфекције [56,57]. Пре свега, познато је да је функција имунског система значајно компромитована код старијих особа [56]. Такође, са старењем долази до повећања концентрације проинфламаторних цитокина, за које се зна да имају веома важну улогу у патогензи *COVID-19* [58]. Коначно, познато је да старије особе по правилу имају већи број коморбидитета који својим присуством такође смањују одбрамбену способност организма [55].

Уочено је да су особе мушког пола под повећаним ризиком од појаве *COVID-19* [55]. Већ су резултати првих, прелиминарних истраживања спроведених на самом почетку пандемије у Кини указали да мушкарци чине око 60% идентификованих болесника са *COVID-19* инфекцијом [59,60]. Резултати велике мета-анализе која је обухватила 59 студија и преко 36000 болесника са *COVID-19* су показали да мушкарци имају већи ризик од појаве ове инфекције у односу на жене [61]. Сем тога, мушкарци су под повећаним ризиком и од појаве озбиљнијих фенотипова болести, хоспитализације у јединици интензивне неге и појаве смртог исхода у односу на жене [61]. Као могућа објашњења за ову појаву наводе се хипотезе да мушкарци, због генетских и хормоналних фактора, генерално имају слабији имунски систем од жена, као и да одређене лоше хигијенско-дијететске навике, које су иначе више заступљене код мушкараца, такође доприносе овој разлици у учесталости и тежини *COVID-19* између мушкараца и жена [62,63].

Важан фактор ризика за обољевање од *COVID-19* јесте и присуство придружених хроничних болести код пацијената [55]. Већ су резултати прелиминарних истраживања указали да је *COVID-19* инфекција нарочито честа код особа које имају један или више коморбидитета [64]. Мета-анализа која је укључивала 48 студија, показала је да одређени коморбидитети значајно повећавају

ризик од SARS-CoV-2 инфекције. Највећи ризик су имали пацијенти са хроничном обструктивном болести плућа (≈ 4 пута већи ризик), затим кардиоваскуларним болестима ($\approx 3,3$ пута) и гојазношћу ($\approx 2,4$ пута). Дијабетес је повећавао ризик око 2 пута, а хипертензија око 1,7 пута. Присуство два или више коморбидитета носило је до 5 пута већи ризик у односу на особе без хроничних болести [64]. Уочено је да *COVID-19* може изазвати широк спектар тешких кардиоваскуларних компликација, укључујући миокардитис, аритмије, акутну срчану инсуфицијенцију и тромботичке догађаје, при чему посебно тежак облик представља фулминантни миокардитис описан у првом забележеном случају, са наглим кардиогеним шоком, високим тропонинима и израженом инфламацијом. Студије наглашавају да су кардијалне манифестације значајан део *COVID-19*, да рано препознавање и интензивно лечење могу спречити смртни исход и да је неопходно дугорочно праћење кардиоваскуларног статуса код свих пацијената, посебно оних са претходним коморбидитетима [65,66]. Када су у питању болесници са малигнитетима, резултати одређених истраживања су указали да су болесници са хематолошким малигнитетима подложнији развоју *COVID-19* инфекције у односу на болеснике са солидним туморима [67].

Утицај расе такође је препознат као фактор повезан ризиком на оболевање и тежом клиничком сликом *COVID-19*. Резултати великих епидемиолошких истраживања спроведених у САД-у су указали да су особе афроамеричке односно црне расе били под већим ризиком од појаве *COVID-19* инфекције и смртог исхода услед *COVID-19* у односу на особе које припадају белој раси (без хиспаноамериканаца) [68]. Приликом интерпретације ових резултата треба, ипак, у обзир узети и чињеницу да су фактори као што су лошији социо-економски статус, сиромаштво и вођење нездравог начина живота, значајно чешће присутни код Афроамериканаца, те да и то може бити објашњење за чешћу појаву *COVID-19* инфекције међу припадницима ове етничке групације [68].

1.2.3. Стопа морталитета код *COVID-19*

Збирно посматрајући број особа умрлих од *COVID-19* изузетно је велики и прелази 7 милиона случајева, међутим током времена дошло је до значајног смањење стопе морталитета која прати *COVID-19* инфекцију [69]. Тако је у 2020. години *COVID-19* био трећи водећ узрок смрти у САД-у, одмах иза срчаних болести и малигнитета, будући да је око 375000 особа те године у САД-у умрло од или због последица *COVID-19* инфекције [70]. Стопа морталитета од *COVID-19* инфекције била је веома висока на почетку пандемије и у РС [71]. Тако су резултати дескриптивне студије која је проучавала карактеристике смртности становништва у Београду у 2020. години показали да је од укупно 25526 смртних исхода 2690 (10,5%) било последица *COVID-19* [71]. Значајно већи морталитет од *COVID-19* забележен је код мушкараца, код којих је *COVID-19* био разлог за 13% смртних исхода, наспрам 8%, колико је износио удео преминулих жена од *COVID-19* [71]. Општа стопа смртности у Београду у 2020. години је процењена на 15,1 на 1000 становника, док је стопа смртности од *COVID-19* била процењена на 158,75 на 100000 становника [71]. На самом почетку пандемије, стопа морталитета међу хоспитализованим болесницима са *COVID-19* инфекцијом је износила чак око 20% [72,73].

Ипак, временом је дошло до значајног смањења стопе морталитета код болесника оболелих од *COVID-19* [69]. Резултати скоријих истраживања, указују да је стопа морталитета од *COVID-19* веома слична стопи морталитета која прати појаву грипа (инфлуенце) и да се креће у опсегу од 0,05 до 0,5% [69,74]. Постоји више разлога који могу да објасне ово значајно смањење стопе морталитета које прати *COVID-19* инфекцију [69,75]. Пре свега, релативно брзо од почетка пандемије развијене су вакцине које су примењене код значајног дела светског становништва, тако да је само до краја 2023. године, према проценама *WHO*, апликовано 5,470,278,039 доза вакцина против *COVID-19* [4, 75]. Такође, значајан утицај на стопу морталитета имале су и генетске мутације самог *SARS-CoV-2* вируса којима је смањена вирулентност вируса [69,75]. Стопа морталитета од *COVID-19* се смањивала

из таласа у талас, при чему је познато да је стопа морталитета која прати инфекцију омикрон варијанти *SARS-CoV-2* вируса значајно мања у односу на стопу морталитета алфа и делта варијанте овог вируса [69,75].

1.3. Патогенеза *COVID-19* инфекције

Патогенеза *COVID-19* инфекције је веома комплексан процес који се одвија кроз неколико фаза [76]. Према неким ауторима, целокупна патогенеза *COVID-19* се може поделити на три фазе: улазак и репликација вируса у ћелијама домаћина, индукција хиперактивног имунског одговора домаћина и деструкција плућа [77]. Други аутори издвајају следеће клиничке фазе *COVID-19* инфекције: фаза виремије, акутна фаза (фаза пнеумоније) и фаза опоравка [78].

1.3.1. Улазак *SARS-CoV-2* вируса у ћелије домаћина

Генерално, први корак у патогенези *COVID-19* јесте улазак вируса у ћелије домаћина [76]. Као и код свих других вирусних инфекција, у овом кораку долази до интеракције између макромолекула експримираних на површини вируса и специфичних рецептора лоцираних на површини ћелија домаћина [76]. Као што је веће речено у ранијим поглављима, улазак *SARS-CoV-2* вируса у ћелије домаћина је процес који се одвија у више корака и који укључује неколико различитих домена *S* протеина вируса [76]. Овај протеин показује специфичан афинитет ка *ACE2* молекулима, који представљају специфичне рецепторе експримиране на површини ћелија домаћина [76]. Као последица интеракције *S* протеина вируса и *ACE2* молекула долази до везивања вируса за ћелију домаћина, обраду од стране протеаза и фузију мембране [76]. Интересантно је да три веома слична вируса какви су хумани *CoV-NL63*, *SARS-CoV* и *SARS-CoV-2* показују афинитет ка истом рецептору, али да *SARS-CoV-2* показује највећи афинитет ка *ACE2* [79]. Вирус *SARS-CoV-2* је пре свега респираторни вирус, па је пнеумонија основна клиничка манифестација која се развија код пацијената са озбиљнијим формама *COVID-19* [76]. То је такође у складу са чињеницом да су *ACE2* молекули доминантно експримирани у плућима [76].

Међутим, *ACE2* је итекако заступен и екстрапулмонарно [80-82]. Ови молекули су, наиме, присутни и у гастроинтестиналном тракту, бубрезима и срцу [80-82]. То све указује да *ACE2* молекули имају веома важну улогу и у настанку ванплућних манифестација *COVID-19*, као што су пре свега гастроинтестинални симптоми [83,84]. Осим тога, *ACE2* је широко експримиран и васкуларним ендотелним ћелијама и ћелијама глатких мишића у свим органима [85]. Улазак *SARS-CoV-2* вируса посредован *ACE2* рецепторима у васкуларне ендотелне ћелије различитих органа врло могуће представља молекуларну основу на којој се формирају вишеструке лезије виталних органа пацијената оболелих од *COVID-19* [85].

1.3.2. Репликација *SARS-CoV-2* вируса

Након уласка у ћелије домаћина, *SARS-CoV-2* вирус се репликује и цитоплазми по моделу који је веома сличан репликацији других једноланчаних *RNA* вируса [86]. Најпре геномска *RNA* вируса регрутује рибозоме ћелије домаћина, да би затим преузела улогу информационе *RNA* која служи за транслацију и синтезу полипептида који се обрађују да формирају комплексе репликације и транскрипције [87]. На 5' крају геномска *RNA SARS-CoV-2* вируса поседује два велика оквира читања (*ORF1a* и *ORF1b- Open Reading Frame*), тачније два највећа региона на почетку генома коронавируса који заузимају две трећине затвореног и полиаденилизованог генома [88]. Транслацијом ових делова геномске *RNA* настају аминокислотни полипротеини колинеарне репликазе *pp1a* и *pp1ab* који се цепају у ензиме неопходне за умножавање вируса [86]. Тачније, из ових полипротеина протеолитичким цепањем се ослобађа 16 зрелих неструктурираних протеина (енг. *non-structural proteins-nsp*), од којих њих 15 сачињавају вирусни комплекс за репликацију и транскрипцију [86,88]. На овај начин, *pp1a* даје 11 неструктурираних протеина (*nsp1* до *nsp11*), док *pp1ab* даје 15 неструктурираних протеина (*nsp1* до *nsp10* и *nsp12* до *nsp16*) [89,90]. Ослобођени *nsp1* посредује у заустављању транслације [91-93], док преостали неструктурирани протеини формирају протеинске комплексе, који учествују у синтези вирусне *RNA* и који се називају репликационо-

транскрипцијски комплекси [86]. Репликацију и транскрипцију примарно покрећу ензими који су садржани у *nsp12*, *nsp13*, *nsp14* и *nsp16* неструктурираним протеинима [76]. Друге подјединице репликационо-транскрипцијских комплекса углавном обављају помоћне улоге у процесима репликације и транскрипције [94,95]. Синтеза *RNK* нових вириона започиње тако што репликационо-транскрипцијски комплекс, користећи геномску *RNK* вируса као шаблон, најпре синтетише комплемент генома пуне дужине (антигеном) и сет минус-ланчаних *sgRNK*, који су изведени из региона геномске *RNK* који се налази низводно од почетних *ORF1a* и *ORF1b* [86]. Ове *sgRNK* усмеравају синтезу угнежђеног скупа субгеномских *mRNK* (*sg-mRNK*), које су кључне за производњу четири структурна протеина коронавируса, који су неопходни за склапање и излазак новосинтетисаних вириона [86]. Новосинтетисане вирусне честице се затим склапају посредством ендоплазматског ретикулума и Голџијевог комплекса [76]. Сматра се да ови вируси потомци напуштају ћелију домаћина процесом лизозомалног транспорта [76].

1.3.3. Покретање имунолошког одговора домаћина

Улазак *SARS-CoV-2* вируса у ћелије покреће имунолошки одговор домаћина, који подразумева активацију неколико заштитних путева [96]. Пре свега, долази до продукције значајне количине проинфламаторних цитокина и појаве хиперинфламације односно цитокинске олује [96,97]. Повишена експресија ових проинфламаторних медијатора је директан показатељ озбиљности и тежине болести и може да доведе до инсуфицијенције већег броја органа [96]. Вирус *SARS-CoV-2* се у плућима умножава у алвеоларним ћелијама и испољава директно цитотоксично дејство доводећи до оштећења алвеола и прекомерне продукције цитокина, што појачава упални одговор и оштећење плућа [96]. Наиме, ово оштећење алвеоларних ћелија је праћено активацијом алвеоларних макрофага, који поред тога што фагоцитирају повређене алвеоларне ћелије, стимулишу секрецију проинфламаторних медијатора као што су *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNFα* и други [96]. Медијатори *TNFα* и *IL-1* изазивају повећање васкуларне пермеабилности, што је праћено повећањем

експресије адхезивних молекула и појачаном миграцијом моноцита и неутрофила на место повреде [97]. Повећана васкуларна пермеабилност изазива изливање течности у интерстицијумски простор и алвеоле, услед чега долази до настанка интерстицијумског и плућног едема, диснеје и хипоксемије [98]. С друге стране, оштећене ендотелне ћелије алвеола ослобађају простангландине и леукотриене [96]. Леукотриени су медијатори који изазивају бронхоконстрикцију, док простангландини заједно са другим проинфламаторним медијаторима изазивају грозницу, која је такође веома чест симптом код пацијената оболелих од *COVID-19* инфекције [99]. Такође, због недовољног снабдевања кисеоником услед хипоксије, долази до рефлесног убрзања рада срца, што је разлог због којег пацијенти оболели од *COVID-19* често имају тахикардију и тахипнеју [100].

Најзначајнији проинфламаторни цитокини укључени у патогенезу *COVID-19* инфекције су *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*. Наиме, *IL-1* је један од проинфламаторних цитокина који имају најважнију функцију у патогенези *COVID-19* инфекције [96,101]. Данас, када говоримо о *IL-1*, ми заправо говоримо о породици интерлеукина која укључује три различита представника: *IL-1 α* , *IL-1 β* и *IL-18* [101]. Ови цитокини имају веома важну улогу у регулацији имунолошких и инфламаторних одговора, током инфективних и неинфективних инфламација [101]. Резултати студија су указали да *SARS-CoV-2* вирус има способност да активира и стимулише сазревање *IL-1 β* , након чега заправо долази до активације и других проинфламаторних цитокина у телу [102-104]. Због тога се може закључити да је *IL-1 β* важан део цитокинске олује која се јавља код пацијената оболелих од *COVID-19* инфекције [105]. Поред цитокинске олује, *SARS-CoV-2* вирус индукује и пироптозу, облик ћелијске смрти који је повезан са инфламацијом [106]. Ћелије код којих долази до пироптозе такође ослобађају *IL-1 β* у повећаним количинама [106]. Да је *IL-1 β* важан медијатор у патогенези *COVID-19* инфекције индиректно показују и резултати студија који су показали да употреба анакинре, биолошког лека усмереног против *IL-1* побољшава респираторну функцију, смањује потребе за механичком вентилацијом и смањује смртност код пацијената оболелих од *COVID-19* [107-109]. Други проинфламаторни

цитокин је *IL-4* за који се такође верује да има одређену улогу у патогенези *COVID-19* инфекције [101]. Након што се веже за своје рецепторе, *IL-4* инхибира лучење других проинфламаторних цитокина, као што су *TNF-α*, *IL-1* и *PGE 2*, услед чега на крају долази до смањења инфламације [110]. С друге стране, *Renu* и сарадници су показали да *IL-4* може да изазове активацију специфичне јанус киназе *JAK-STAT6*, што може да буде повезано са појавом озбиљне неплодности, компликације код мушкараца оболелих од *COVID-19* [111].

Проинфламаторни цитокин који има приближно једнаку значајност у патогенези *COVID-19* инфекције као и *IL-1* је *IL-6* [101]. Макрофаги су ћелије које секретују *IL-6*, а сматра се да су *TNFα* и *Toll like Receptors (TLR)* фактори који стимулишу ову секрецију [112,113]. Показало се да током *COVID-19* инфекције долази до повећане секреције *IL-6* и *IL-8*, и да је ово повећање директно повезано са смањењем броја *CD4 +* и *CD8* лимфоцита [101]. Чини се да нивои *IL-6* директно корелирају са тежином болести, будући да се нарочито високе концентрације овог проинфламаторног цитокина могу измерити код критично оболелих од *COVID-19* инфекције [96]. Сматра се да *IL-6* може да буде један од најранијих показатеља цитокинске олује и акутног респираторног дистреса код болесника са *COVID-19* [114]. Од раније је познато да *IL-6* повећава ниво амилоида у серуму, повећава ниво фибриногена, смањује ниво албумина и доприноси настанку срчаних обољења. Такође, овај цитокин стимулише коштану срж на производњу тромбоцита, због чега је његова повећана експресија повезана са повећаним ризиком од појаве тромбоцитозе [96]. *Ruan* и сарадници су показали да су нивои *IL-6* и феритина били значајно виши код пацијената са *COVID-19* који су умрли у поређењу са болесницима који су се од ове болести опоравили [73]. Такође, *Zheng* и сарадници су показали да су болесници са *COVID-19* који имају хипертензију и повишене концентрације *IL-6* под повећаним ризиком од појаве тешке респираторне инсуфицијенције [115]. С обзиром да је очигледно да *IL-6* има важну улогу у патогенези *COVID-19* инфекције и да директно корелира са тежином болести, важну улогу у лечењу болесника са тешким формама ове болести имају лекови који

антагонизују дејство овог проинфламаторног цитокина [96]. Најважнију улогу свакако има тоцилизумаб, лек који блокира рецепторе за *IL-6* [116]. Резултати бројних студија су показали да тоцилизумаб убрзава опоравак и смањује морталитет код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције [116]. Још један цитокин који има одређену улогу у патогенези *COVID-19* инфекције је *IL-7* [101]. То је цитокин кога производе стромалне ћелије и има важну улогу у преживљавању *T* ћелија, будући да спречава њихову апоптозу [117]. *Adamo* и сарадници су показали да су серумске концентрације *IL-7* значајно повишене код болесника са тешким облицима *COVID-19* инфекције, за разлику од болесника са блажим симптомима ове инфекције [118]. Ови резултати би се могли објаснити чињеницом да је код неких болести пораст концентрације *IL-7* праћен смањењем експресије рецептора за овај цитокин [101]. Важно је нагласити да је продукција *IL-7* под директном контролом *T* лимфоцита [101]. Зато је свако смањење броја *T* лимфоцита праћено порастом концентрације *IL-7* [101].

Иако припада групи антиинфламаторних цитокина, *IL-10* такође има важну улогу у патогенези *COVID-19* инфекције [101]. Резултати неколико студија су показали да су током цитокинске олује нивои *IL-10* значајно повишени код болесника са *COVID-19* [119-121]. Такође се показало да су концентрације овог цитокина значајно више код болесника са *COVID-19* хоспитализованих у јединицама интензивне неге у поређењу са болесницима са блажим формама болести чије лечење није захтевало хоспитализацију [119,122]. Изгледа да концентрације *IL-10* расту пре пораста концентрација проинфламаторних цитокина код болесника са *COVID-19*, те да ова прекомерна производња и секреција овог антиинфламаторног цитокина заправо има штетну улогу у овом периоду болести [120]. Због тога је, према неким ауторима, *IL-10* један од најважнијих критеријума за процену тежине и тока *COVID-19* инфекције [101]. Цитокин кога луче макрофаги и дендритске ћелије је и *IL-12* [101]. Резултати ранијих истраживања указују да *IL-12* активира секрецију интерферона гама (*IFN-γ*) и да на тај начин може да инхибира репликацију вируса [123]. Показало се да *T* лимфоцити и ћелије природне убице (енг. *natural killer- NK*)

експримирају рецепторе за *IL-12* и појачано секретују овај цитокин код болесника са *COVID-19* инфекцијом [124,125].

С друге стране, *IL-17* је мултифункционални цитокин који испољава мешовити имунопатолошки ефекат, који се креће у распону од проинфламаторног до антиинфламаторног, у зависности од стања [126]. Међутим, када је у питању *COVID-19* инфекција, показало се да *IL-17*, као и други цитокини које производе *Th17* лимфоцити, испољава проинфламаторни ефекат и да је концентрација овог цитокина у директној корелацији са тежином болести [127,128]. Примећено је да је *IL-17* повезан са ендотелном дисфункцијом и тромбофилијом код пацијената са *COVID-19* путем индукције агрегације тромбоцита, активације ендотелних ћелија, стимулације производње ткивног фактора и модулације експресије тромбомодулина [128]. Активација коагулације заузврат појачава фиброзни процес и повећава фиброзу плућа; тако да инхибиција *IL-17* доприноси превенцији фиброзе код пацијената са *COVID-19* ометањем путева коагулације [128]. Значајну улогу у патогенези и покретању цитокинске олује код болесника са *COVID-19* инфекцијом има и *IL-18* [101]. Резултати истраживања су показали да је концентрација овог цитокина повишена код болесника са *COVID-19* инфекцијом и да је у директној корелацији са тежином клиничке слике [129]. Анакинра, лек који индиректно инхибира продукцију *IL-18*, је веома ефикасна у лечењу болесника тешким формама *COVID-19* [101].

Поред интерлеукина интерферони су протеини које производе и ослобађају ћелије домаћина као одговор на присуство патогена, као што су вируси, бактерије и други микроорганизми, али и туморске ћелије [96]. Интерферон *IFN-γ* продукују *NK* ћелије и *T* лимфоцити [101]. Овај цитокин инхибира репликацију вируса и стимулише цитотоксичност *T* лимфоцита [130]. Примећено је да је код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције одговор на *IFN-γ* обично смањен или одложен [131]. Такође, уочено је да је низак ниво *IFN-γ* у почетној фази *COVID-19* инфекције повезан са хоспитализацијом [132].

Faktor nekroze tumora или *TNF α* је један од најважнијих проинфламаторних цитокина [101]. Углавном га лучше макрофаги, ендотелне ћелија фибробласта и неколико епителних ћелија [96]. Функционално покреће низ инфламаторних молекула укључујући друге цитокине и хемокине [96]. Постоји у трансмембранском и растворљивом облику [96]. Има веома важну улогу у патогенези бројних аутоимунских обољења [96]. Такође, резултати бројних студија су показали да су концентрације овог цитокина повишене код болесника са *COVID-19* инфекцијом и да су у директној корелацији са степеном тежине болести [119,133,134].

1.4. Патогенеза коагулопатије повезане са *COVID-19* инфекцијом

Иако је *SARS-CoV-2* по својој природи пре свега респираторни вирус, код болесника са умереном до тешком клиничком сликом *COVID-19* инфекције велики проблем представља и појава коагулопатије [135,136]. Коагулопатија удружена са *COVID-19* инфекцијом (енг. *COVID-19-associated coagulopathy- CAC*) је специфичан облик тромбоинфламаторног стања и један од најважнијих узрока морбидитета и mortalитета који прате ову болест [135,136]. Коагулопатија удружена са *COVID-19* инфекцијом се може манифестовати у форми микро или макротромба, који доводе до оштећења виталних органа, као што су плућа, срце, мозак и бубрези [135]. Чини се да је механизам настанка овог поремећаја веома комплексан и да укључује сложене интеракције између инфламаторног, имунолошког, коагулационог, фибринолитичког, система комплемента и каликреин-кинин система [135]. Због тога је овај специфичан вид повезаности урођеног имунолошког одговора са коагулацијом назван имунотромбоза [135].

Познато је да у нормалним, физиолошким условима васкуларни ендотел има веома важну у одржавању адекватног степена коагулабилности крви [135]. Међутим, различите бактеријске и вирусне инфекције могу да доведу до дисфункције васкуларног ендотела и до функционалног губитка антикоагулантних молекула експримираних на површини ендотелних ћелија, односно до појачане експресије прокоагулантних молекула [135]. Вирус *SARS-CoV-2* показује нарочити афинитет за

оштећење ендотелних ћелија крвних судова и последичну појаву коагулопатије, због чињенице да су специфични рецептори који омогућавају улазак вируса у ћелије домаћина заправо *ACE2* молекули [135,136]. Рецептор *ACE2* има две веома важне функције, будући да регулише ренин-ангиотензин-алдостерон систем и каликреин-кинин систем [137,138]. Када се *SARS-CoV-2* веже за *ACE2* покреће се ендцитоза овако насталог комплекса, којом вирус у комплексу са *ACE2* бива унет у ћелију домаћина [139,140]. Због тога долази до значајног пада у експресији и локалног недостатка *ACE2* [135,139,140]. То доводи до поремећаја функционисања ренин-ангиотензин-алдостерон и каликреин-кинин система [135]. Кинини су вазоактивни пептиди који изазивају релаксацију васкуларних глатких мишићних ћелија и повећану васкуларну пермеабилност [141,142]. Стога *COVID-19* може изазвати неконтролисану активацију каликреин-кинин система што доводи до појаве повећане васкуларне пермеабилности, инфламације, депоновања фибрина у микроциркулацији, акумулације течности и оштећења органа [136,143,144]. У најранијој фази *COVID-19* инфекције ови патолошки процеси се одвијају у плућима, будући да су *ACE2* молекули експримирани на пнеумоцитима тип II [135]. Ослобођени фибрин доводи од оклузије ситних крвних судова у плућима, услед чега касније долази до секундарне активације фибринолитичког система [136]. Због тога се у крви болесника са умереним до тешким формама *COVID-19* инфекције могу измерити високе концентрације *D* димера и фибрин-деградационих продуката [135,136]. Код болесника са најтежим формама *COVID-19* инфекције долази до системског активирања хемостазног система чије је дејство испреплетано са цитокинском олујом и инфламацијом [145]. Свакако да важну улогу у настанку ових тромботичних компликација код болесника са тешким формама *COVID-19* има прекомерна продукција тромбина [136]. Сматра се да ова прекомерна продукција тромбина пре свега настаје услед појачане експресије ткивног фактора (енг. *tissue factor- TF*) на површини ендотелних ћелија [136]. Постоји више механизма који могу да изазову ову појачану експресију *TF*-а на површини ендотелних ћелија [136]. Свакако да важну улогу има активација имунолошког система и присуство проинфламаторних цитокина као дела цитокинске олује [135]. Поред

проинфламаторних цитокина, важну улогу у настанку *CAS* има и активирање неутрофила, као главних ћелијских компоненти урођеног имунског одговора домаћина, и система комплемента [135]. Тако, на пример, цепање *C5* компоненте комплемента доводи до ослобађања протромботичких фактора из тромбоцита [135]. Такође, цепање *C5* може да доведе до активације *TF*-а и повећане експресије *P*-селектина на ендотелним ћелијама, што доприноси регрутовању проинфламаторних цитокина [135].

Код болесника са тежим формама *COVID-19* инфекције присутна је и хиперактивност тромбоцита [135]. Тромбоцити код болесника са *COVID-19* показују појачан степен агрегације, што је праћено појачаним формирањем агрегата тромбоцита и неутрофила, односно моноцита [146-148]. Због појачане активности васкуларног ендотела, долази до адхезије ових агрегата за зид крвних судова [135].

1.5. Клиничка слика *COVID-19* инфекције

Инфекција *COVID-19* је пре свега позната по својим респираторним симптомима [149]. Међутим, веома брзо је постало јасно да *SARS-CoV-2* вирус напада и друге органе, као што су васкуларне ендотелне ћелије, срце и други делови кардиоваскуларног система, гастроинтестинални тракт, централни нервни систем, бубреге и друге органе [149]. Зато у глобалу симптоме *COVID-19* инфекције можемо поделити на пулмонарне и екстрапулмонарне [2,149].

1.5.1. Пулмонарне манифестације *COVID-19* инфекције

Суштински, клиничка слика код болесника са *COVID-19* инфекцијом може бити веома варијабилна и креће се у опсегу од потпуно асимптоматске инфекције до животно угрожавајуће инфекције која захтева механичку вентилацију [2,149]. На основу тежине клиничке слике, већина водича широм света, укључујући водич америчког Националног института за здравље (*National Institute of Health-NIH*) класификује болеснике са *COVID-19* инфекцијом у једну од следећих 5 група [2]:

- 1) Асимптоматска или пресимптоматска инфекција- у ову групу спадају болесници са лабораторијски потврђеном дијагнозом *COVID-19* инфекције без клиничких симптома [2];
- 2) Блага болест- у ову групу спадају болесници са симптомима као што су кашаљ, бол у грлу, грозница, главобоља, мијалгија, артралгија, мучнина, повраћање, дијареја, аносмија, агеузија и други, али који се не жале на кратак дах и који немају радиолошки потврђену дијагнозу пнеумоније [2];
- 3) Умерена болест- у ову групу спадају болесници са клиничким симптомима *COVID-19* инфекције или болесници са радиолошки потврђеном инфекцијом доњих дисајних путева и сатурацијом $\geq 94\%$ [2];
- 4) Тешка болест- у ову групу спадају болесници са сатурацијом мањом од 94%, који имају изражену тахипнеју са фреквенцијом дисања већом од 30 удаха у минуту или који имају инфилтрате у плућима који су већи од 50% укупне запремине плућа [2];
- 5) Критички тешка болест- у ову групу спадају болесници са акутном респираторном инсуфицијенцијом, септичким шоком или дисфункцијом више органа [2]. Такође, сматра се да болесници са тешком формом болести који развију акутни респираторни дистрес синдром такође прелазе и групу критично оболелих [2].

Званични протоколи за лечење *COVID-19* инфекције у Републици Србији су у време спровођења истраживања а у склопу ове докторске дисертације такође разликовали пет група (облика) *COVID-19* инфекције према тежини клиничке слике од чега су последња два сажета у један [150]:

- 1) Облик 1 (некомпликована болест): асимптоматска или врло блага клиничка слика (болесници без коморбидитета и са благим обликом инфекције- хоспитализовани болесници са $pO_2 > 94\%$ и без рендгенографских знакова пнеумоније) [150].
- 2) Облик 2 (средње тешка болест): блага клиничка слика (болесници без коморбидитета и са благим обликом инфекције- хоспитализовани болесници

са $pO_2 > 94\%$ и са рендгенографским знацима пнеумоније са или без знакова хипоксије при пријему) [150].

- 3) Облик 3 (умерено тешка болест): умерено тешка клиничка слика (тешка хипоксија са потребом за кисеоничку терапију ($SpO_2 < 90\%$), фебрилност, мултипле опацификације на рендгенографском снимку плућа и/или специфичне промене на плућима виђене на *CT*-у) [150].
- 4) Облици 4 и 5 (критично оболели пацијенти): тешка клиничка слика/веома тешка клиничка слика (почетак или развој акутног респираторног дистрес синдрома (*ARDS*-а), цитокинска олуја- погоршање општег стања уз пораст концентрација *IL-6*, *D*-димера, фибриногена и *CRP*-а) [150].

1.5.2. Екстрапулмонарне манифестације *COVID-19* инфекције

Најважније и најчешће екстрапулмонарне манифестације *COVID-19* инфекције су неуролошке манифестације, кардиоваскуларне манифестације, гастроинтестиналне и друге манифестације [2,149].

Неуролошке манифестације *COVID-19* инфекције код болесника са *COVID-19* инфекцијом подразумевају присуство више различитих симптома од стране централног и периферног нервног система [149]. Један од веома честих симптома који прати ову вирусну инфекцију јесте појава аносмије, која се јавља код више од 50% болесника са *COVID-19* инфекцијом [151]. Као могуће објашњење за честу појаву овог симптома код болесника са *COVID-19* инфекцијом наводи се чињеница да је олфакторни неуроепител изузетно богат *ACE2* рецепторима и да због тога *SARS-CoV-2* вирус показује значајан афинитет према овој регији [152,153]. Веома чест неуролошки симптом *COVID-19* инфекције је и главобоља, која се нарочито често јавља на самом почетку инфекције [149]. Резултати неких истраживања указују да између болесника са благим и тешким формама *COVID-19* инфекције нема значајнијих разлика у погледу учесталости овог симптома [154]. Коначно, код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције јављају се и неке значајно озбиљније неуролошке компликације које су праћене значајним степеном

морталитета и морбидитета [149]. То су у првом реду исхемијски мождани удари, који се јављају код 3-6% ових болесника и настају као последица цитокинске олује или церебралног васкулитиса повезаног са *COVID-19* инфекције [155]. Такође, код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције примећена је у повећана учесталост Гилен-Бареовог синдрома [156,157].

Иако у клиничкој слици *COVID-19* инфекције доминирају респираторни симптоми, познато је да се код болесника са тежим облицима ове вирусне инфекције могу јавити озбиљне, а често и животно угрожавајуће кардиоваскуларне манифестације, као што су артеријска или венска тромбоемболија, перикардитис, миокардитис, акутна срчана инсуфицијенција, аритмије, кардиогени шок и инфаркт миокарда [158]. Претпоставља се да оштећења срца долази услед појачане експресије *ACE2* рецептора на срцу [149]. Ипак, потребно је нагласити да су тежина и учесталост ових кардиоваскуларних компликација много израженији код болесника са већ постојећим срчаним обољењима [159]. Акутни миокардитис је честа кардиоваскуларна манифестација код болесника са *COVID-19* инфекцијом, нарочито код оних са тешким формама болести које захтевају лечење у јединицама интензивне неге [160-162]. Овај поремећај настаје као последица инфламаторног одговора и може се компликовати појавом изненадне срчане смрти или дилатативне кардиомиопатије [149]. Јасно је да *COVID-19* инфекција повећава ризик од појаве акутног коронарног синдрома [163]. Верује се да постоји више механизма који објашњавају природу ове релације [149]. Пре свега, претпоставља се да значајну улогу у патогенези акутног коронарног синдрома код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције има појачани инфламаторни одговор и развој цитокинске олује [149]. Такође, верује се да до појаве акутног коронарног синдрома долази и услед директног дејства вируса на васкуларне ендотелне ћелије, услед чега долази до активације тромбоцита и хиперкоагулабилности крви [164]. Код болесника са *COVID-19* инфекцијом веома често долази до појаве аритмија које су пре свега суправентрикуларне и вентрикуларне и праћене су повећаном стопом морталитета [165,166].

Гастроинтестинални симптоми су веома чести код болесника са *COVID-19* инфекцијом, било да претходе појави респираторних симптома или да се јаве самостално и практично буду једини симптоми ове вирусне инфекције [167]. Најчешћи гастроинтестинални симптоми код болесника са *COVID-19* инфекцијом су губитак апетита, мучнина и повраћање, који се јављају код око 67-84% свих болесника са овом вирусном инфекцијом [168,169]. Често се код болесника са *COVID-19* инфекцијом јављају и дијареја (29-37%), односно бол у абдомену (4-25%) [168,169]. Такође, код болесника са *COVID-19* инфекцијом често се среће и оштећење јетре, које је праћено порастом нивоа трансаминаза и билирубина [170].

Акутно оштећење бубрега се јавља код 5-37% болесника са *COVID-19* инфекцијом и представља једну од најчешћих екстрапулмонарних манифестација ове вирусне инфекције [2,149]. Најчешће се манифестује поремећајем електролита, као што су хиперкалијемија, хипо или хипернатријемија, али и појавом протеинурије, хематурије и метаболичке ацидозе [2,149].

Остале манифестације *COVID-19* инфекције су ређе биле присутне. Уочено је да се код болесника са *COVID-19* инфекцијом често јављају и различите мукокутане манифестације, као што су макулопапулозни раш, уртикарија, еритема мултиформе и друге [2,149]. Вероватно је и да постоји значајна повезаност *COVID-19* инфекције са различитим ендокринолошким поремећајима, пре свих са дијабетес мелитусом [149]. Ипак, природа ове везе је таква да постојање дијабетес мелитуса предиспонира појаву озбиљнијих и тежих форми *COVID-19* инфекције код болесника [149].

1.6. Дијагноза *COVID-19* инфекције

Поред аманезе и клиничког прегледа, важну улогу у постављању дијагнозе *COVID-19* инфекције имају различите биохемијске, хематолошке и микробиолошке анализе, молекуларни тестови и методе радиолошке дијагностике [171].

1.6.1. Молекуларни тестови у дијагнози *COVID-19* инфекције

Према свим водичима за дијагностиковање и лечење *COVID-19* инфекције, златни стандард за дефинитивно постављање дијагнозе ове вирусне инфекције јесу тестови који су базирани на ланчаној реакцији полимеризације (енг. *polymerase chain reaction- PCR*) [172]. Ови тестови користе технологију амплификације дезоксирибонуклеинске киселине (*DNK*) заснованој на активности ензима *DNK* полимеразе, која специфично умножава жељени фрагмент гена [173,174]. Први корак у овој реакцији је свакако конверзија вирусне *RNK* у комплементарну *DNK* (реверзна транскрипција), након чега следи *PCR* амплификација која омогућава квантитавну детекцију [173,174]. *PCR* тестови се одликују високом сензитивношћу и специфичношћу приликом детекције *SARS-CoV-2* вируса и дијагностиковања *COVID-19* инфекције [175]. Ипак, важно је нагласити да ови тестови имају и својих значајних ограничења [172]. Пре свега, ови тестови захтевају употребу софистициране и скупе лабораторијске опреме, квалитетних реагенаса високог степена чистоће и ангажовање обучених лабораторијских радника [176]. Такође, важно ограничење *PCR* тестова односи се и на њихову брзину, с обзиром да је на резултате ових тестова понекад потребно чекати и до неколико дана [176]. У суштини, *PCR* тестови су тестови високе тачности и стабилности и углавном се примењују у болницама и другим здравственим установама на секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите [172]. Међутим, ови тестови нису превише погодни за брзо, рутинско тестирање већег броја потенцијалних пацијената, јер су превише скупи и недовољно брзи [172]. Ова ограничења су нарочито изражена током епидемије и могу у значајној мери да смање ефикасност превенције и лечења *COVID-19* инфекције [172]. За прецизнију детекцију *SARS-CoV-2* вируса могу се користити и друге молекуларне методе, као је метода секвенционирања генома [172]. Ова метода захтева специјализовану опрему за идентификацију комплетних секвенци генома у узорку [172]. У оквиру ове методе вирусна *RNK* се најпре екстрахује из клиничких узорака, након чега се подвргава сложеним поступцима секвенционирања генома [172].

За спровођење молекуларних тестова за дијагнозу *COVID-19* инфекције најчешће се користе назофарингеални брисеви, а могу се користити и орофарингеални брисеви, узорци испљувка, ендотрахеалног аспирата, садржај бронхоалвеоларне лаваже, крв, столица, урин и друге излучевине [171].

1.6.2. Антиген-антитела тестови

Вирус *SARS-CoV-2* се може идентификовати и директним детекцијом вирусних антигена или детекцијом антитела које имунски систем домаћина продукује као одговор на присуство *SARS-CoV-2* вируса [171,172].

Развијени су различити серолошки тестови за детекцију антитела усмерених против *SARS-CoV-2* вируса у узорцима крви и ткива [171,172]. Две групе ових тестова су ензимски имуносорбентни тестови (енг. *enzyme-linked immunosorbent assay- ELISA*) и имунохроматографски тестови [172]. *ELISA* тестови омогућавају детекцију *IgG* и *IgM* антитела против *SARS-CoV-2* вируса [177]. Резултати истраживања указују да позитивна стопа детекције *IgG* и *IgM* расте 10 дана након почетка болести, али да 35 дана након почетка болести долази до пада позитивне стопе детекције *IgM* антитела [172]. Суштински, *ELISA* тестови се могу користити као додатни тестови за потврђивање дијагнозе *COVID-19* инфекције [172]. Имунохроматографија је још једна дијагностичка метода која омогућава брзо дијагностиковање *COVID-19* инфекције које се заснива на детекцији антитела у крви болесника [172]. Детекција *IgM* антитела усмерених против *SARS-CoV-2* вируса указује на краткотрајну, скорију инфекцију, док у случају детекције *IgG* антитела можемо посумњати на дуготрајнију *COVID-19* инфекцију [172]. Ипак, важно је нагласити да примена имунохроматографских метода у детекцији *COVID-19* инфекције често може да доведе до појаве лажно негативних резултата [172].

Такође су развијени различити антигенски тестови који омогућавају детекцију специфичних антигена, односно протеина који су експримирани на површини *SARS-*

CoV-2 вируса [172]. Специфични антигени *SARS-CoV-2* вируса који су мете ових тестова су *E*, *N*, и *S* протеини [172].

Упркос бројним тестовима на антитела који су до сада развијени, серолошко тестирање пацијената на *COVID-19* инфекцију има својих значајних ограничења, пре свега у погледу недовољно високе сензитивности и специфичности, нарочито у поређењу са *PCR* тестовима [2,172]. То је разлог што амерички *NIH* не препоручује дијагностиковање акутне *COVID-19* инфекције употребом ових серолошких тестова [2]. Права улога ових брзих дијагностичких тестова заправо се односи на брзи скрининг клицоноша, односно асимптоматских или симптоматских болесника са *COVID-19* инфекцијом, приликом посета здравствених установа и других затворених простора у периодима пандемије или у време високе инциденције оболевања [171].

1.6.3. Биохемијске, хематолошке и микробиолошке анализе

Различити биохемијски и хематолошки параметри се такође могу користити у дијагностичком поступку код болесника са *COVID-19* инфекцијом, пре свега за одређивање степена тежине и праћења клиничког тока болести [171]. Ту се пре свега мисли на традиционалне маркере инфламације, као што су *C*-реактивни протеин (*CRP*), брзина седиментације, прокалцитонин и број леукоцита, чије вредности су у зависности од степена тежине болести, више или мање повишене у односу на нормалне вредности [2,171]. Такође, као што је већ речено, код значајног удела болесника са *COVID-19* инфекцијом долази до развоја специфичног облика коагулопатије (*CAC*), због чега је током лечења и праћења ових болесника потребно редовно контролисати вредности *D* димера и других маркера коагулабилности крви [2,171]. Значајну улогу у дијагностиковању и лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом имају и вредности трансаминаза јетре, како због могућег директног штетног утицаја *SARS-CoV-2* вируса на јетру, тако и због могућег хепатотоксичног ефекта појединих лекова који се користе за лечење ове вирусне инфекције [2,171]. Коначно, од велике помоћи у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом могу да буду и вредности других лабораторијских параметара, као што су број еритроцита,

број тромбоцита, концентрација хемоглобина, липидограм, ниво глукозе у крви и други [2,171].

Понекад је код болесника са *COVID-19* инфекцијом потребно спровести и микробиолошке анализе, како би се искључили потенцијални бактеријски и вирусни респираторни патогени, нарочито код болесника са атипичном клиничком сликом и током болести [171].

1.6.4. Методе радиолошке дијагностике

Методе радиолошке дијагностике имају значајно место у дијагностици болесника са суспектном *COVID-19* инфекцијом [2,171,172]. Ту се пре свега мисли на методе снимања грудног коша и плућа, које се користе када постоји сумња на потенцијалну пнеумонију [2,171,172]. Традиционална метода рендгенографског снимања плућа није толико ефикасна у дијагностици пнеумоније код болесника са *COVID-19* инфекцијом, будући да указује на присуство унилатералних инфилтрата код свега 25% болесника, док је њена сензитивност значајно већа код болесника са билатералних инфилтратима и износи 75% [119,178,179]. С друге стране, компјутеризована томографија (енг. *computerized tomography*, *CT*) је далеко ефикаснији метода за детекцију пнеумоније код болесника са *COVID-19* инфекцијом са сензитивношћу која се креће и до 88% [180].

1.7. Лечење *COVID-19* инфекције

Током пандемије *COVID-19* инфекције више пута је долазило до измена званичних протокола за лечење ове инфекције. На самом почетку пандемије, сматрало се да би неки лекови, попут хидроксихлорокина, могли да имају значајнију улогу у лечењу *COVID-19* инфекције, али су резултати студија брзо оповргнули ову могућност [181]. Поред тога, током самог периода пандемије развијени су, одобрени и регистровани нови лекови усмерени *SARS-CoV-2* вируса и намењени за лечење *COVID-19* инфекције [182]. Коначно, неопходно је напоменути да су релативно брзо

развијене и вакцине против *COVID-19* инфекције, које су брзо имплементиране у клиничку праксу [183]. Све су то разлози због којих су се протоколи за лечење *COVID-19* инфекције временом мењали.

Ипак, може се рећи да избор терапије за лечење *COVID-19* инфекције највише зависи од степена тежине болести [2]. Према препорукама за лечење *COVID-19* инфекције у Републици Србији, код болесника са некомплицованом болешћу (облик 1), уз обавезну изолацију, саветује се примена симптоматске терапије (аналгетици, антипиретици, лекови против кашља и слично), уз употребу суплемената као што су витамин А, алфа липоинска киселина и алфакалцидиол; примена антибиотика не препоручује се код ове групе болесника [150]. Код болесника са умереном до тешком клиничком сликом (облик 3), саветује се обавезна примена кисеоника, преко назалног катетера или маске, као и антибиотика који се користе за лечење ванболничке пнеумоније [150]. У случају прогресије налаза на плућима, код ових болесника је неопходно увођење кортикостероида и тоцилизумаба [150]. Код болесника са облицима 3,4 и 5 *COVID-19* инфекције и тешком пнеумонијом потребно је применити антивирусне лекове, као што су фавипиравир и ремдесивир [150]. Коначно, код болесника са тешком и критички тешком болешћу (облици 4 и 5) неопходно је започети и механичку вентилацију, уз високе дозе кортикостероида и тоцилизумаба [150]. Такође, код свих хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом са ризицима за тромбоемболију неопходно је применити антикоагулантну терапију [150].

Антивирусни лекови суимали значајну улогу у лечењу *COVID-19* инфекције. На основу механизма дејства, антивирусне лекове за лечење *COVID-19* инфекције можемо поделити у неколико подгрупа: инхибитори вирусне полимеразе, инхибитори вирусне протеазе, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе, инхибитори уласка вируса у ћелије домаћина и остали антивирусни лекови [182]. Инхибитори вирусне полимеразе су лекови који делују тако што инхибирају *RNK* полимеразу *SARS-CoV-2* вируса и на тај начин заустављају репликацију вируса. У ову групу лекова спадају ремдесивир и фавипиравир [182].

Ремдесивир је заправо пролек из којег у организму настаје аналог аденозина који инхибира *RNK* полимеразу *SARS-CoV-2* вируса [184]. Индикуван је за примену код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције који захтевају хоспитализацију [184]. Примењује се интравенским путем у дози од 100 mg/24h током 5 дана [184]. Резултати неких студија указују да ремдесивир скраћује време опоравка одраслих хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом и пнеумонијом [185]. Ремдесивир се релативно добро подноси [184]. Најчешћа нежељена дејства овог лека су мучнина и пораст нивоа трансаминаза јетре [184]. Фавипиравир је пролек који се након оралне примене одлично апсорбује (биорасположивост око 94%) и преводи у активну форму (фавипиравир-*RTP*) која инхибира вирусну *RNK* полимеразу [186,187]. Поред *COVID-19* инфекције, фавипиравир је ефикасан и за лечење грипа [186,187]. Фавипиравир има кратко време полуетиминације од свега 2,5-5 сати, због чега се мора примењивати неколико пута дневно [186,187]. Уобичајена почетна доза фавипиравира је 1600 mg/12h првог дана, да би се од другог до петог дана примењивао у дози од 600 mg/12h [150]. Најчешћа нежељена дејства фавипиравира су дијареја и хиперурикемија [186,187]. Фавипиравир је тератоген и ембриотоксичан, па га не треба примењивати у трудноћи [186,187].

Инхибитори вирусне протеазе су такође лекови који могу да имају одређену улогу у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом, будући да ови лекови делују тако што инхибирају протеазу, још један ензим који има важну улогу за репликацију *SARS-CoV-2* вируса [182]. У оквиру ове групе лекова најважнија је комбинација два лека и то нирматрелвира и ритонавира [182]. Комбинација ова два антивирусна лека одобрена је у САД-у за лечење болесника са благом до умереном *COVID-19* инфекцијом који су под повећаним ризиком од прогресије болести [188]. Када је у питању механизам дејства ових лекова, важно је нагласити да ритонавир нема директно антивирусно дејство против *SARS-CoV-2* вируса [188]. Ритонавир је заправо инхибитор ензима *CYP3A*- у јетри на којима се одвија метаболизам нирматрелвира [188]. Инхибицијом ових ензима, ритонавира индиректно стимулише дејство нирматрелвира, који је заправо инхибитор протеазе *SARS-CoV-2* вируса [188].

Комбинација нирмалтрелвир/ритонавир се примењује орално, а препоручена доза код болесника са нормалном бубрежном функцијом је 300 mg нирматрелвира и 100 mg ритонавира два пута дневно током 5 дана [188]. Најчешћа нежељена дејства ове комбинације лекова су дисгеузија и дијареја [188].

Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе такође имају своју улогу у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом [182]. Свакако најважнији представник ове групе лекова је молнупиравир. У питању је пролек, који се после оралне примене најпре метаболише до специфичног нуклеозида под називом *N4*-хидроксицитидин (*NHC*), који се затим дистрибуира у ћелије где се одвија његова фосфорилација до активне форме- *NHC*-трифосфата [189]. *NHC*-трифосфат се затим уграђује у *RNK SARS-CoV-2* вируса, услед чега долази до грешака у виралном геному и инхибиције процеса репликације [189]. Резултати контролисане клиничке студије треће фазе су показали да рано увођење молнупиравира у терапију смањује ризик од хоспитализације или смрти невакцинисаних одраслих болесника са *COVID-19* инфекцијом [190]. Уобичајена доза молнупиравира је 800 mg/12h током 5 дана [189]. Најчешћа нежељена дејства молнупиравира су дијареја, повраћање и вртоглавица [189]. Контраиндикуван је за примену у трудноћи и код особа млађих од 18 година, јер омета развој костију и зглобних хрскавица [189]. Поред молнупиравира, још један лек из ове групе је такође одобрен за лечење болесника са *COVID-19* инфекцијом [182]. У питању је азвудин, лек који је првобитно био одобрен за лечење болесника са синдромом хумане стечене имунодефицијенције, али је од јула 2022. године у Кини одобрен и за лечење *COVID-19* инфекције [182].

Студије су испитивале ефикасност антивирусних лекова као што су амантадин и ефувиртид у лечењу болесника са *COVID-19* инфекције [182]. Амантадин је стари антивирусни лек који је давно одобрен за лечење грипа [191]. Делује након пенетрације вируса у ћелију домаћина, тако што инхибира раздвајање нуклеинске киселине вируса од протеинског дела честице [191]. Ефувиртид је лек који је одобрен за лечење болесника са синдромом хумане стечене имунодефицијенције, који спречава прву фазу репликације вируса- везивање омотача вируса за ћелију домаћина

[192]. Иако су резултати експерименталних студија указали на одређену ефикасност ових лекова у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом, амантадин и енфувиртид нису званично одобрени за ову индикацију и нису постали део протокола за лечење ове вирусне инфекције [182].

Једна од првих идеја у лечењу болесника са умереним и тешким формама *COVID-19* инфекције била је и примена плазме реконвалесцената, односно особа које су недавно преживеле инфекцију узроковану *SARS-CoV-2* вирусом [182]. Плазма оваквих особа садржи висок титар антитела усмерених против специфичних антигена *SARS-CoV-2* вируса [193]. Према водичима за лечење *COVID-19* инфекције у Републици Србији, плазма реконвалесцената била је индикована код болесника са брзим напредовањем болести који су припадали групи са умереном, тешком и критично тешком *COVID-19* инфекцијом (облици 3, 4 и 5) [150]. Препоручена доза плазме износила је 200-500 ml два пута дневно [150]. Ефикасност овог терапијског поступка је контроверзна [182]. Резултати систематског прегледа и мета-анализе која су обухватили 34 појединачне студије су показали да амбулантни болесници са *COVID-19* инфекцијом који су лечени плазмом реконвалесцената имају значајно мању вероватноћу за хоспиталним лечењем у поређењу са болесницима који се не лече овом терапијском мером [193]. Међутим, када су у питању хоспитализовани болесници са *COVID-19* инфекцијом, ефикасност ове терапијске мере није толико изражена, будући да су резултати ове мета-анализе показали да примена плазме реконвалесцената не смањује морталитет нити побољшава значајно друге клиничке исходе у поређењу са стандардним терапијским мерама [193].

Тоцилизумаб је често коришћен у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом. Као што је већ наведено, важан аспект патогенезе *COVID-19* инфекције јесте појаве цитокинске олује коју карактерише прекомерна продукција и активност различитих проинфламаторних цитокина [96,97]. Међу овим цитокинима, једну од најзначајнијих улога има *IL-6* [96,97]. Зато и не чуди што се у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом са значајним успехом може користити и тоцилизумаб, моноклонско антитело усмерено против *IL-6* [182]. Тоцилизумаб је хуманизовано

моноклонско антитело које делује тако што се везује за солубилне и мембранске рецепторе за *IL-6*, чиме спречава интеракцију ових рецептора са својим проинфламаторним агонистом [194]. У питању је моноклонско антитело које се примењује интравенским путем и пре свега користи за лечење резистених облика реуматоидног артритиса [194]. Према водичима за лечење *COVID-19* инфекције, тоцилизумаб треба користити код хоспитализованих болесника са умереним до тешким формама ове вирусне инфекције [150]. Резултати систематског прегледа и мета-анализе који су обухватили 9 рандомизованих контролисаних клиничких студија и 9 кохортних студија су показали да тоцилизумаб значајно смањује морталитет, потребе за механичком вентилацијом и дужину хоспитализације код болесника са умереним до тешким формама *COVID-19* инфекције [195]. Као најзначајније нежељено дејство које прати примену тоцилизумаба у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом издваја се појава неутропеније [195].

Гликокортикоиди су такође значајно коришћени у лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом. Гликокортикоиди су лекови са великим бројем различитих индикација у савременој медицини [196]. Познати су по свом мултиплом фармаколошком ефекту, који укључује антиинфламаторно, антиедематозно, имуносупресивно, антинеопластично дејство и разне друге ефекте [196]. Антиинфламаторно дејство гликокортикоида је разлог што су ови лекови готово од самог почетка пандемије *COVID-19* почели да се користе за лечење хоспитализованих болесника са тешким формама ове вирусне инфекције [2,182]. Скоро сви званични водичи за лечење *COVID-19* инфекције препоручују употребу гликокортикоида код хоспитализованих болесника са овом вирусном инфекцијом [182]. Међутим, у доступној научној литератури постоји доста контроверзи по питању потенцијалне ефикасности ових лекова, нарочито у погледу смањења морталитета болесника са *COVID-19* инфекцијом [182]. Поред опозитних резултата појединачних опсервационих и интервентних клиничких студија, посебно збуњујуће делују резултати појединих мета-анализа, које су проучавале ефикасност и безбедност употребе гликокортикоида код хоспитализованих болесника са *COVID-19*

инфекцијом, а који су такође супротстављени. Тако су *Thakur* и сарадници у својој мета-анализи која је обухватила 21 појединачну студију и 9922 болесника са *COVID-19* инфекцијом показали да је употреба гликокортикоида код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом спасоносна будући да је употреба ових лекова праћена значајним смањењем стопе морталитета [197]. С друге стране, резултати мета-анализе коју су спровели *Ebrahimi Chaharom* и сарадници и која је обухватила укупно 18190 хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом су показали да системска примена гликокортикоида не доводи до значајног смањења морталитета, дужине хоспитализације, потребе за механичком вентилацијом нити лечењем у јединицама интензивне неге [198].

Оксигенотерапија и механичка вентилација су биле значајне у потпори лечењу болесника са *COVID-19* инфекцијом. Респираторна инсуфицијенција је једна од главних карактеристика тешких форми *COVID-19* инфекције, због чега ови болесници захтевају суплементацију кисеоником, а понекад и механичку вентилацију [199]. Упркос неким иницијалним претпоставкама, показало се да се *ARDS* који се јавља код болесника са *COVID-19* инфекцијом суштински не разликује значајно од *ARDS*-а који се развија код других група болесника [199]. На самом почетку пандемије *COVID-19*, када је глобално постојао недостатак респиратора, више су примењиване технике неинвазивне вентилације [200]. Ипак, према званичним водичима за лечење *COVID-19* инфекције, код критично оболелих болесника са *COVID-19* инфекцијом и *ARDS*-ом потребно је применити механичку вентилацију [150]. Механичка вентилација је ефикасан терапијски поступак који може спасити живот критично оболелим болесницима са *COVID-19* инфекцијом [201]. Ипак, важно је нагласити да ова инвазивна терапијска процедура може бити праћена појавом пулмонарних и екстрапулмонарних компликација [202]. Најважније пулмонарне компликације *COVID-19* инфекције су пнеумонија, пулмонарни едем плућа и различити облици оштећења трахеје [202]. Сем тога, механичка вентилација може да буде праћена појавом различитих неуролошких, нефролошких, окуларних и оралних компликација [202].

1.8. Вакцинација против *COVID-19* инфекције

На самом почетку пандемије отпочео је убрзани развој различитих типова вакцина против *SARS-CoV-2* вируса [203]. Различите фармацеутске компаније примењивале су различите технолошке приступе у изради вакцина, што је резултовало производњом већег броја вакцина против *SARS-CoV-2* вируса широм света [203]. Генерално, може се рећи да разликујемо три групе вакцина против *SARS-CoV-2* вируса у односу на поступке њихове производње [203]:

- 1) Вакцине које садрже цео патоген, који може бити мртав или ослабљен (атенуисан), као и векторске вакцине. Векторске вакцине садрже безбедне (најчешће аденовирусе) као векторе који испоручују делове *SARS-CoV-2* вируса у ћелије домаћина.
- 2) Вакцине које садрже специфичне делове или подјединице *SARS-CoV-2* вируса
- 3) Вакцине на бази нуклеинских киселина, односно *mRNA* вакцине, које убризгавају *mRNA* која кодира синтезу *spike* протеина *SARS-CoV-2* вируса у ћелије домаћина [203].

Због ургентности које је ситуација са пандемијом налагала, вакцине против *COVID-19* инфекције су од стране регулаторних тела (*Food and Drug Administration* у САД-у, *European Medicines Agency* у државама чланицама Европске Уније, Агенција за лекове и медицинска средства у Републици Србији, итд.) биле одобраване по тзв. хитном поступку [204]. Када су у питању инактивисане вакцине, најпознатије су тзв. кинеске вакцине, *SinoPharm* и *Sinovac*, које су називе добиле на основу фармацеутских компанија које су из производиле [205]. Широко заступљене и коришћене аденовирусне, векторске вакцине су *AstraZeneca*, чији произвођач јесте фармацеутска компанија из Велике Британије, и *Sputnik V* вакцина, која је развијена у Русији [203,205]. Коначно, када су у питању *mRNA* вакцине, нарочито коришћене вакцине произвеле су америчке фармацеутске компаније *Pfizer-BioNTech* и *Moderna* [203,205].

Све одобрене вакцине су се показале ефикасне у превенцији развоја тешких облика *COVID-19* инфекције, хоспитализације и смртог исхода [203,206]. Резултати клиничких испитивања су показали да су *Sputnik V*, *Pfizer-BioNTech* и *Moderna* вакцине ефикасније у поређењу на *AstraZeneca* вакцину у превенцији појаве умерених и тешких форми *COVID-19* инфекције [207]. Такође, инактивисане вакцине нуде нижи степен заштите од *COVID-19* инфекције у поређењу са *mRNA* вакцинама [206]. Највећа забринутост у погледу ефикасности вакцина против *SARS-CoV-2* вируса огледа се у чињеници да је ефикасност ових вакцина почела значајно да се смањује са развојем нових варијанти вируса, пре свега омикрон варијанте [205].

Најчешћа забележена нежељена дејства вакцина против *COVID-19* инфекције током клиничких испитивања биле су локалне реакције као што су бол, црвенило и инфламација на месту примене [208]. Најчешћа забележена системска нежељена дејства ових вакцина током клиничких испитивања била су умор, главобоља, грозница, мијалгија и артралгија [209]. Ипак, касније је примећено да неки типови вакцина против *COVID-19* инфекције могу да изазову појаву неких озбиљних нежељених дејстава [203]. Тако је примећено да *mRNA* вакцине могу да изазову миокардитис и перикардитис, нарочито након друге дозе и то првенствено код млађих мушкараца [210]. Нарочито озбиљна нежељена дејства примећена су код особа које су примале векторску *AstraZeneca* вакцину [203]. Наиме, примећено је да ова вакцина повезана са повећаним ризиком од појаве артеријских тромбоза и тромбоза спланхничне вене праћених тромбоцитопенијом [203,211]. У мају 2024. године произвођач је објавио да повлачи ову вакцину са тржишта при чему је као разлог наведено да је у питању “комерцијална одлука” [212].

2. Циљеви

Општи циљ овог истраживања био је да се испита предиктивни значај проинфламаторног и антиинфламаторног цитокинског профила на тежину клиничке слике и коагулациони статус болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица.

Посебни циљеви овог истраживања били су:

1. Испитати социо-демографске и клиничке карактеристике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица на пријему и на отпусту из болнице
2. Испитати продукцију проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина *IL-2*, *4*, *5*, *6*, *9*, *10*, *13*, *17A*, *17F*, *21*, *22*, *IFN- γ* и *TNF- α* у серуму болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица на пријему и на отпусту из болнице
3. Испитати промене у коагулационом статусу код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица на пријему и на отпусту из болнице
4. Утврдити предиктивни значај цитокинског профила на тежину клиничке слике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица
5. Утврдити предиктивни значај цитокинског профила на коагулациони статус болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митровица
6. Утврдити промене у цитокинском профилу и коагулационом статусу на пријему и на отпусту статусу код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Клиничко болничком центру Косовска Митров стратификованим према тежини клиничке слике *COVID-19* инфекције.

3. Материјал и метод

3.1. Тип студије, место и период истраживања

Наше истраживање је део великог примарног истраживања које је дизајнирано по типу панел студије која представља комбинацију кохортне и студије пресека, а које је спроведено у Клиничко болничком центру Косовска Митровица током другог таласа оболевања од *COVID-19* у периоду од јула до септембра 2020 године. За извођење наведеног истраживања добијена је дозвола Етичког комитета установе у којој се истраживање спроводило (Дозвола за спровођење студије Клиничко болничког центра Косовска Митровица) као и Етичког комитета Медицинског факултета Унверзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици (Етичка дозвола број 10-1257, заведена под датумом 23.07.2020. године).

3.2. Субјекти истраживања

У великом иницијалним истраживању током којег су прикупљани подаци и узорци крви за потребе будућих анализа, а које је спроведено од јула до септембра 2020. године, прва студија пресека је спроведена на почетку истраживања, на дан хоспитализације и обухватала је пацијенте који су хоспитализовани са дијагнозом *COVID-19* потврђеном техником, односно тестом, ланчане полимеризације (енгл. *polymerase chain reaction, PCR*). Пацијенти су потом били праћени током процеса лечења, и друга студија пресека је била спроведена при отпусту пацијената из болнице.

Истраживањем су били обухваћени пацијенти са дијагнозом *COVID-19* потврђеном техником ланчане полимеризације, оба пола, старији од 18 година.

Од свих испитаника, након информисања о циљу и начину спровођења студије, била је затражена писмена сагласност за учествовање у студији и коришћење њиховог узорка крви за потребе истраживања (Образац у прилогу 1).

3.3. Инструменти истраживања

У примарном великом истраживању током прве студије пресека, која се спроводила одмах при хоспитализацији пацијената, од болесника су прикупљани социо-демографски и епидемиолошки подаци употребом посебно конструисаних упитника, као и подаци о њиховим ставовима према различитим аспектима COVID-19 пандемије и подаци о доживљеном стресу и присутним симптомима анксиозности и депресије употребом ДАСС скале. Такође, од болесника је прикупљана и крв оболелих за потребе анализирања одређених лабораторијских и биохемијских параметара као и за потребе анализе цитокинског профила. У другој студији пресека, која се спроводила на дан отпуста пацијената из болнице, од болесника је прикупљана поново крв за анализирања одређених лабораторијских и биохемијских параметара као и за потребе анализе цитокинског профила.

Крв за потребе истраживања била је узимана од пацијената на пријему и отпусту из болнице. Узорци пуне крви, серума и плазме узети на пријему и отпусту пацијената су коришћени за добијање основних лабораторијских и биохемијских анализа, а остаци узорака крви су потом били замрзавани на температури од -20°C ради допунских биохемијских и имунолошких испитивања. Обрада пуне крви, одвајање серума и плазме и њихово чување је било обављено у лабораторији Здравственог центра у Косовској Митровици уз поштовање свих принципа добре лабораторијске праксе. Анализе за потребе истраживања добијене су у лабораторији у Клиничко болничком центру у Косовској Митровици, док је остатак замрзнуте крви пренет у Центар за биомедицинске науке, лабораторију за имунологију и биологију ћелије на Медицинском факултету у Фочи, Републике Српске ради анализе цитокинског профила.

Наиме, од пацијената су се на пријему и при отпусту узимале три епрувете крви од по 3ml, које су уз упут испуњен од стране истраживача, на којем је уписана назнака “СТУДИЈА” ради адекватног одвајања узорака, биле слате у лабораторију Клиничко болничког центра у Косовској Митровици на обраду и замрзавање. На свакој епрувети је било написано име и презиме пацијента, као и идентификациони

број који је садржао првих 7 бројева јединственог матичног броја пацијента. Пацијентима крв није била узимана искључиво за потребе извођења студије, већ је крв узимана у оквиру редовне процедуре *COVID* протокола, а анализе и додатне анализе су рађене или се планирају радити из остатака крви који су заостали након редовних лабораторијских анализа, а које су потом замрзнути.

У прву епрувету са *EDTA* антикоагулансом се узимала пуна крв из које се одређивала комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом, а остатак узорка је замрзнут.

У другу епрувету, са или без прокоагуланса се издвајао и серум. Узорци серума су се припремали на следећи начин: крв се остављала да стоји најмање 30 минута, након чега је центрифугирана током 10 минута брзином од 2500 обртаја у минути (енгл. *rounds per minut, rpm*). У узорцима испитаника су се анализирали следећи биохемијски параметри: глукоза, уреа, креатинин, холестерол, албумини, триглицериди, *HDL, LDL, AST, ALT, GGT*, гвожђе, *Na, K, Cl, CRP*. Остатак серума био је одложен на -20°C ради даље планиране анализе имунолошких параметара: *IL-2, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 17A, 17F, 21, 22, IFN-γ* и *TNF-α*.

Трећа епрувета се користила за припремање узорака плазме на следећи начин. Користио се 3,2% *Na*-цитрат као антикоагуланс. Узорак пуне крви се центрифугирао током 15 минута, брзином од 3000 *rpm*, у периоду до 30 минута након узимања пуне крви. У узорцима плазме су се радили следећи параметри: протромбинско време (PT), активирано парцијално тромбoplastинско време (*APTT*), фибриноген, *D*-димер. Плазма се потом аликвотирала и замрзнута је на температури од -20°C. (Лабораторијски протокол у прилогу).

Транспорт узорака до Центра за биомедицинске науке, лабораторију за имунологију и биологију ћелије на Медицинском факултету у Фочи, Република Српска ради анализе цитокинског профила је вршен уз пратећу документацију Етичког одбора и копије пристанака на учешће у студију добијених од самих болесника. Узорци су транспортовани у транспортном замрзивачу који леди до -30°C.

Од социо-демографских и епидемиолошких података у анализу су укључени: пол (мушки/женски), узраст, индекс телесне масе- ИТМ, промена у ИТМ током 6 месеци (пад ИТМ/исти ИТМ/пораст ИТМ), статус везе (сам/у вези, браку), ниво образовања (< 8 година/8-12 година/> 12 година), запослење (незапослен/запослен/пензионер), пушачки статус (непушач, бивши пушач, пушач), пушачки стаж у годинама, број цигарета дневно, конзумирање алкохола (никада/месечно и ређе/недељно), време одласка на спавање, дужина спавања током ноћи у сатима, дужина сна током у односу на пре *COVID-19* (мање сна/без промене/више сна), квалитет сна пре *COVID-19* (лош до веома лош/просечан/добар до веома добар), квалитет сна током *COVID-19* (лош до веома лош/просечан/добар до веома добар), употреба суплемената за јачање имунитета (не/да), дужина употребе суплемената у данима пре инфекције *COVID-19*, близак контакт са потврђеним случајем *COVID-19* (не/не знам/да), посета *COVID-19* установи пре инфекције (не/да), члан породице имао *COVID-19* (не/да).

Од клиничких параметра укључени су: број присутних симптома *COVID-19* по болеснику (без симптома/један/два/три/четири/пет и више), дужина трајања симптома пре хоспитализације, број хроничних болести по болеснику (без хроничних болести/једна/две/три и више), терапија кисеоником (не/да), трајање терапије кисеоником у данима, количина примењеног кисеоника у литрима, терапија кисеоником високог протока (не/да), примена респиратор (не/да), дужина хоспитализације у данима, тежина клиничке слике (лака до умерена/тешка до веома тешка), исход (опорављен/транспорт у другу установу/отпуст на лични захтев/смртни исход), РТГ налаз на пријему (без обољења/билатерална пнеумонија/пнеумонија десног плућног крила/пнеумонија левог плућног крила), промена у РТГ на отпусту (без обољења или регресија/стационарни налаз/прогресија), захваћена плућна поља (без обољења/горње/доње/средње/горње и средње/доње и средње/сва плућна поља), аускултаторни налаз на плућима (нормалан налаз/пукоти обострано/пукоти једнострано/ослабљен дисајни звук/пооштрени дисајни звук), ЕКГ (синусни ритам/аритмија/тахикардија/асистолија), употреба лекова (симптоматска

терапија/антикоагуланси/кортикостероиди/хлорокин/фавипиравир/цефтриаксон/лев офлоксацин/ванкомицин/меропенем/метронидазол/тоцилизумаб).

Од података о клиничким и лабораторијским параметрима су коришћени: комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом, глукоза, уреа, креатинин, холестерол, албумини, триглицериди, *HDL*, *LDL*, *AST*, *ALT*, *GGT*, *Fe*, *Na*, *K*, *Ca*, алкална резерва, *Cl*, *CRP*, *D*-димер, *INR*, *aPTT*, фибриноген, седиментација.

За утврђивање имунолошких параметара анализиране су концентрације цитокина из серуму пацијената измерене у Центару за биомедицинске науке, лабораторији за имунологију и биологију ћелије на Медицинском факултету у Фочи, Република Српска. Одређени су нивои продукције про-инфламаторних и антиинфламаторних цитокина *IL-2*, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 17A, 17F, 21, 22, *IFN-γ* и *TNF-α* кориштењем флуоресцентних куглица обиљежених анти-citoкинским антителима (*Biolegend*, *San Diego*, *CA*, *SAD*) на проточном цитофлуориметру (*Attune Acoustic Focusing Cytometer*, *Applied Biosystems*, *Thermo Fisher*, *SAD*).

За потребе овог истраживања, главна исходна варијабла, тежина клиничке слике, је добијена тако што су се оболели од *COVID-19* поделити у групе према тежини клиничке слике, и то према следећим критеријумима:

1. Облик 1 (некомпликована болест): асимптоматска или врло блага клиничка слика (болесници без коморбидитета и са благим обликом инфекције-хоспитализовани болесници са $pO_2 > 94\%$ и без рендгенографских знакова пнеумоније)
2. Облик 2 (средње тешка болест): блага клиничка слика (болесници без коморбидитета и са благим обликом инфекције-хоспитализовани болесници са $pO_2 > 94\%$ и са рендгенографским знацима пнеумоније са или без знакова хипоксије при пријему)
3. Облик 3 (умерено тешка болест): умерено тешка клиничка слика (тешка хипоксија са потребом за оксигену терапију ($SpO_2 < 90\%$), фебрилност, мултипле опацификације на рендгенографском снимку плућа и/или специфичне промене на плућима виђене на *CT*-у)

4. Облици 4 и 5 (критично оболели пацијенти): тешка клиничка слика/веома тешка клиничка слика (почетак или развој *ARDS*-а, цитокинска олуја- погоршање општег стања уз пораст концентрација *IL-6*, *D*-димера, фибриногена и *CRP*-а).

3.4. Статистичка обрада података

Подаци су анализирани у корисничком пакету *SPSS Windows*, верзије 19. Подаци су били обрађивани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле су коришћене средња вредност и стандардна девијација, док је за категоријске варијабле коришћена учесталост (проценти). Ниво статистичке значајности био је постављен на $p < 0,05$. За испитивање разлика континуираних и категоријских варијабли коришћени су *Kruskal Wallis - $KW\chi^2$* тест и *Mann Whitney - U* тест. Корелација између варијабли је тестирана употребом *Spearman*-овог коефицијента корелације. Логистичком и линеарном регресионом анализом је испитивана предиктивна моћ варијабли које су показале статистичку значајност у униваријантној анализи на исходне варијабле од интереса (тежина клиничке слике и коагулациони профил).

4. Резултати

4.1. Социо-демографске карактеристике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Нашом студијом обухваћено је 113 болесника који су се током 2020. године лечили у Здравственом центру Косовска Митровица са дијагнозом *COVID-19*. Социо-демографске карактеристике оболелих приказане су у Табели 1.

Просечна старост оболелих била је $58,15 \pm 13,50$ година (средња вредност $\pm$ стандардна девијација (СД)). Особе мушког пола чиниле су већину 79 (69,9%) оболелих, приближно две трећине оболелих 67 (59,3%) имали су завршену средњу школу, око половине 59 (52,2%) је било у радном односу, док је 66 (58,4%) оболелих било у браку или у емотивној вези.

Табела 1. Социо-демографске карактеристике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле	Број (%)
Старост*	$58,15 \pm 13,50$
Пол	
Мушки	79 (69,9)
Женски	34 (30,1)
ИТМ*	$28,06 \pm 4,25$
Промена у ИТМ током 6 месеци*	
Пад ИТМ	48 (42,5)
Исти ИТМ	49 (43,4)
Пораст ИТМ	16 (14,2)
Статус везе	
Сам/а	47 (41,6)
У вези/браку	66 (58,4)
Ниво образовања	
< 8 година	16 (14,2)
8-12 година	67 (59,3)
> 12 година	30 (26,5)
Запослење	
Незапослен	15 (13,3)
Запослен	59 (52,2)
Пензионер	39 (34,5)

* Средња вредност $\pm$ СД (стандардна девијација), ИТМ-индекс телесне масе

Већина 82 (72,6%) наших испитаника је изјавила да су непушачи, док је само једна трећина 35 (31,0%) оболелих пријавила да не конзумира алкохол.

Када је у питању утицај пандемије на свакодневне активности оболелих, већина испитаника је изјавила да им се квалитет сна смањило, наиме у време пандемије испитаници су изјавили да одлазе на спавање у просеку у $22,42 \pm 0,92$ сата, да у просеку спавају $7,41 \pm 1,92$ сата, док је 49 (43,4%) изјавило да им се број сати проведених у сну смањило током у односу на период пре *COVID-19*. У односу на 60 (53,1%) оболелих који су квалитет сна пре *COVID-19* означили као добар или веома добар, само 41 (36,3%) оболео је квалитет свог сна означио као добар или веома добар током *COVID-19* пандемије. Исто тако, у време истраживања на основу пријаве наших испитаника просечни ИТМ код оболелих је износио $28,06 \pm 4,25$, 48 (42,5%) оболелих је изјавило да им се ИТМ смањило током пандемије, а 16 (14,2%) је пријавило пораст у ИТМ. Већински, 74 (65,5%) оболелих је пријавило да није користило суплементе за јачање имунитета у данима пре инфекције *COVID-19*, а међу онима који су користили суплементе дужина употребе суплемената у данима пре заражавања *COVID-19* је износила $15,37 \pm 10,77$.

Табела 2. Пушачки статус, конзумирање алкохола, спавање, употреба суплемената и ризични контакти болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле	Број (%)
Пушачки статус	
Непушач	82 (72,6)
Бивши пушач	23 (20,4)
Пушач	8 (7,1)
Пушачки стаж у годинама*	20,67±11,91
Број цигарета дневно*	22,20±12,51
Конзумирање алкохола	
Никада	35 (31,0)
Месечно и ређе	57 (50,4)
Недељно	21 (18,6)
Време одласка на спавање*	22,42±0,92
Дужина спавања током ноћи у сатима*	7,41±1,92
Дужина сна током у односу на пре <i>COVID-19</i>	
Мање сна	49 (43,4)
Без промене	34 (30,1)
Више сна	30 (26,2)
Квалитет сна пре <i>COVID-19</i>	
Лош/веома лош	9 (8,0)
Просечан	44 (38,9)
Добар/веома добар	60 (53,1)
Квалитет сна током <i>COVID-19</i>	
Лош/веома лош	22 (19,5)
Просечан	50 (44,2)
Добар/веома добар	41 (36,3)
Употреба суплемената за јачање имунитета	
Не	74 (65,5)
Да	39 (34,5)
Дужина употребе суплемената у данима пре инфекције <i>COVID-19</i>*	15,37±10,77
Близак контакт са потврђеним случајем <i>COVID-19</i>	
Не	53 (46,9)
Не знам	43 (38,1)
Да	17 (15,0)
Посета <i>COVID-19</i> установи пре инфекције	
Не	87 (77,0)
Да	26 (23,0)
Члан породице имао <i>COVID-19</i>	
Не	100 (88,5)
Да	13 (11,5)

* Средња вредност± СД (стандардна девијација), ИТМ-индекс телесне масе

4.2. Клиничке карактеристике и лабораторијски параметри код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

У Табели 3 приказане су клиничке карактеристике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица. Истраживање је обухватило 26 (23,0%) асимптоматских болесника, 10 (8,8%) болесника имало је један симптом, 15 (13,3%) два симптома, 17(15,0%) имало је три симптома, 14 (12,4%) четири симптома, док је 31 (27,4%) болесник имао пет и више симптома *COVID-19* инфекције.

Просечна дужина трајања симптома пре хоспитализације износила је $6,81 \pm 6,60$ дана. Према подацима из личне анамнезе једну хроничну болест имало је 30 (26,5%) болесника, две 26 (23,0%), а три и више хроничних болести имало је 10 (8,8%) болесника.

Терапију кисеоником примало је 45 (39,8%) болесника, са просечном дужином трајања од $8,53 \pm 4,99$ дана са протоком од просечних $14,96 \pm 14,32$ литара кисеоника. Терапију кисеоником високог протока примало је 5 (4,4%) болесника, док је 6 (5,3%) било на механичкој вентилацији.

Болесници су били хоспитализовани у просеку $10,75 \pm 4,70$ дана. Лаку и умерену клиничку слику имала су 72 (63,7%) болесника, док је тешку и веома тешку клиничку слику имао 41 (36,3%) болесник. Већина болесника 103 (91,1%) се опоравила након хоспитализације, 7 (6,2%) је било са смртним исходом, 2 (1,8%) је транспортовано у другу установу, док је 1 (0,9%) болесник отпуштено на лични захтев.

На пријему је билатералну пнеумонију имао 91 (80,5%) болесник, пнеумонију десног плућног крила имало је 12 (10,6%) болесника, док је пнеумонију левог плућног крила имало 7 (10,6%) болесника. На отпусту 83 (75,2%) болесника су имала регресију РТГ промена на плућима, 23 (20,4%) имало је стационарни налаз, док је у прогресији било њих 5 (4,4%) (Табела 3).

Табела 3. Клиничке карактеристике болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле	Број (%)
Број присутних симптома <i>COVID-19</i> по болеснику	
Без симптома	26 (23,0)
Један	10 (8,8)
Два	15 (13,3)
Три	17 (15,0)
Четири	14 (12,4)
Пет и више	31 (27,4)
Дужина трајања симптома пре хоспитализације*	6,81±6,60
Број хроничних болести по болеснику	
Без хроничних болести	47 (41,6)
Једна	30 (26,5)
Две	26 (23,0)
Три и више	10 (8,8)
Терапија кисеоником	
Не	68 (60,2)
Да	45 (39,8)
Терапија кисеоником, број дана*	8,53±4,99
Терапија кисеоником, број литара*	14,96±14,32
Терапија кисеоником високог протока	
Не	108 (95,6)
Да	5 (4,4)
Респиратор	
Не	107 (94,7)
Да	6 (5,3)
Дужина хоспитализације, број дана*	10,75±4,70
Тежина клиничке слике	
Лака/умерена	72 (63,7)
Тешка/веома тешка	41 (36,3)
Исход <i>COVID-19</i> инфекције	
Опорављен	103 (91,2)
Смртни исход	7 (6,2)
Транспорт у другу установу	2 (1,8)
Отпуст на лични захтев	1 (0,9)
РТГ налаз на пријему	
Без обољења	3 (2,7)
Билатерална пнеумонија	91 (80,5)
Пнеумонија десног плућног крила	12 (10,6)
Пнеумонија левог плућног крила	7 (6,2)
Промена у РТГ на отпусту	
Без обољења/регресија	85 (75,2)
Стационарни налаз	23 (20,4)
Прогресија	5 (4,4)

* Средња вредност± СД (стандардна девијација)

Табела 4 приказује разлике у РТГ налазу на плућима у односу на захваћена плућна поља, аускултаторни налаз на плућима и ЕК на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица. Значајно већи број болесника ($p=0,001$) је на пријему у односу на отпуст имао захваћена горња (5,3% у односу на 3,5%), доња (46% у односу на 31%), доња и средња плућна поља (25,7% у односу на 18,6%) *COVID-19* инфекцијом. Патолошки аускултаторни налаз на плућима у виду обостраних пукота био је значајно ($p=0,001$) чешћи на пријему у односу на отпуст (50,4% у односу на 46,9%), исто као и једностарни пукоти (11,5% у односу на 5,3%) и ослабљен дисајни звук (17,7% у односу на 0,0%). Асистолија је била чешћа код болесника на отпусту у односу на пријем (4,4% у односу на 0,0%), тачније код пацијената који су преминули је била евидентна, као и тахикардија (1,8% у односу на 0,9%) ($p=0,011$) (Табела 4).

Табела 4. Разлике у РТГ налазу на плућима, аускултаторном налазу на плућима и ЕКГ-у на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Клинички параметри	Пријем	Отпуст	<i>p</i>
	Број (%)	Број (%)	
Захваћена плућна поља (РТГ снимак)			
Без обољења	5 (4,4)	37 (32,7)	0,001
Горње	6 (5,3)	4 (3,5)	
Доње	52 (46,0)	35 (31,0)	
Средње	4 (3,5)	2 (1,8)	
Горње и средње	1 (0,9)	0 (0,0)	
Доње и средње	29 (25,7)	21 (18,6)	
Сва плућна поља	16 (14,2)	13 (11,5)	
Аускултаторни налаз на плућима			
Нормалан налаз	16 (14,2)	52 (46,0)	0,001
Пукоти обострано	57 (50,4)	53 (46,9)	
Пукоти једнострано	13 (11,5)	6 (5,3)	
Ослабљен дисајни звук	20 (17,7)	0 (0,0)	
Пооштрен дисајни звук	7 (6,2)	2 (1,8)	
ЕКГ			
Синусни ритам	107 (94,7)	101 (89,4)	0,011
Аритмија	5 (4,4)	5 (4,4)	
Тахикардија	1 (0,9)	2 (1,8)	
Асистолија	0 (0,0)	5 (4,4)	

Подобљане вредности означавају статистички значајност (Вилкоксонов тест)

Симптоматска терапија је коришћена код свих болесника 113 (100,0%), антикоагуланси су коришћени код 110 (97,3%) болесника, кортикостероидни лекови код 74 (65,5%), хлорокин код 85 (75,2%), фавипиравир код 48 (42,5%), цефтриаксон код 104 (92,0%), левофлоксацин код 28 (24,8%), ванкомицин код 14 (12,4%), меропенем код 25 (22,1%), метронидазол код 24 (21,2%) и тоцилизумаб код 7 (6,2%) болесника (Табела 5).

Табела 5. Терапија примењена код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Употреба лекова	Број (%)
Симптоматска терапија	113 (100%)
Антикоагуланси	110 (97,3%)
Кортоикостероиди	74 (65,5%)
Хлорокин	85 (75,2%)
Фавипиравир	48 (42,5%)
Цефтриаксон	104 (92,0%)
Левофлоксацин	28 (24,8%)
Ванкомицин	14 (12,4%)
Меропенем	25 (22,1%)
Метронидазол	24 (21,2%)
Тоцилизумаб	7 (6,2%)

Разлика у лабораторијским параметрима на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица приказана је у Табели 6.

Пацијенти су на пријему у односу на отпуст имали значајно веће просечне вредности *C*-реактивног протеина ($70,18 \pm 73,71$ mg/L у односу на $12,89 \pm 30,76$ mg/L; $p=0,001$), седиментације еритроцита ($50,31 \pm 30,11$ mm/час у односу на $28,47 \pm 18,34$ mm/час; $p=0,001$), хемоглобина ($136,10 \pm 14,46$ g/L у односу на $133,13 \pm 16,75$ g/L; $p=0,020$), албумина ($38,24 \pm 4,99$ g/L у односу на $36,80 \pm 5,63$ g/L; $p=0,001$), протеина ($76,14 \pm 6,26$ g/L у односу на $65,35 \pm 6,69$ g/L; $p=0,010$), директног билирубина ($2,96 \pm 1,85$ μ mol/L у односу на $2,27 \pm 1,04$ μ mol/L; $p=0,001$), тоталног билирубина ($11,50 \pm 5,90$ μ mol/L у односу на $11,04 \pm 12,98$ μ mol/L, $p=0,018$), *LDH* ($582,34 \pm 239,40$

U/L у односу на $440,84 \pm 187,60$ U/L; $p=0,001$), *СК* ($183,11 \pm 195,19$ U/L у односу на $94,02 \pm 171,35$ U/L; $p=0,001$) и креатинина ($91,92 \pm 27,75$ mmol/L у односу на $85,81 \pm 54,76$ mmol/L; $p=0,001$). Пацијенти су на отпусту у односу на пријем имали значајно веће просечне вредности леукоцита ($9,45 \pm 10,43 \times 10^9$ /L у односу на $7,57 \pm 5,55 \times 10^9$ /L; $p=0,001$), лимфоцита ($24,42 \pm 10,65\%$ у односу на $20,71 \pm 10,09\%$; $p=0,008$), еозинофила ($0,93 \pm 1,12\%$ у односу на $0,59 \pm 0,69\%$; $p=0,019$), базофила ($0,35 \pm 0,23\%$ у односу на $0,32 \pm 0,74\%$; $p=0,016$), амилазе ($84,71 \pm 40,97$ U/L у односу на $83,70 \pm 88,98$ U/L; $p=0,002$), холестерола ($4,82 \pm 1,29$ mmol/L у односу на $4,05 \pm 1,03$ mmol/L; $p=0,001$), триглицерида ($2,64 \pm 1,95$ mmol/L у односу на $1,60 \pm 0,90$ mmol/L; $p=0,001$), ALT ($82,91 \pm 86,30$ U/L у односу на $48,69 \pm 50,51$ U/L; $p=0,001$), *Na* ($140,12 \pm 3,69$ mmol/L у односу на $137,84 \pm 3,53$ mmol/L; $p=0,001$) и *Fe* ($14,92 \pm 1,09$ μ mol/L у односу на $11,28 \pm 7,69$ μ mol/L; $p=0,041$).

Разлике у просечним вредностима моноцита, неутрофила, еритроцита, алкалне фосфатазе, *LDL*, *HDL*, *AST*, *GGT*, урее, глукозе у крви, *K* и *Ca* на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом нису уочене (Табела 6).

Табела 6. Разлика у лабораторијским параметрима на пријему и отпуста код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Лабораторијски параметри (референтне вредности)	Пријем	Отпуст	<i>p</i>
	Средња вредност± СД	Средња вредност± СД	
С-реактивни протеин (<5 mg/L)	70,18±73,71	12,89±30,76	0,001
Седиментација (mm/час)	50,31±30,11	28,47±18,34	0,001
Леукоцити (3,71-10,67 x 10 ⁹ /L)	7,57±5,55	9,45±10,43	0,001
Лимфоцити (18,94-46,71%)	20,71±10,09	24,42±10,65	0,008
Моноцити (2,00-12,00%)	9,33±3,82	8,51±3,65	0,264
Неутрофили (40,62-71,65%)	69,21±11,87	66,15±11,81	0,120
Еозинофили (0,74-7,00%)	0,59±0,69	0,93±1,12	0,019
Базофили (0,01-2,00%)	0,32±0,74	0,35±0,23	0,016
Еритроцити (3,87-5,68 x 10 ¹² /L)	4,44±0,48	4,35±0,55	0,073
Хемоглобин (120-175 g/L)	136,10±14,46	133,13±16,75	0,020
Хематокрит (0,35-0,50 L/L)	0,40±0,04	0,60±2,13	0,430
Феритин (30-400 µg/L)	648,42±403,17	759,81±618,28	0,650
Албумини (41-51 g/L)	38,24±4,99	36,80±5,63	0,001
Протеини (61-88 g/L)	76,14±6,26	65,35±6,69	0,010
Алкална фосфатаза (30-120 U/L)	67,07±28,43	69,22±24,03	0,067
Амилаза (23-91 U/L)	83,70±88,98	84,71±40,97	0,002
Директни билирубин (<3,4 µmol/L)	2,96±1,85	2,27±1,04	0,001
Тотални билирубин (<21 µmol/L)	11,50±5,90	11,04±12,98	0,018
Холестерол (< 5,2 mmol/L)	4,05±1,03	4,82±1,29	0,001

<i>LDL</i> ($< 3,4$ mmol/L)	2,76 $\pm$ 0,89	3,42 $\pm$ 4,89	0,655
<i>HDL</i> ($\geq 1,55$ mmol/L)	0,90 $\pm$ 0,31	1,05 $\pm$ 0,36	0,054
Триглицериди ($< 1,70$ mmol/L)	1,60 $\pm$ 0,90	2,64 $\pm$ 1,95	0,001
<i>AST</i> (35-50 U/L)	47,44 $\pm$ 35,26	42,38 $\pm$ 29,87	0,131
<i>ALT</i> (35-50 U/L)	48,69 $\pm$ 50,51	82,91 $\pm$ 86,30	0,001
<i>GGT</i> (38-55 U/L)	60,67 $\pm$ 55,73	70,34 $\pm$ 70,32	0,509
<i>LDH</i> (208-378 U/L)	582,34 $\pm$ 239,40	440,84 $\pm$ 187,60	0,001
<i>CK</i> (30-300 U/L)	183,11 $\pm$ 195,19	94,02 $\pm$ 171,35	0,001
Уреа (2,8-7,2 mmol/L)	6,34 $\pm$ 3,11	6,24 $\pm$ 4,68	0,301
Креатинине (58-110 mmol/L)	91,92 $\pm$ 27,75	85,81 $\pm$ 54,76	0,001
Глукоза у крви (4.1-6.1 mmol/L)	7,51 $\pm$ 3,38	7,11 $\pm$ 3,81	0,105
<i>K</i> (4,5-5,4 mmol/L)	4,15 $\pm$ 0,46	4,18 $\pm$ 0,48	0,602
<i>Na</i> (135-147 mmol/L)	137,84 $\pm$ 3,53	140,12 $\pm$ 3,69	0,001
<i>Ca</i> (2,25-2,75 mmol/L)	2,20 $\pm$ 0,17	2,22 $\pm$ 0,22	0,916
<i>Fe</i> (12-25 μ mol/L)	11,28 $\pm$ 7,69	14,92 $\pm$ 1,09	0,041

СД-стандардна девијација; LDL- Липопротеини мале густине; HDL- Липопротеини велике густине; AST- Аспартат аминотрансфераза; ALT- Аланил аминотрансфераза; GGT- Гама Глутамил трансфераза; LDH- Лактат дехидрогеназа; СК- креатин киназа; К- калијум; Na- натријум; Са-калцијум; Fe-гвожђе, подебљане вредности означавају статистички значајност (Вилкоксонов тест)

4.3. Цитокински профил код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

У Табели 7 приказане су просечне вредности концентрације цитокина на пријему и отпуста код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Серумска концентрација *IL-21* (288,05 $\pm$ 16,35 pg/mL у односу на 284,44 $\pm$ 13,92 pg/mL;

$p=0,010$) и $TNF-\alpha$ ($37,72\pm 20,46$ pg/mL у односу на $24,43\pm 18,50$ pg/mL; $p=0,014$) била је значајно већа код болесника на пријему у болницу у односу на отпуст. Разлике у просечним вредностима $IL-2$, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 17A, 17F, 22 и $IFN-\gamma$ у серуму болесника на пријему и отпусту нису уочене (Табела 7).

Табела 7. Разлика у концентрацији цитокина на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Цитокини (pg/mL)	Пријем Средња вредност $\pm$ СД	Отпуст Средња вредност $\pm$ СД	<i>p</i>
<i>IL-2</i>	61,59 $\pm$ 13,67	57,56 $\pm$ 2,67	0,847
<i>IL-4</i>	473,21 $\pm$ 14,32	475,63 $\pm$ 15,35	0,990
<i>IL-5</i>	143,28 $\pm$ 9,45	145,25 $\pm$ 16,87	0,419
<i>IL-6</i>	122,11 $\pm$ 45,87	115,15 $\pm$ 65,05	0,117
<i>IL-9</i>	88,16 $\pm$ 5,48	87,76 $\pm$ 5,13	0,221
<i>IL-10</i>	355,83 $\pm$ 16,06	354,00 $\pm$ 12,76	0,309
<i>IL-13</i>	10,60 $\pm$ 0,44	10,55 $\pm$ 0,63	0,067
<i>IL-17A</i>	8,17 $\pm$ 2,54	7,96 $\pm$ 0,38	0,915
<i>IL-17F</i>	767,27 $\pm$ 41,77	762,04 $\pm$ 34,78	0,059
<i>IL-21</i>	288,05 $\pm$ 16,35	284,44 $\pm$ 13,92	0,010
<i>IL-22</i>	6,34 $\pm$ 0,18	6,72 $\pm$ 0,20	0,114
<i>IFN-γ</i>	109,68 $\pm$ 57,13	110,38 $\pm$ 69,20	0,781
<i>TNF-α</i>	37,72 $\pm$ 20,46	24,43 $\pm$ 18,50	0,014

СД-стандардна девијација; *IL* -интерлеукин; *IFN- γ* -интерферон гама; *TNF*- фактор некрозе тумора, подељане вредности означавају статистички значајност (Вилкоксон тест)

4.4. Коагулациони статус болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

У Табели 8 приказане су просечне вредности параметара коагулационог статуса на пријему и отпусту код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Уочено је да су просечне вредности *INR* ($1,96 \pm 2,23$ у односу на $1,37 \pm 1,49$; $p=0,027$) и фибриногена ($5,71 \pm 1,58$ g/L у односу на $4,10 \pm 1,04$ g/L, $p=0,001$) биле значајно више на пријему у односу на отпуст болесника. Просечне вредности *D*-димера ($621,78 \pm 798,00$ ng/ml у односу на $614,88 \pm 1245,53$ ng/ml; $p=0,048$) и тромбоцита ($291,99 \pm 111,84 \times 10^9/L$ у односу на $226,10 \pm 110,01 \times 10^9/L$; $p=0,001$) биле су значајно веће на отпусту у односу на време пријема болесника. Разлике у просечним вредностима протромбинског времена и *aPTT* на пријему и отпусту болесника нису уочене (Табела 8).

Табела 8. Разлика у коагулационом статусу на пријему и отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Параметри коагулације (референтне вредности)	Пријем Средња вредност $\pm$ СД	Отпуст Средња вредност $\pm$ СД	<i>p</i>
<i>D</i> -димер (<500 ng/ml)	$614,88 \pm 1245,53$	$621,78 \pm 798,00$	0,048
<i>INR</i>	$1,96 \pm 2,23$	$1,37 \pm 1,49$	0,027
Протромбинско време (секунде)	$15,51 \pm 8,29$	$12,74 \pm 2,26$	0,066
<i>aPTT</i> (секунде)	$29,22 \pm 5,19$	$27,54 \pm 3,59$	0,330
Фибриноген ($2,0$ - $5,0$ g/L)	$5,71 \pm 1,58$	$4,10 \pm 1,04$	0,001
Тромбоцити (150 - $450 \times 10^9/L$)	$226,10 \pm 110,01$	$291,99 \pm 111,84$	0,001

СД-стандардна девијација; *INR*- Интернационални нормализовани однос; *aPTT*- активирано парцијално тромбoplastинско време, подебљане вредности означавају статистички значајност (Вилкоксонев тест)

Предиктивни значај цитокинског профила на тежину клиничке слике код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Разлика у социо-демографским карактеристикама код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике није уочена (Табела 9).

Табела 9. Разлика у социо-демографским карактеристикама код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Варијабле	Блага/умерена (n=70) Број (%)	Тешка/веома тешка (n=43) Број (%)	<i>p</i>
Узраст*	58,30±13,52	57,86±13,62	0,869
Пол			
Мушки	48 (66,7)	31 (75,6)	0,319
Женски	24 (33,3)	10 (24,4)	
ИТМ*	27,97±4,70	28,24±3,31	0,608
Промена у ИТМ током 6 месеци*	27,96±4,69	28,24±3,31	0,785
Пад ИТМ	34 (47,2)	14 (34,1)	0,247
Исти ИТМ	27 (37,5)	22 (53,7)	
Пораст ИТМ	11 (15,3)	5 (12,2)	
Статус везе			
Сам/а	29 (40,3)	18 (43,9)	0,707
У вези/браку	43 (59,7)	23 (56,1)	
Ниво образовања			
< 8 година	12 (16,7)	4 (9,8)	0,580
8-12 година	42 (58,3)	25 (61,0)	
> 12 година	18 (25,0)	12 (29,3)	
Запослење			
Незапослен	9 (12,5)	6 (14,6)	0,854
Запослен	39 (54,2)	20 (48,8)	
Пензионер	24 (33,3)	15 (36,6)	
Пушачки статус			
Непушач	50 (69,4)	32 (78,0)	0,086
Бивши пушач	14 (19,4)	9 (22,0)	
Пушач	8 (11,1)	0 (0,0)	

Пушачки стаж у годинама*	21,25±13,29	19,50±9,05	0,894
Број цигарета дневно*	20,35±7,15	25,90±19,33	0,759
Конзумирање алкохола			
Никада	27 (37,5)	8 (19,5)	0,116
Месечно и ређе	34 (47,2)	23 (56,1)	
Недељно	11 (15,3)	10 (24,4)	
Време одласка на спавање*	22,45±0,93	22,36±0,91	0,611
Дужина спавања током ноћи у сатима*	7,40±1,97	7,44±1,86	0,909
Дужина сна током у односу на пре COVID-19			
Мање сна	32 (44,4)	17 (41,5)	0,480
Без промене	19 (26,4)	15 (36,6)	
Више сна	21 (29,2)	9 (22,0)	
Квалитет сна пре COVID-19			
Лош/веома лош	6 (8,3)	3 (7,3)	0,913
Просечан	27 (37,5)	17 (41,5)	
Добар/веома добар	39 (54,2)	21 (51,2)	
Квалитет сна током COVID-19			
Лош/веома лош	14 (19,4)	8 (19,5)	0,930
Просечан	31 (43,1)	19 (46,3)	
Добар/веома добар	27 (37,5)	14 (34,1)	
Употреба суплемената за јачање имунитета			
Не	44 (61,1)	30 (73,2)	
Да	28 (38,9)	11 (26,8)	
Дужина употребе суплемената у данима пре инфекције COVID-19*	14,97±11,19	16,46±9,95	0,473
Близак контакт са потврђеним случајем COVID-19			
Не	32 (44,4)	21 (51,2)	0,480
Не знам	27 (37,5)	16 (39,0)	
Да	13 (18,1)	4 (9,8)	
Посета COVID-19 установи пре инфекције			
Не	54 (75,0)	33 (80,5)	0,505
Да	18 (25,0)	8 (19,5)	
Члан породице имао COVID-19			
Не	62 (54,9)	38 (92,7)	0,232
Да	10 (13,9)	3 (7,3)	

* Средња вредност± СД (стандардна девијација), ИТМ-индекс телесне масе; подељане вредности означавају статистички значајност (Хи-квадрат тест, Мен-Витнијев тест)

У Табели 10 могу се видети разлике у клиничким карактеристикама и примењеној терапији код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике. Болесници са тешком/веома тешком клиничком сликом су значајно чешће лечени кисеоником (100% у односу на 5,6%, $p=0,001$), кисеоником високог протока (9,8% у односу на 1,4%; $p=0,038$) и били на респиратору (14,6% у односу на 0%; $p=0,001$). Такође, дуже им је трајала хоспитализација ($12,41\pm 5,72$ дана у односу на $9,81\pm 3,73$ дана; $p=0,004$), чешће су имали смртни исход (12,2% у односу на 2,8%; $p=0,040$), чешћа им је регистрована промена у РТГ на отпуста у виду прогресије (12,2% у односу на 0%; $p=0,008$), чешће су им у терапији коришћени кортикостероиди (89,2% у односу на 55,6%; $p=0,003$), фавипиравир (58,5% у односу на 33,3%; $p=0,009$), меропенем (22% у односу на 6,9%; $p=0,020$), метронидазол (36,6% у односу на 12,5%; $p=0,003$) и тоцилизумаб (14,6% у односу на 1,4%; $p=0,005$). Разлике између група болесника подељених према тежини клиничке слике у односу на остале клиничке параметре нису уочене (Табела 10).

Табела 10. Разлика у клиничким карактеристикама и примењеној терапији код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Клинички параметри	Блага/умерена (n=70) Број (%)	Тешка/веома тешка (n=43) Број (%)	<i>p</i>
Број присутних симптома <i>COVID-19</i> по болеснику			
Без симптома	15 (20,8)	11 (26,8)	0,579
Један	7 (9,7)	3 (7,3)	
Два	11 (15,3)	4 (9,8)	
Три	8 (11,1)	9 (22,0)	
Четири	10 (13,9)	4 (9,8)	
Пет и више	21 (29,2)	10 (24,4)	
Дужина трајања симптома пре хоспитализације	7,45$\pm$7,01	5,68$\pm$5,72	0,171
Број хроничних болести по болеснику			
Без хроничних болести	27 (37,5)	20 (48,8)	0,700
Једна	20 (27,8)	10 (24,4)	

Две	18 (25,0)	8 (19,5)	
Три и више	7 (9,7)	3 (7,3)	
Терапија кисеоником			
Не	68 (94,4)	0 (0,0)	0,001
Да	4 (5,6)	41 (100,0)	
Терапија кисеоником, број дана*	11,50±4,73	8,24±4,97	0,180
Терапија кисеоником, број литара*	26,25±23,81	23,81±13,00	0,192
Терапија кисеоником високог протока			
Не	71 (98,6)	37 (90,2)	0,038
Да	1 (1,4)	4 (9,8)	
Респиратор			
Не	72 (100,0)	35 (85,4)	0,001
Да	0 (0,0)	6 (14,6)	
Дужина хоспитализације, број дана*	9,81±3,73	12,41±5,72	0,004
Исход			
Опорављен	69 (95,8)	34 (82,9)	0,040
Смртни исход	2 (2,8)	5 (12,2)	
Транспорт у другу установу	0 (0,0)	2 (4,9)	
Отпуст на лични захтев	1 (1,4)	0 (0,0)	
РТГ налаз на пријему			
Без обољења	3 (4,2)	0 (0,0)	0,216
Билатерална пнеумонија	59 (81,9)	32 (78,0)	
Пнеумонија десног плућног крила	5 (6,9)	7 (17,1)	
Пнеумонија левог плућног крила	5 (6,9)	2 (4,9)	
Промена у РТГ на отпусту			
Без обољења/регресија	58 (80,6)	27 (65,9)	0,008
Стационарни налаз	14 (19,4)	9 (22,0)	
Прогресија	0 (0,0)	5 (12,2)	
Захваћена плућна поља			
Без обољења	5 (6,9)	0 (0,0)	0,084
Горње	6 (8,3)	0 (0,0)	
Доње	32 (44,4)	20 (48,8)	
Средње	3 (4,2)	1 (2,4)	
Горње и средње	0 (0,0)	1 (2,4)	
Доње и средње	19 (26,4)	10 (24,4)	
Сва плућна поља	7 (9,7)	9 (22,0)	
Аускултаторни налаз на плућима			
Нормалан налаз	14 (19,4)	2 (4,9)	0,280
Пукоти обострано	33 (45,8)	24 (58,5)	
Пукоти једнострано	8 (11,1)	5 (12,2)	
Ослабљен дисајни звук	12 (16,7)	8 (19,5)	
Пооштрен дисајни звук	5 (6,9)	2 (4,9)	
ЕКГ			
Синусни ритам	70 (97,2)	37 (90,2)	0,212
Аритмија	2 (2,8)	3 (7,3)	
Тахикардија	0 (0,0)	1 (2,4)	
Асистолија	0 (0,0)	0 (0,0)	

Симптоматска терапија			
Не	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Да	72 (100,0)	41 (100,0)	
Антикоагуланси			
Не	3 (4,2)	0 (0,0)	0,185
Да	69 (95,8)	41 (100,0)	
Кортикостероиди			
Не	32 (44,4)	7 (17,1)	0,003
Да	40 (55,6)	34 (89,2)	
Хлорокин			
Не	20 (27,8)	8 (19,5)	0,328
Да	52 (72,2)	33 (80,5)	
Фавипиравир			
Не	48 (66,7)	17 (41,5)	0,009
Да	24 (33,3)	24 (58,5)	
Цефтриаксон			
Не	7 (9,7)	2 (4,9)	0,360
Да	65 (90,3)	39 (95,1)	
Да	0 (0,0)	0 (0,0)	
Левофлоксацина			
Не	55 (76,4)	30 (73,2)	0,703
Да	17 (23,6)	11 (26,8)	
Ванкомицин			
Не	67 (93,1)	32 (78,0)	0,020
Да	5 (6,9)	9 (22,0)	
Меропенем			
Не	63 (87,5)	25 (61,0)	0,001
Да	9 (12,5)	16 (39,0)	
Метронидазол			
Не	63 (87,5)	26 (63,4)	0,003
Да	9 (12,5)	15 (36,6)	
Тоцилизумаб			
Не	71 (98,6)	35 (85,4)	0,005
Да	1 (1,4)	6 (14,6)	

* Средња вредност± СД (стандардна девијација), ИТМ-индекс телесне масе; подељане вредности означавају статистички значајност (Хи-квадрат тест, Мен-Витнијев тест)

Табела 11 приказује просечне вредности лабораторијских параметара код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом у односу на тежину клиничке слике. Болесници са тешком/веома тешком клиничком сликом су у односу на пацијенте са благом/умереном клиничком сликом имали значајно више просечне вредности *C*-реактивног протеина ($89,42 \pm 76,03$ mg/L у односу на $58,57 \pm 70,30$ mg/L; $p=0,009$), неутрофила ($73,19 \pm 10,36\%$ у односу на $66,92 \pm 12,14\%$; $p=0,008$), *AST* ($52,00 \pm 22,40$ U/L у односу на $44,81 \pm 40,80$ U/L; $p=0,004$), *LDH* ($638,62 \pm 209,34$ U/L у

односу на $535,40 \pm 246,06$ U/L; $p=0,001$), *СК* ($238,07 \pm 247,76$ U/L у односу на $150,62 \pm 148,94$ U/L; $p=0,002$) и глукозе у крви ($8,50 \pm 4,09$ mmol/L у односу на $6,92 \pm 2,75$ mmol/L; $p=0,020$). Такође, болесници са лако/умереном клиничком сликом су у односу на болеснике са тешком/веома тешком клиничком сликом имали значајно више просечне вредности лимфоцита ($22,87 \pm 10,43\%$ у односу на $16,95 \pm 8,31\%$; $p=0,002$), еозинофила ($0,69 \pm 0,80\%$ у односу на $0,39 \pm 0,34\%$; $p=0,050$), базофила ($0,39 \pm 0,90\%$ у односу на $0,20 \pm 0,21\%$; $p=0,018$), холестерола ($4,23 \pm 1,00$ mmol/L у односу на $3,75 \pm 1,02$ mmol/L; $p=0,014$), *Na* ($138,45 \pm 3,21$ mmol/L у односу на $136,93 \pm 3,75$ mmol/L; $p=0,006$) и *Fe* ($13,34 \pm 7,80$ μ mol/L у односу на $7,61 \pm 6,06$ μ mol/L; $p=0,003$). Раазлике у осталим лабораторијским параметрима између група болесника подељених према тежини клиничке слике нису уочене (Табела 11).

Табела 11. Разлика у лабораторијским параметрима код болесника са COVID-19 инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Лабораторијски параметри (референтне вредности)	Блага/умерена (n=70) Средња вредност $\pm$ СД	Тешка/веома тешка (n=43) Средња вредност $\pm$ СД	<i>P</i>
C-реактивни протеин (<5 mg/L)	$58,57 \pm 70,30$	$89,42 \pm 76,03$	0,009
Седиментација (mm/час)	$49,40 \pm 31,12$	$51,91 \pm 28,58$	0,606
<i>WBC</i> ($3,71-10,67 \times 10^9/L$)	$7,57 \pm 6,00$	$7,55 \pm 4,72$	0,635
Лимфоцити (18,94-46,71%)	$22,87 \pm 10,43$	$16,95 \pm 8,31$	0,002
Моноцити (2,00-12,00%)	$9,35 \pm 4,24$	$9,27 \pm 2,98$	0,736
Неутрофили (40,62-71,65%)	$66,92 \pm 12,14$	$73,19 \pm 10,36$	0,008
Еозинофили (0,74-7,00%)	$0,69 \pm 0,80$	$0,39 \pm 0,34$	0,050
Базофили (0,01-2,00%)	$0,39 \pm 0,90$	$0,20 \pm 0,21$	0,018
<i>RBC</i> ($3,87-5,68 \times 10^{12}/L$)	$4,42 \pm 0,49$	$4,48 \pm 0,45$	0,480
Хемоглобин (120-175g/L)	$135,14 \pm 14,09$	$137 \pm 74 \pm 15,10$	0,335
Хематокрит (0,35-0,50 L /L)	$0,39 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,04$	0,288

Феритин (30-400 µg/L)	553,67±400,43	763,11±385,87	0,050
Албумини (41-51 g/L)	38,84±5,19	37,20±4,48	0,082
Протеини (61-88 g/L)	67,75±6,67	65,92±5,26	0,097
Алкална фосфатаза (30-120 U/L)	71,50±30,64	60,30±23,46	0,069
Амилаза (23-91 U/L)	92,73±110,20	69,50±36,57	0,575
Директни билирубин (<3,4 µmol/L)	2,99±2,08	2,91±1,39	0,489
Тотални билирубин (<21 µmol/L)	11,27±6,16	11,85±5,50	0,481
Холестерол (< 5,2 mmol/L)	4,23±1,00	3,75±1,02	0,014
<i>LDL</i> (< 3,4 mmol/L)	3,20±0,75	2,03±0,61	0,143
<i>HDL</i> (≥1,55 mmol/L)	0,93±0,35	0,84±0,21	0,643
Триглицериди (< 1,70 mmol/L)	1,61±0,90	1,56±0,91	0,997
<i>AST</i> (35-50 U/L)	44,81±40,80	52,00±22,40	0,004
<i>ALT</i> (35-50 U/L)	47,78±57,73	50,24±35,23	0,073
<i>GGT</i> (38-55 U/L)	54,52±55,54	75,00±55,02	0,056
<i>LDH</i> (208-378 U/L)	535,40±246,06	638,62±209,34	0,001
<i>CK</i> (30-300 U/L)	150,62±148,94	238,07±247,76	0,002
Уреа (2,8-7,2 mmol/L)	5,92±2,54	7,04±3,80	0,214
Креатинине (58-110 mmol/L)	88,48±22,55	97,77±34,41	0,213
Глукоза у крви (4.1-6.1 mmol/L)	6,92±2,75	8,50±4,09	0,020
<i>K</i> (4,5-5,4 mmol/L)	4,20±0,40	4,09±0,56	0,363
<i>Na</i> (135-147 mmol/L)	138,45±3,21	136,93±3,75	0,006
<i>Ca</i> (2,25-2,75 mmol/L)	2,21±0,17	2,18±0,17	0,564
<i>Fe</i> (12-25 µmol/L)	13,34±7,80	7,61±6,06	0,003

СД-стандардна девијација; WBC- Леукоцити; RBC- Еритроцити; LDL- Липопротеини мале густине; HDL- Липопротеини велике густине; AST- Аспартат аминотрансфераза; ALT- Аланил аминотрансфераза; GGT- Гама Глутамил трансфераза; LDH- Лактат дехидрогеназа; CK- креатин киназа; K- калијум; Na- натријум; Ca-калцијум; Fe-гвозђе, подебљане вредности означавају статистички значајност (Мен-Витнијев тест)

У Табели 12 приказане су просечне вредности концентрације цитокина између група хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом подељених према тежини клиничке слике. Серумска концентрација *IL-2* ($74,13 \pm 14,68$ pg/mL у односу на $54,35 \pm 5,27$ pg/mL; $p=0,001$), *IL-6* ($157,49 \pm 56,33$ pg/mL у односу на $101,67 \pm 19,12$ pg/mL; $p=0,001$), *IL-17A* ($9,48 \pm 3,24$ pg/mL у односу на $7,41 \pm 1,60$ pg/mL; $p=0,001$) и *TNF- α* ($50,00 \pm 16,00$ pg/mL у односу на $30,63 \pm 19,45$ pg/mL; $p=0,001$) била је значајно већа код болесника са тешком/веома тешком клиничком сликом болницу у односу на болеснике са благом/умереном клиничком сликом. Разлике у просечним вредностима *IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-17F*, *IL-21*, *IL-22* и *IFN- γ* у серуму болесника подељених на групе према тежини клиничке слике нису уочене (Табела 12).

Табела 12. Разлика у концентрацији цитокина код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Цитокини (pg/mL)	Блага/умерена (n=70) Средња вредност $\pm$ СД	Тешка/веома тешка (n=43) Средња вредност $\pm$ СД	<i>p</i>
<i>IL-2</i>	$54,35 \pm 5,27$	$74,13 \pm 14,68$	0,001
<i>IL-4</i>	$471,95 \pm 13,50$	$475,35 \pm 15,56$	0,292
<i>IL-5</i>	$142,71 \pm 7,79$	$144,26 \pm 11,82$	0,635
<i>IL-6</i>	$101,67 \pm 19,12$	$157,49 \pm 56,33$	0,001
<i>IL-9</i>	$88,28 \pm 6,12$	$87,93 \pm 4,19$	0,909
<i>IL-10</i>	$355,22 \pm 16,95$	$356,88 \pm 14,50$	0,526
<i>IL-13</i>	$10,53 \pm 0,35$	$10,71 \pm 0,54$	0,131
<i>IL-17A</i>	$7,41 \pm 1,60$	$9,48 \pm 3,24$	0,001
<i>IL-17F</i>	$763,19 \pm 39,59$	$774,33 \pm 44,90$	0,215
<i>IL-21</i>	$289,91 \pm 14,45$	$284,82 \pm 18,95$	0,177
<i>IL-22</i>	$6,73 \pm 0,17$	$6,72 \pm 0,18$	0,735
<i>IFN-γ</i>	$108,12 \pm 14,38$	$109,75 \pm 4,45$	0,152
<i>TNF-α</i>	$30,63 \pm 19,45$	$50,00 \pm 16,00$	0,001

СД-стандардна девијација; *IL* -интерлеукин; *IFN- γ* -интерферон гама; *TNF*- фактор некрозе тумора, подељане вредности означавају статистички значајност (Мен-Витнијев тест)

Између група болесника са *COVID-19* инфекцијом подељених према тежини клиничке слике нису уочене значајне разлике у просечним вредностима параметара коагулације (Табела 13).

Табела 13. Разлика у коагулационом статусу код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Параметри коагулације (референтне вредности)	Блага/умерена (n=70) Средња вредност± СД	Тешка/веома тешка (n=43) Средња вредност± СД	<i>P</i>
<i>D</i> -димер (<500 ng/ml)	752,40±1581,08	400,50±161,60	0,156
<i>INR</i>	2,25±2,68	1,43±0,88	0,695
Протромбинско време (секунде)	15,39±7,79	15,71±9,54	0,772
<i>aPTT</i> (секунде)	30,32±5,91	27,13±2,60	0,119
Фибриноген (2,0-5,0 g/L)	5.41±1,63	6,21±1,38	0,070
Тромбоцити (150-450 x 109/L)	228,03±115,74	222,76±100,61	0,930

СД-стандардна девијација; INR- Интернационални нормализовани однос; aPTT- активирано парцијално тромбoplastинско време, подељане вредности означавају статистички значајност (Мен-Витнијев тест)

Табела 14 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за клиничке карактеристике код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Клиничком моделу“ анализирани су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на тежину клиничке слике. Варијабле које су мултиваријантном регресионом анализом показале предиктивни значај на развој тешке/веома тешке клиничке слике *COVID-19* код наших болесника биле су веће концентрације *IL-2* ($p=0,007$), *IL-6* ($p=0,001$) и *TNF- α* ($p=0,027$). Наиме, *IL-2* ($Exp(B)=1,514$) у односу на *IL-6* ($Exp(B)=1,069$) и *TNF- α* ($Exp(B)=1,060$) је имао више вредности релативног ризика па се може сматрати да овај цитокин најбоље предвиђа тешку/веома тешку клиничку слику у моделу контролисаном за клиничке карактеристике код болесника са *COVID-19* инфекцијом (Табела 14).

Табела 14. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за клиничке карактеристике код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле у „Клиничком моделу“	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>
<i>IL-2</i>	0,415	0,152	7,395	0,007	1,514
<i>IL-6</i>	0,067	0,021	10,160	0,001	1,069
<i>IL-17A</i>	0,055	0,199	0,075	0,784	1,056
<i>TNF-α</i>	0,058	0,026	4,873	0,027	1,060
Дужина хоспитализације (број дана)	0,105	0,127	0,683	0,409	1,111
Промена у РТГ на отпусту (прогресија)	/	/	0,150	0,928	/
Промена у РТГ на отпусту (без обољења/регресија)	-18,592	14461,971	0,000	0,999	0,000
Промена у РТГ на отпусту (стационарни налаз)	-19,375	14461,971	0,000	0,999	0,000
Константа	-19,163	14461,975	0,000	0,999	0,000

B- нестандардизовани коефицијент регресије, *S.E.* – стандардна грешка, *p* – статистичка значајност, *Exp(B)*- релативни ризик; подељане вредности означавају статистички значајност

Табела 15 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за примењену терапију код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Примењена терапија моделу“ анализирани су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на тежину клиничке слике. Варијабле које су мултиваријантном регресионом анализом показале предиктивни значај на развој тешке/веома тешке клиничке слике *COVID-19* код наших болесника биле су поново веће концентрације *IL-2* ($p=0,012$), *IL-6* ($p=0,003$) и *TNF- α* ($p=0,042$). Наиме, *IL-2* ($Exp(B)=1,556$) у односу на *IL-6* ($Exp(B)=1,068$) и *TNF- α* ($Exp(B)=1,091$) имао је више вредности релативног ризика па се може сматрати да овај цитокин најбоље предвиђа тешку/веома тешку клиничку слику у моделу контролисаном за примењену терапију код болесника са *COVID-19* инфекцијом (Табела 15).

Табела 15. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за примењену терапију код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле у „Примењена терапија“ моделу	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>
<i>IL-2</i>	0,442	0,176	6,309	0,012	1,556
<i>IL-6</i>	0,066	0,022	8,805	0,003	1,068
<i>IL-17A</i>	0,082	0,230	0,128	0,720	1,086
<i>TNF-α</i>	0,087	0,043	4,151	0,042	1,091
Кортикостероиди	1,914	1,983	0,932	0,334	6,782
Фавипиравир	-0,749	1,539	0,237	0,626	0,473
Ванкомицин	0,430	3,165	0,018	0,892	1,538
Меропенем	1,556	2,364	0,434	0,510	4,741
Метронидазол	0,227	1,464	0,024	0,877	1,255
Тоцилизумаб	0,917	3,292	0,078	0,780	2,503
Константа	-41,088	12,280	11,195	0,001	0,000

B- нестандардизовани коефицијент регресије, *S.E.* – стандардна грешка, *p* – статистичка значајност, *Exp(B)*- релативни ризик; подељане вредности означавају статистички значајност

Табела 16 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за лабораторијске параметре код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Лабораторијском моделу“ анализирани су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на тежину клиничке слике. Варијабла која је мултиваријантном регресионом анализом показала предиктивни значај на развој тешке/веома тешке клиничке слике *COVID-19* код наших болесника била је већа концентрација *IL-6* ($Exp(B)=1,110$; $p=0,003$) (Табела 16).

Табела 16. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора тежине клиничке слике у моделу контролисаном за лабораторијске параметре код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Варијабле у лабораторијском моделу	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>
<i>IL-2</i>	0,736	0,444	2,755	0,097	2,089
<i>IL-6</i>	0,105	0,052	3,993	0,046	1,110
<i>IL-17A</i>	-0,197	0,372	0,280	0,597	0,821
<i>TNF-α</i>	0,123	0,070	3,072	0,080	1,131
С-реактивни протеин (<5 mg/L)	-0,110	0,225	0,241	0,623	0,896
WBC (3,71-10,67 x 10 ⁹ /L)	-1,816	1,467	1,532	0,216	0,163
Холестерол (< 5,2 mmol/L)	0,012	0,031	0,145	0,703	1,012
<i>AST</i> (35-50 U/L)	0,007	0,005	1,664	0,197	1,007
<i>LDH</i> (208-378 U/L)	0,011	0,008	1,734	0,188	1,011
<i>CK</i> (30-300 U/L)	0,747	0,582	1,649	0,199	2,110
Глукоза у крви (4.1-6.1 mmol/L)	-0,138	0,386	0,128	0,721	0,871
<i>Na</i> (135-147 mmol/L)	-46,049	52,867	0,759	0,384	0,000
Константа	0,736	0,444	2,755	0,097	2,089

B- нестандардизовани коефицијент регресије, *S.E.* – стандардна грешка, *p* – статистичка значајност, *Exp(B)*- релативни ризик; подебљане вредности означавају статистички значајност

4.5. Предиктивни значај цитокинског профила на коагулациони статус код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Табела 17 показује разлике у социо-демографским карактеристикама и њихову корелацију са коагулационим статусом код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Корелациона анализа је показала значајну слабу позитивну корелацију између старости и *D*-димера ($r=0,240$; $p<0,050$). Такође, уочена је и значајна средње јака позитивна корелација између дужине употребе суплемената пре инфекције *COVID-19* са бројем тромбоцита ($r=0,389$; $p<0,050$). Мушкарци ($6,00\pm1,49$ g/L) су имали значајно ($p<0,010$) веће просечне вредности фибриногена у односу на жене ($4,98\pm1,58$ g/L). Протромбинско време било је значајно ($p<0,050$) дуже код самаца ($19,69\pm11,75$ секунди) у односу на болеснике који су у вези или браку ($12,48\pm0,91$ секунди). *D*-димер био је значајно ($p<0,050$) већи код болесника нижег нивоа образовања (<8 година) ($1498,00\pm2995,62$ ng/ml) у односу на средње (8-12 година) ($411,00\pm395,40$ ng/ml) и високо образоване (>12 година) ($709,57\pm1245,31$ ng/ml) болеснике. *INR* је био значајно ($p<0,010$) већи код високо образованих ($3,67\pm3,70$) у односу на средње ($1,22\pm0,36$) и нискообразоване ($1,67\pm0,48$). Када је у питању пушачки статус, бивши пушачи имали су значајно ($p<0,050$) веће концентрације *D*-димера ($1108,90\pm2245,89$ ng/ml) у односу на пушаче ($268,17\pm102,14$ ng/ml) и непушаче ($487,00\pm717,97$ ng/ml). Непушачи су имали значајно ($p<0,001$) веће просечне вредности *INR* ($2,31\pm2,58$) у односу на бивше пушаче ($1,16\pm0,05$) и пушаче ($1,04\pm0,07$). Протромбинско време било је значајно ($p<0,050$) дуже код непушача ($16,81\pm9,58$ секунди) у односу на бивше пушаче ($12,73\pm0,55$ секунди) и пушаче ($11,47\pm0,75$ секунди). Болесници са просечним сном имали су значајно ($p<0,050$) више вредности *INR*-а ($2,67\pm3,15$) у односу на болеснике са лошим или веома лошим сном ($1,47\pm0,59$) и болеснике са добрим/веома добрим сном ($1,33\pm0,75$). Протромбинско време било је значајно ($p<0,010$) дуже код болесника са просечним сном ($17,91\pm11,21$ секунди) у односу на болеснике са лошим/веома лошим сном ($16,15\pm6,44$ секунди) и болеснике са добрим/веома добрим сном ($12,09\pm0,93$ секунди). Болесници који нису употребљавали суплементе за јачање имунитета

имали су значајно ($p<0,050$) дуже протромбинско време ($16,65\pm9,40$ секунди) у односу на болеснике који су користили суплементе за јачање имунитета ($12,23\pm0,39$ секунди). Болесници који нису имали близак контакт са потврђеним случајем *COVID-19* имали су значајно ($p<0,010$) више просечне вредности фибриногена ($6,19\pm1,54$ g/L) у односу на болеснике који су имали близак контакт са потврђеним случајем *COVID-19* ($4,92\pm1,03$ g/L). Такође, болесници који нису посећивали *COVID-19* установе пре појаве инфекције имали су значајно ($p<0,050$) више просечне вредности фибриногена ($5,89\pm1,52$ g/L) у односу на болеснике који су посећивали *COVID-19* установе пре појаве инфекције ($4,82\pm1,59$ g/L) (Табела 17).

Табела 17. Разлика у социо-демографским карактеристикама и њихова корелација са коагулационим статусом код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Социо-демографске варијабле	<i>D</i> -димер	<i>INR</i>	Протромбинско време	<i>aPTT</i>	Фибриноген	Тромбоцити
Старост (<i>r</i>)	*0,240	0,125	0,276	0,242	0,067	-0,049
Пол						
Мушки	668,48±1448,36	2,25±2,60	16,29±9,59	28,64±3,84	**6,00±1,49	229,86±120,12
Женски	489,12±527,88	1,26±0,30	13,60±3,30	30,50±7,53	**4,98±1,58	217,47±83,22
ИТМ (<i>r</i>)	0,024	0,263	0,202	-0,297	0,143	-0,095
Промена у ИТМ током 6 месеци						
Пад ИТМ	727,39±1068,14	1,27±0,43	13,97±4,64	29,22±3,65	5,37±1,43	253,43±138,97
Исти ИТМ	595,71±1574,03	2,02±2,06	18,29±11,61	29,28±6,92	6,13±1,55	212,07±85,58
Пораст ИТМ	359,31±203,38	3,61±4,38	12,26±0,73	29,03±4,74	5,36±1,82	188,80±49,17
Статус везе						
Сам/а	683,05±1579,68	2,15±2,04	*19,69±11,75	30,21±6,82	6,09±1,68	221,70±92,62
У вези/браку	559,48±902,2	1,83±2,41	*12,48±0,91	28,52±3,74	5,43±1,46	229,28±121,64
Ниво образовања						
< 8 година	*1498,00±2995,62	**1,67±0,48	17,75±6,01	38,90±13,15	5,64±1,54	261,31±136,78
8-12 година	*411,00±395,40	**1,22±0,36	13,39±3,87	28,37±4,11	5,78±1,61	224,81±118,11
> 12 година	*709,57±1245,31	**3,67±3,70	19,72±13,61	28,86±3,12	5,59±1,61	210,15±66,50
Запослење						
Незапослен	364,40±206,09	1,45±0,49	15,87±5,31	37,30±15,41	5,13±2,04	265,18±116,72
Запослен	524,85±834,70	2,24±2,83	14,34±7,22	28,37±4,01	5,51±1,56	215,36±106,57
Пензионер	819,75±1796,45	1,61±1,00	17,50±10,83	29,12±3,54	6,24±1,34	227,04±111,86
Пушачки статус						
Непушач	*487,00±717,97	*2,31±2,58	*16,81±9,58	29,36±5,78	5,77±1,67	212,86±83,39
Бивши пушач	*1108,90±2245,89	*1,16±0,05	*12,73±0,55	28,44±3,55	5,78±1,25	255,06±137,20
Пушач	*268,17±102,14	*1,04±0,07	*11,47±0,75	29,60±0,85	5,16±1,55	282,10±216,05
Пушачки стаж у годинама (<i>r</i>)	-0,352	-0,556	-0,556	0,116	0,006	0,118
Број цигарета дневно (<i>r</i>)	0,287	-0,707	-0,707	0,530	0,032	0,119
Конзумирање алкохола						
Никада	415,56±328,87	1,76±1,98	15,55±8,77	30,42±6,58	5,37±1,31	230,25±94,10
Месечно и ређе	609,00±974,27	2,35±3,06	15,77±9,50	26,99±3,45	5,72±1,89	213,61±96,68
Недељно	1017,07±2492,03	1,72±0,99	15,01±6,24	30,34±4,02	6,18±1,10	252,48±158,76

Време одласка на спавање (r)	-0,140	-0,340	-0,340	-0,046	-0,106	-0,140
Дужина спавања током ноћи у сатима (r)	0,140	0,084	0,019	-0,227	0,091	-0,112
Дужина сна током у односу на пре COVID-19						
Мање сна	482,00±701,18	1,36±0,47	14,92±5,06	29,37±6,39	5,51±1,65	231,26±117,01
Без промене	747,50±1891,90	2,41±2,59	20,20±14,52	28,33±4,45	6,17±1,58	203,53±74,86
Више сна	684,49±1055,38	2,38±3,19	12,52±1,02	29,55±4,22	5,50±1,41	243,84±130,03
Квалитет сна пре COVID-19						
Лош/веома лош	502,43±216,92	2,04±0,89	22,30±9,62	30,75±5,73	5,90±1,19	256,36±102,79
Просечан	559,33±756,67	2,32±2,84	16,57±10,15	29,66±6,21	5,75±1,63	237,43±113,98
Добар/веома добар	673,04±1590,89	1,37±0,74	12,53±0,98	28,29±3,56	5,65±1,63	213,03±107,97
Квалитет сна током COVID-19						
Лош/веома лош	375,41±194,65	*1,47±0,59	**16,15±6,44	28,73±3,81	5,42±1,31	214,37±91,54
Просечан	591,45±741,62	*2,67±3,15	**17,91±11,21	29,99±7,28	5,98±1,47	234,15±114,97
Добар/веома добар	759,41±1841,08	*1,33±0,75	**12,09±0,93	28,86±4,07	5,65±1,78	222,77±114,69
Употреба суплемената за јачање имунитета						
Не	638,69±1411,03	2,15±2,53	*16,65±9,40	29,63±5,53	5,85±1,60	217,41±91,79
Да	573,94±912,59	1,42±0,87	*12,23±0,39	27,91±4,02	5,41±1,52	243,02±138,69
Дужина употребе суплемената у данима пре инфекције COVID-19 (r)	0,292	0,342	0,000	0,018	0,206	0,389*
Близак контакт са потврђеним случајем COVID-19						
Не	445,70±423,59	1,94±1,94	17,92±11,33	28,04±3,74	**6,19±1,54	225,61±124,68
Не знам	789,88±1803,26	2,12±3,02	13,26±3,01	30,20±7,13	**5,34±1,64	235,45±105,29
Да	730,69±1381,43	1,69±1,06	13,20±1,12	30,12±3,39	**4,92±1,03	202,57±61,47
Посета COVID-19 установи						
Не	587,19±1284,16	2,18±2,50	16,18±9,35	28,91±5,62	*5,89±1,52	226,04±114,05
Да	707,61±1132,20	1,20±0,09	13,19±0,95	30,40±3,12	*4,82±1,59	226,31±96,72
Члан породице имао COVID-19						
Не	582,94±1208,28	1,99±2,36	15,89±8,82	29,11±5,58	5,74±1,61	222,52±112,31
Да	860,80±1555,60	1,79±1,20	12,90±1,86	29,90±1,25	5,12±0,92	255,94±86,57

Поређене вредности означавају статистичу значајност; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; r - коефицијент корелације; *INR*- *International Normalized Ratio*;

aPTT- Активирано парцијално тромбопластинско време (Chi-квadrat тест, Ман-Витнијев тест)

Табела 18 приказује разлике у клиничким карактеристикама и примењеној терапији, као и њихову корелацију са коагулационим статусом код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Уочена је значајна слаба негативна корелација између дужине трајања симптома пре хоспитализације и концентрације фибриногена ($r=-0,269$; $p<0,050$), као и значајна слаба негативна корелација између дужине трајања симптома и броја тромбоцита у крви болесника ($r=0,214$; $p<0,050$). Болесници који су били на терапији кисеоником у односу на оне који нису су имали значајно више концентрације фибриногена у крви ($6,25\pm1,35$ g/L у односу на $5,33\pm1,63$ g/L; $p<0,050$). Болесници са хроничном болешћу имали су значајно веће просечне вредности *D*-димера у односу на болеснике са без придружених хроничних болести ($1000,61\pm2104,58$ ng/ml у односу на $517,45\pm872,23$ ng/ml; $p<0,050$). Просечне вредности фибриногена у крви биле су значајно веће код болесника код којих је РТГ налаз показивао захваћеност свих плућних поља у односу на болеснике који су били без плућних обољења ($8,11\pm0,00$ g/L у односу на $4,49\pm1,02$ g/L; $p<0,010$). Просечна вредност *INR* била је значајно већа код болесника са аритмијом у односу на болеснике са синусним ритмом ($2,52\pm1,17$ g/L у односу на $1,88\pm2,35$ g/L; $p<0,010$). Просечна вредност протромбинског времена била је значајно већа код болесника са аритмијом у односу на болеснике са синусним ритмом ($27,50\pm12,66$ у односу на $13,73\pm5,95$; $p<0,001$). Такође, просечна вредност *aPTT*-а била је значајно већа код болесника са аритмијом у односу на болеснике са синусним ритмом ($38,00\pm9,04$ секунди у односу на $28,20\pm3,65$ секунди; $p<0,010$) (Табела 18).

Вредности *D*-димера биле су значајно веће код болесника код којих у терапији нису коришћени кортикостероиди у односу на болеснике код којих је коришћена кортикостероидна терапија ($693,28\pm1819,95$ ng/ml у односу на $575,67\pm841,97$ ng/ml; $p<0,050$). Вредности *aPTT*-а биле су значајно веће код болесника код којих у терапији нису коришћени кортикостероиди у односу на болеснике код којих је коришћена кортикостероидна терапија ($31,41\pm5,94$ секунди у односу на $26,86\pm2,94$ секунди; $p<0,050$). Просечне вредности фибриногена биле су значајно веће код болесника код којих су у терапији коришћени кортикостероиди у односу на болеснике код којих није коришћена кортикостероидна терапија ($6,15\pm1,51$ g/L у односу на $5,03\pm1,46$ g/L;

$p<0,010$). Просечна вредност *INR*-а била је значајно већа код болесника код којих је у терапији кориштен фавипиравир у односу на болеснике код који фавирипавир није коришћен у терапији ($2,04\pm 1,94$ у односу на $1,90\pm 2,50$; $p<0,050$). Просечна вредност протромбинског времена била је значајно већа код болесника код којих је у терапији коришћен ванкомицин у односу на болеснике код који ванкомицин није коришћен у терапији ($24,30\pm 17,36$ секунди у односу на $14,56\pm 6,68$; $p<0,050$). Вредности *aPTT*-а биле су значајно веће код болесника код којих у терапији није коришћен меропенем у односу на болеснике код којих је меропенем коришћен ($29,89\pm 5,45$ секунди у односу на $26,00\pm 1,51$ секунди; $p<0,050$) (Табела 18).

Табела 18. Разлика у клиничким карактеристикама и примењеној терапији, као и њихова корелација са коагулационим статусом код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Клинички параметри	<i>D</i> -димер	<i>INR</i>	Протромбинско време	<i>aPTT</i>	Фибриноген	Тромбоцити
Број присутних симптома <i>COVID-19</i> по болеснику						
Без симптома	368,50±150,16	2,46±2,57	20,75±14,21	27,53±4,53	6,57±1,58	211,75±91,82
Један	286,70±102,55	1,12±0,13	12,28±1,39	27,23±3,34	5,60±0,82	175,42±71,34
Два	1773,91±3090,29	1,32±0,39	14,52±4,31	32,54±8,76	4,80±1,25	249,01±126,52
Три	615,23±1009,29	1,16±0,00	12,70±0,00	26,40±0,00	5,87±1,83	256,75±162,13
Четири	595,73±686,52	1,18±0,21	12,95±2,33	27,70±4,67	5,22±1,82	189,19±63,77
Пет и више	417,87±347,26	2,41±3,03	14,04±5,02	29,88±4,30	5,54±1,58	243,99±103,57
Дужина трајања симптома пре хоспитализације (<i>r</i>)	0,027	0,029	0,023	0,213	*-0,269	*0,214
Број хроничних болести по болеснику						
Без хроничних болести	*517,45±872,23	2,88±3,26	17,31±11,73	28,42±4,53	5,65±1,68	223,21±70,89
Једна	*1000,61±2104,58	1,07±0,02	11,70±0,28	25,55±4,31	5,71±1,23	247,94±155,85
Две	*348,00±228,16	1,27±0,27	13,95±2,98	30,77±6,98	5,48±1,58	216,12±119,18
Три и више	*600,74±540,03	1,46±0,68	15,78±7,47	29,98±3,18	6,47±2,20	199,08±68,50
Терапија кисеоником						
Не	777,30±1607,19	2,25±2,68	15,40±7,79	30,32±5,91	*5,33±1,63	226,20±109,55
Да	384,78±170,14	1,43±0,88	15,71±9,54	27,13±2,60	*6,25±1,35	225,94±111,92
Терапија кисеоником, број дана (<i>r</i>)	0,077	-0,370	-0,370	-0,296	-0,255	-0,184
Терапија кисеоником, број литара (<i>r</i>)	0,192	-0,176	-0,176	0,272	0,143	-0,157
Терапија кисеоником високог протока						
Не	619,88±1275,18	1,99±2,26	15,59±8,42	29,22±5,19	5,69±1,57	224,91±107,68
Да	511,00±104,65	1,17±0,00	12,90±0,00	/	6,19±2,39	251,46±166,43
Респиратор						
Не	622,59±1282,23	1,99±2,26	15,59±8,42	29,22±5,19	5,68±1,59	223,64±108,40
Да	488,40±199,36	1,17±0,00	12,90±0,00	/	6,26±1,50	269,60±139,54
Дужина хоспитализације, број дана (<i>r</i>)	0,183	-0,066	-0,015	-0,332	0,198	-0,078

Тежина клиничке слике						
Лака/умерена	752,40±1581,08	2,25±2,68	15,40±7,79	30,32±5,91	5,40±1,63	228,03±115,74
Тешка/веома тешка	400,50±161,60	1,43±0,88	15,71±9,54	27,13±2,60	6,21±1,38	222,76±100,61
Исход						
Опорављен	627,18±1289,54	1,92±2,27	14,60±6,56	/	5,65±1,59	215,58±86,89
Смртни исход	514,25±208,48	2,62±2,05	28,60±22,20	/	6,32±1,49	307,36±177,98
Транспорт у другу установу	318,00±155,56	/	/	/	5,98±0,00	191,00±37,05
Отпуст на лични захтев	/	/	/	/	7,48±0,00	800,00 ±0,00
РТГ налаз на пријему						
Без обољења	1400,50±1583,21	0,96±0,00	10,60±0,00	30,20±0,00	5,50±0,00	229,03±38,10
Билатерална пнеумонија	623,91±1346,15	2,02±2,30	15,78±8,51	29,23±5,25	5,75±1,68	230,97±116,84
Пнеумонија десног плућног крила	476,50±207,60	1,14±0,00	12,50±0,00	23,50±0,00	6,21±0,92	205,48±84,46
Пнеумонија левог плућног крила	392,00±276,83	/	/	31,45±7,14	4,58±1,13	197,53±75,05
Промена у РТГ на отпугу						
Без обољења/регресија	689,48±1409,46	2,06±2,48	14,90±7,16	29,67±5,70	5,57±1,72	222,64±99,53
Стационарни налаз	341,44±162,82	1,62±1,09	17,60±11,87	28,03±3,26	5,99±1,30	237,43±147,27
Прогресија	459,00±281,91	/	/	26,40±0,00	5,98±0,70	232,04±99,73
Захваћена плућна поља (РТГ)						
Без обољења	1003,33±1313,97	0,96±0,00	10,60±0,00	30,20±0,00	**4,49±1,02	210,08±53,99
Горње	318,80±67,13	1,06±0,00	11,60±0,00	21,70±0,00	**6,53±0,87	233,2±98,50
Доње	588,17±1501,77	1,86±2,58	13,01±1,13	28,14±3,14	**5,16±1,58	214,33±90,92
Средње	264,00±0,00	2,34±0,47	25,55±5,02	41,50±9,48	**4,28±1,73	146,73±30,06
Горње и средње	1082,83±1661,43	1,74±1,30	19,04±14,14	26,73±3,31	**6,22±1,26	271,51±181,80
Доње и средње	444,14±354,31	2,50±2,71	16,71±11,64	31,04±4,05	**6,45±1,44	236,76±102,57
Сва плућна поља	714,00±0,00	/	/	/	**8,11±0,00	145,10±0,00
Аускултаторни налаз на плућима						
Нормалан налаз	332,43±178,40	3,24±4,02	12,67±1,64	29,62±3,22	5,50±1,58	180,02±53,38
Пукоти обострано	613,87±1456,28	1,45±0,83	15,85±8,97	27,97±4,19	5,87±1,31	242,33±132,05
Пукоти једнострано	400,50±164,17	1,16±0,04	12,80±0,42	28,08±5,76	5,81±1,58	237,61±101,66
Ослабљен дисајни звук	1029,17±1684,32	2,33±2,65	18,49±11,42	32,28±7,88	5,61±2,24	207,82±72,65
Пооштрен дисајни звук	810,17±935,65	1,08±0,00	11,90±0,00	/	5,22±1,57	230,73±91,79
ЕКГ						
Синусни ритам	624,87±1274,00	**1,88±2,35	***13,73±5,95	**28,20±3,65	5,72±1,58	227,04±112,50
Аритмија	395,00±266,92	**2,52±1,17	***27,50±12,66	**38,00±9,04	4,91±1,34	205,86±55,01
Тахикардија	445,00±0,00	/	/	/	7,88±0,00	227,20±0,00

Симптоматска терапија						
Не	/	/	/	/	/	/
Да	614,88±1245,54	1,96±2,23	15,51±8,29	29,21±5,19	5,71±1,58	226,10±110,01
Антикоагуланси						
Не	1174,75±2317,35	1,92±1,12	20,87±12,22	33,30±7,82	5,33±1,48	223,97±82,95
Да	458,44 659,44	1,97±2,48	13,94±6,28	28,15±3,83	5,84±1,60	226,77±117,73
Кортикостероиди						
Не	*693,28±1819,95	1,31±0,46	14,31±5,05	*31,41±5,94	**5,03±1,46	212,29±74,21
Да	*575,67±841,97	2,49±2,91	16,49±10,29	*26,86±2,94	**6,15±1,51	233,19±124,34
Хлорокин						
Не	1174,75±2317,35	1,92±1,12	20,87±12,22	33,30±7,82	5,33±1,48	223,97±82,95
Да	458,44±659,44	1,97±2,48	13,94±6,28	28,15±3,83	5,84±1,60	226,77±117,73
Фавипиравир						
Не	746,65±1539,94	*1,90±2,50	14,29±7,79	29,11±3,66	5,59±1,68	226,82±90,49
Да	388,38±298,65	*2,04±1,94	16,98±8,93	29,35±6,79	5,87±1,44	225,14±132,67
Цефтриаксон						
Не	807,17±858,01	1,15±0,15	12,38±1,25	27,77±3,71	5,02±0,71	234,54±143,00
Да	600,63±1272,29	2,08±2,37	15,97±8,80	29,38±5,37	5,75±1,61	225,36±107,51
Левифлоксацин						
Не	684,97±1411,78	2,09±2,53	14,95±7,33	29,72±5,51	5,65±1,69	226,52±112,11
Да	394,58±354,99	1,58±1,01	17,10±11,05	27,63±3,96	5,94±0,99	224,85±105,41
Ванкомицин						
Не	524,40±762,71	1,93±2,31	*14,56±6,68	29,43±5,32	5,62±1,63	221,05±96,76
Да	1240,00±2913,19	2,22±1,60	*24,30±17,36	26,30±0,57	6,30±1,05	261,44±178,68
Меропенем						
Не	467,60±557,95	2,02±2,43	14,74±7,06	*29,89±5,45	5,61±1,72	215,90±84,67
Да	1179,44±2485,42	1,71±1,16	18,70±12,58	*26,00±1,51	6,01±0,99	261,58±169,08
Метронидазол						
Не	651,20±1362,47	2,24±2,55	16,44±9,49	29,72±5,51	5,61±1,65	215,65±92,29
Да	465,29±551,00	1,17±0,06	12,83±0,64	27,90±4,30	6,08±1,24	264,41±155,67
Тоцилизумаб						
Не	641,59±1295,15	2,01±2,30	15,65±8,56	29,39±5,35	5,67±1,61	224,76±108,37
Да	309,57±178,98	1,22±0,07	13,40±0,71	26,95±0,78	6,29±0,96	246,16±140,69

Подобљане вредности означавају статистичу значајност; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; r - коефицијент корелације *INR- International Normalized Ratio*; аРТТ- Активирано парцијално тромбопластинско време (Хи-квадрат тест, Ман-Витнијев тест)

У Табели 19 приказана је корелација лабораторијских параметара са коагулационим статусом код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Корелациона анализа је показала значајну позитивну слабу повезаност *D*-димера са *C*-реактивним протеином ($r=0,219$; $p=0,042$), леукоцитима ($r=0,296$; $p=0,006$), *AST*-ом ($r=0,232$; $p=0,032$) и уреом ($r=0,234$; $p=0,031$), и средње јаку повезаност са седиментацијом еритроцита ($r=0,413$; $p=0,001$), док је између *D*-димера и албумина уочена значајна средње јака негативна повезаност ($r=-0,320$; $p=0,003$). Анализе су показале да је *INR* значајно негативно и средње јако повезан са холестеролом ($r=-0,431$; $p=0,015$). Протромбинско време је значајно негативно и средње јако повезано са базофилима ($r=-0,451$; $p=0,021$) и холестеролом ($r=-0,386$; $p=0,015$). Уочена је значајна позитивна средње јака корелација *aPTT*-а са лимфоцитима ($r=0,493$; $p=0,008$) и моноцитима ($r=0,438$; $p=0,0020$), као и значајна негативна јака корелација *aPTT*-а са неутрофилима ($r=-0,526$; $p=0,004$). Фибриноген је био значајно позитивно и јако повезан са *C*-реактивним протеином ($r=0,626$; $p=0,001$), седиментацијом еритроцита ($r=0,501$; $p=0,001$), неутрофилима ($r=0,526$; $p=0,004$), директним билирубином ($r=0,330$; $p=0,007$), *K* ($r=0,263$; $p=0,029$), као и значајно негативно јако повезан са лимфоцитима ($r=-0,593$; $p=0,001$) и средње јако негативно повезан са моноцитима ($r=-0,301$; $p=0,013$), еозинофилима ($r=-0,469$; $p=0,001$), албуминима ($r=-0,293$; $p=0,015$), *Na* ($r=-0,307$; $p=0,010$) и *Fe* ($r=-0,457$; $p=0,002$). Тромбоцити су били значајно позитивно средње јако повезани са седиментацијом еритроцита ($r=0,295$; $p=0,003$), леукоцитима ($r=0,433$; $p=0,001$), базофилима ($r=0,450$; $p=0,001$) и алкалном фосфатазом ($r=0,216$; $p=0,031$) (Табела 19).

Табела 19. Корелација лабораторијских параметара са коагулационим статусом код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Лабораторијски параметри (референтне вредности)		<i>D</i> -димер	<i>INR</i>	Протромбинско време	<i>aPTT</i>	Фибриноген	Тромбоцити
С-реактивни протеин (<5 mg/L)	<i>r</i>	0,219*	-0,098	0,036	-0,335	0,626**	0,070
	<i>p</i>	0,042	0,600	0,849	0,076	0,001	0,473
Седиментација (mm/час)	<i>r</i>	0,413**	0,033	0,058	-0,198	0,501**	0,295**
	<i>p</i>	0,001	0,859	0,757	0,311	0,001	0,003
Леукоцити (3,71-10,67 x 10 ⁹ /L)	<i>r</i>	0,296**	0,065	0,133	-0,192	0,124	0,433**
	<i>p</i>	0,006	0,730	0,474	0,319	0,312	0,001
Лимфоцити (18,94-46,71%)	<i>r</i>	-0,162	-0,025	-0,094	0,493**	-0,593**	-0,109
	<i>p</i>	0,144	0,897	0,620	0,008	0,001	0,263
Моноцити (2,00-12,00%)	<i>r</i>	-0,118	-0,208	-0,269	0,438*	-0,301*	-0,022
	<i>p</i>	0,287	0,271	0,151	0,020	0,013	0,824
Неутрофили (40,62-71,65%)	<i>r</i>	0,163	0,164	0,211	-0,526**	0,546**	0,099
	<i>p</i>	0,141	0,388	0,263	0,004	0,001	0,311
Еозинофили (0,74-7,00%)	<i>r</i>	0,054	-0,077	-0,053	0,362	-0,469**	0,125
	<i>p</i>	0,634	0,710	0,797	0,082	0,001	0,226
Базофили (0,01-2,00%)	<i>r</i>	0,155	-0,335	-0,451*	0,002	0,019	0,450**
	<i>p</i>	0,170	0,094	0,021	0,994	0,889	0,001
Еритроцити (3,87-5,68 x 10 ¹² /L)	<i>r</i>	-0,071	-0,205	-0,306	-0,219	-0,046	-0,077
	<i>p</i>	0,514	0,268	0,094	0,254	0,706	0,421
Хемоглобин (120-175g/L)	<i>r</i>	-0,092	-0,141	-0,296	-0,180	-0,039	-0,165
	<i>p</i>	0,401	0,449	0,106	0,350	0,750	0,082
Хематокрит (0,35-0,50 L /L)	<i>r</i>	-0,097	-0,186	-0,347	-0,235	-0,065	-0,122
	<i>p</i>	0,383	0,324	0,060	0,228	0,603	0,209
Феритин (30-400 µg/L)	<i>r</i>	-0,124	0,171	-0,021	-0,202	0,182	0,104
	<i>p</i>	0,477	0,527	0,940	0,488	0,363	0,519
Албумини (41-51 g/L)	<i>r</i>	-0,320**	-0,053	-0,233	0,258	-0,293*	-0,065
	<i>p</i>	0,003	0,778	0,207	0,177	0,015	0,501
Протеини (61-88 g/L)	<i>r</i>	-0,081	-0,134	-0,257	-0,080	0,043	-0,056
	<i>p</i>	0,469	0,480	0,170	0,685	0,730	0,576
Алкална фосфатаза (30-120 U/L)	<i>r</i>	0,217	-0,318	-0,270	-0,015	0,055	0,216*
	<i>p</i>	0,055	0,087	0,149	0,937	0,671	0,031
Амилаза (23-91 U/L)	<i>r</i>	0,129	-0,115	-0,111	-0,096	0,132	0,013
	<i>p</i>	0,497	0,609	0,623	0,671	0,530	0,939
Директни билирубин (<3,4 µmol/L)	<i>r</i>	0,127	-0,014	0,046	-0,282	0,330**	-0,092
	<i>p</i>	0,251	0,940	0,811	0,138	0,007	0,352
Тотални	<i>r</i>	0,131	-0,007	0,183	-0,286	0,138	-0,164

билирубин ($<21 \mu\text{mol/L}$)	<i>p</i>	0,242	0,971	0,334	0,132	0,274	0,098
Холестерол ($< 5,2 \text{ mmol/L}$)	<i>r</i>	0,041	-0,431*	-0,386*	0,159	-0,200	0,099
	<i>p</i>	0,717	0,015	0,032	0,410	0,105	0,315
<i>LDL</i> ($< 3,4 \text{ mmol/L}$)	<i>r</i>	0,357	-0,353	-0,406	0,300	0,406	-0,405
	<i>p</i>	0,432	0,492	0,425	0,624	0,425	0,320
<i>HDL</i> ($\geq 1,55 \text{ mmol/L}$)	<i>r</i>	-0,010	-0,187	-0,244	0,374	-0,179	-0,073
	<i>p</i>	0,964	0,429	0,300	0,114	0,438	0,728
Триглицериди ($< 1,70 \text{ mmol/L}$)	<i>r</i>	0,100	-0,174	-0,139	0,049	-0,241	0,014
	<i>p</i>	0,372	0,351	0,456	0,802	0,052	0,884
<i>AST</i> (35-50 U/L)	<i>r</i>	0,232*	0,000	-0,086	-0,168	0,193	0,043
	<i>p</i>	0,032	10,000	0,644	0,383	0,113	0,650
<i>ALT</i> (35-50 U/L)	<i>r</i>	0,055	-0,049	-0,149	-0,259	0,079	0,141
	<i>p</i>	0,617	0,794	0,423	0,175	0,521	0,141
<i>GGT</i> (38-55 U/L)	<i>r</i>	0,248	0,074	-0,056	-0,358	0,270	0,180
	<i>p</i>	0,096	0,721	0,788	0,066	0,083	0,168
	<i>p</i>	0,062	0,666	0,371	0,306	0,105	0,757
<i>CK</i> (30-300 U/L)	<i>r</i>	-0,068	0,226	0,304	-0,119	-0,030	-0,078
	<i>p</i>	0,545	0,222	0,096	0,540	0,809	0,432
Уреа (2,8-7,2 mmol/L)	<i>r</i>	0,234*	0,133	0,179	0,044	0,054	0,064
	<i>p</i>	0,031	0,492	0,353	0,822	0,660	0,511
Креатинин (58-110 mmol/L)	<i>r</i>	0,118	0,351	0,349	0,175	0,128	0,015
	<i>p</i>	0,281	0,062	0,063	0,374	0,300	0,880
Глукоза у крви (4.1-6.1 mmol/L)	<i>r</i>	0,107	0,256	0,231	0,135	0,223	-0,071
	<i>p</i>	0,338	0,171	0,220	0,492	0,070	0,474
<i>K</i> (4,5-5,4 mmol/L)	<i>r</i>	0,175	-0,125	-0,141	-0,182	0,263*	0,049
	<i>p</i>	0,105	0,504	0,449	0,346	0,029	0,606
<i>Na</i> (135-147 mmol/L)	<i>r</i>	0,056	-0,259	-0,341	0,028	-0,307*	0,028
	<i>p</i>	0,606	0,160	0,061	0,887	0,010	0,771
<i>Ca</i> (2,25-2,75 mmol/L)	<i>r</i>	0,126	-0,363	-0,362	0,035	-0,190	0,008
	<i>p</i>	0,416	0,075	0,075	0,869	0,246	0,950
<i>Fe</i> (12-25 $\mu\text{mol/L}$)	<i>r</i>	-0,207	0,208	0,101	-0,043	-0,457**	0,180
	<i>p</i>	0,153	0,341	0,647	0,842	0,002	0,166

Подобљане вредности означавају статистичу значајност; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; *r*- коефицијент корелације

У Табели 20 приказана је корелација концентрација цитокина са коагулационим статусом код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Уочена је значајна средње јака негативна корелација *D*-димера са *IL-5* ($r=-0,277$; $p=0,010$) и позитивна корелација *D*-димера са *IL-6* ($r=0,223$; $p=0,038$). Корелација између *aPTT*-а и *IFN- γ* била је значајна негативна и јака ($r=-0,537$; $p=0,003$). Фибриноген ($r=0,258$; $p=0,033$) и тромбоцити ($r=0,189$; $p=0,047$) су значајно позитивно слабо корелирали са *IL-17F* (Табела 20).

Табела 20. Корелација концентрација цитокина са коагулационим статусом код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

Лабораторијски параметри (референтне вредности)		<i>D</i> -димер	<i>INR</i>	Протромбинско време	<i>aPTT</i>	Фибриноген	Тромбоцити
<i>IL-2</i>	<i>r</i>	0,128	0,082	0,262	-0,171	0,089	0,001
	<i>p</i>	0,237	0,663	0,155	0,375	0,467	0,992
<i>IL-4</i>	<i>r</i>	0,004	0,070	0,075	-0,256	0,073	-0,065
	<i>p</i>	0,971	0,709	0,689	0,180	0,553	0,497
<i>IL-5</i>	<i>r</i>	-0,277**	-0,171	-0,228	0,137	0,055	-0,079
	<i>p</i>	0,010	0,359	0,218	0,479	0,656	0,410
<i>IL-6</i>	<i>r</i>	0,223*	0,067	0,189	-0,320	0,146	0,080
	<i>p</i>	0,038	0,720	0,309	0,090	0,231	0,407
<i>IL-9</i>	<i>r</i>	-0,051	-0,068	-0,093	0,008	0,118	-0,066
	<i>p</i>	0,639	0,715	0,619	0,968	0,334	0,493
<i>IL-10</i>	<i>r</i>	-0,085	-0,176	-0,163	0,198	-0,043	0,121
	<i>p</i>	0,435	0,344	0,380	0,304	0,723	0,204
<i>IL-13</i>	<i>r</i>	0,035	0,049	0,060	0,008	0,223	-0,009
	<i>p</i>	0,750	0,795	0,750	0,967	0,066	0,925
<i>IL-17A</i>	<i>r</i>	0,125	-0,029	-0,060	-0,252	0,181	0,014
	<i>p</i>	0,248	0,878	0,749	0,187	0,136	0,883
<i>IL-17F</i>	<i>r</i>	0,140	-0,114	-0,222	-0,358	0,258*	0,189*
	<i>p</i>	0,194	0,542	0,229	0,056	0,033	0,047
<i>IL-21</i>	<i>r</i>	-0,034	0,225	0,124	0,091	0,069	-0,036
	<i>p</i>	0,753	0,224	0,507	0,640	0,575	0,704
<i>IL-22</i>	<i>r</i>	0,029	-0,067	0,002	-0,221	0,213	0,135
	<i>p</i>	0,792	0,719	0,992	0,249	0,079	0,157
<i>IFN-γ</i>	<i>r</i>	-0,062	-0,288	-0,326	-0,537**	0,125	0,041
	<i>p</i>	0,567	0,116	0,074	0,003	0,308	0,669
<i>TNF-α</i>	<i>r</i>	0,125	0,012	0,112	-0,008	0,154	-0,054
	<i>p</i>	0,250	0,950	0,547	0,966	0,207	0,573

Подобљане вредности означавају статистику значајност; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; *r*- коефицијент корелације

Табела 21 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за

социо-демографске карактеристике код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Социо-демографском моделу“ анализиране су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на коагулациони статус.

У „Социо-демографском моделу“ ниже концентрације *IL-17F* на пријему ($B=0,024$; $p=0,050$) и нижи ниво образовања наших болесника ($B=2,948$; $p=0,014$) били су предиктори веће вредности *INR*-а, с друге стране ниже вредност *IFN- γ* ($B=-0,306$; $p=0,017$) биле су предиктор виших вредности *aPTT*-а, док су мушки пол ($B=-2,771$; $p=0,008$) и потврђен контакт са потврђеним случајем *COVID-19* ($B=-2,417$; $p=0,019$) били предиктори виших вредности фибриногена у крви (Табела 21).

Табела 21. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за социо-демографске карактеристике код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

„Социо-демографски“ модел	<i>D</i> -димер		<i>INR</i>		Протромбинско време		<i>aPTT</i>		Фибриноген		Тромбоцити	
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Константа	2183,100	0,560	5,878	0,568	62,349	0,130	76,022	0,003	-1,069	0,816	155,872	0,513
<i>IL-5</i>	-9,569	0,535	-0,108	0,143	-0,175	0,538	0,062	0,672	-0,003	0,871	-1,380	0,239
<i>IL-6</i>	-2,737	0,372	-0,001	0,852	0,013	0,634	-0,015	0,713	0,005	0,360	0,272	0,217
<i>IL-17F</i>	0,139	0,971	0,024	0,050	-0,004	0,938	-0,027	0,273	0,006	0,233	0,292	0,275
<i>IFN-γ</i>	0,413	0,988	-0,056	0,320	-0,187	0,397	-0,306	0,017	0,018	0,619	0,069	0,972
Константа	1487,863	0,762	-7,035	0,614	40,040	0,439	91,942	0,011	0,588	0,559	241,476	0,427
<i>IL-5</i>	-4,142	0,807	-0,157	0,088	-0,163	0,618	-0,005	0,981	0,067	0,947	-1,664	0,176
<i>IL-6</i>	-3,106	0,340	0,001	0,944	0,011	0,696	-0,022	0,678	1,247	0,218	0,350	0,130
<i>IL-17F</i>	1,081	0,812	0,035	0,030	0,017	0,763	-0,016	0,585	0,935	0,354	0,288	0,334
<i>IFN-γ</i>	-12,020	0,678	-0,054	0,340	-0,226	0,281	-0,347	0,017	-0,051	0,960	0,224	0,912
Пол	-279,922	0,413	0,982	0,444	-1,824	0,699	-2,232	0,405	-2,771	0,008	-3,728	0,878
Узраст (<i>r</i>)	15,510	0,294	0,070	0,136	0,212	0,218	0,013	0,885	0,402	0,690	-5,588	0,553
Статус везе	-204,873	0,544	0,142	0,892	-5,947	0,134	-2,622	0,271	-1,119	0,268	-8,268	0,747
Ниво образовања	-132,442	0,644	2,948	0,014	7,202	0,087	-3,474	0,167	-0,025	0,980	-21,233	0,273
Пушачки статус	187,908	0,448	-0,129	0,851	-1,071	0,673	-0,662	0,726	0,215	0,831	31,206	0,082
Квалитет сна током <i>COVID-19</i>	210,542	0,303	-0,902	0,203	-3,027	0,245	1,713	0,281	0,260	0,796	7,149	0,617
Употреба суплемената за јачање имунитета	-60,805	0,858	0,428	0,700	1,867	0,650	-3,005	0,247	0,166	0,869	28,584	0,249
Близак контакт са потврђеним случајем <i>COVID-19</i>	157,137	0,456	0,848	0,252	-0,080	0,976	1,634	0,344	-2,417	0,019	-5,934	0,704
Посета <i>COVID-19</i> установи пре инфекције	190,285	0,634	-1,791	0,151	-2,234	0,618	2,491	0,382	-1,326	0,190	-13,589	0,630

B- нестандардизовани коефицијент регресије, *p* - статистичка значајност, Подебљане вредности означавају статистички значајност; *INR*-*International Normalized Ratio*; *aPTT*-активирано парцијално тромбопластинско време

Табела 22 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за клиничке карактеристике код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Клиничком моделу“ анализиране су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на коагулациони статус.

У „Клиничком моделу“ дуже трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације ($B=69,672$; $p=0,002$) и употреба меропенема ($B=1237,220$; $p=0,014$) били су предиктори виших вредности *D*-димера, некоришћење терапије кисеоником ($B=-3,077$; $p=0,018$) и примена кортикостероида ($B=2,458$; $p=0,048$) били су предиктори виших вредности *INR*-а, краће трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације ($B=-0,538$; $p=0,042$) и поремећај срчаног ритма ($B=18,874$; $p=0,001$) били су предиктор виших вредности протробинског времена, ниже вредности *IFN-γ* ($B=-0,306$; $p=0,017$), некоришћење терапије кисеоником ($B=-6,134$; $p=0,048$) и поремећај срчаног ритма ($B=10,159$; $p=0,004$) били су предиктори *aPTT*-а, док су краће трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације ($B=-0,057$; $p=0,044$) и већа захваћеност плућних поља ($B=0,361$; $p=0,012$) били предиктори виших вредности фибриногена у крви (Табела 22).

Табела 22. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за клиничке карактеристике код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

„Клинички“ модел	<i>D</i> -димер		<i>INR</i>		Протромбинско време		<i>aPTT</i>		Фибриноген		Тромбоцити	
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Константа	2183,100	0,560	5,878	0,568	62,349	0,130	76,022	0,003	-1,069	0,816	155,872	0,513
<i>IL-5</i>	-9,569	0,535	-0,108	0,143	-0,175	0,538	0,062	0,672	-0,003	0,871	-1,380	0,239
<i>IL-6</i>	-2,737	0,372	-0,001	0,852	0,013	0,634	-0,015	0,713	0,005	0,360	0,272	0,217
<i>IL-17F</i>	0,139	0,971	0,024	0,054	-0,004	0,938	-0,027	0,273	0,006	0,233	0,292	0,275
<i>IFN-γ</i>	0,413	0,988	-0,056	0,320	-0,187	0,397	-0,306	0,017	0,018	0,619	0,069	0,972
Константа	3973,542	0,287	-1,398	0,913	8,276	0,832	49,924	0,055	-0,636	0,900	77,286	0,763
<i>IL-5</i>	-17,815	0,227	-0,058	0,440	-0,018	0,936	0,058	0,654	-0,007	0,699	-1,170	0,328
<i>IL-6</i>	-5,254	0,135	0,009	0,429	0,028	0,409	0,090	0,110	0,001	0,906	0,376	0,171
<i>IL-17F</i>	-2,450	0,516	0,031	0,086	0,046	0,383	-0,007	0,813	0,002	0,646	0,247	0,371
<i>IFN-γ</i>	10,003	0,695	-0,113	0,125	-0,267	0,227	-0,296	0,035	0,040	0,247	0,398	0,845
Дужина трајања симптома пре хоспитализације	69,672	0,002	-0,010	0,899	-0,538	0,042	-0,148	0,347	-0,057	0,044	2,436	0,139
Терапија кисеоник	-380,914	0,250	-3,077	0,018	-6,744	0,077	-6,134	0,048	0,130	0,824	-40,313	0,143
Захваћена плућна поља	27,976	0,748	-0,128	0,746	0,891	0,459	0,628	0,418	0,361	0,012	6,938	0,321
ЕКГ	12,261	0,980	2,287	0,135	18,874	0,001	10,159	0,004	-0,214	0,740	-19,914	0,604
Кортикостероиди	58,684	0,845	2,458	0,048	7,176	0,056	1,779	0,467	0,529	0,239	11,078	0,642
Фавипиравир	-54,180	0,863	-0,445	0,670	-2,756	0,389	-1,248	0,611	-0,127	0,766	-0,192	0,994
Ванкомицин	-112,112	0,854	0,121	0,958	1,562	0,823	0,190	0,961	1,090	0,157	42,330	0,358
Меропенем	1237,220	0,023	-0,602	0,767	-1,344	0,828	-3,819	0,266	-0,648	0,311	7,809	0,845

Поддебљане вредности означавају статистички значајност

Табела 23 приказује мултиваријантну регресиону анализу цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за лабораторијске параметре хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. У „Лабораторијском моделу“ анализирани су варијабле које су у униваријантној анализи показале значајност у односу на коагулациони статус.

У „Лабораторијском моделу“ виша вредност *AST*-а је била предиктор виших вредности *INR*-а ($B=0,034$; $p=0,006$), више вредности директног билирубина ($B=0,278$; $p=0,013$) и калијума на пријему ($B=1,234$; $p=0,007$) биле су предиктори виших вредности фибриногена у крви, док је нижа вредност лимфоцита била предиктор ($B=-2,728$; $p=0,050$) виших вредности тромбоцита (Табела 23).

Табела 23. Регресиона анализа цитокинског профила као предиктора коагулационог статуса у моделу контролисаном за лабораторијске параметре код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица

„Лабораторијски“ модел	<i>D</i> -димер		<i>INR</i>		Протромбинско време		<i>aPTT</i>		Фибриноген		Тромбоцити	
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Константа	3803,486	0,439	12,360	0,238	107,240	0,001	100,710	0,001	-1,552	0,754	135,329	0,655
<i>IL-5</i>	-6,268	0,750	-0,152	0,040	-0,412	0,043	-0,072	0,663	-0,004	0,835	-1,706	0,204
<i>IL-6</i>	-6,573	0,224	0,001	0,937	0,137	0,003	0,018	0,684	0,009	0,153	-0,336	0,278
<i>IL-17F</i>	-1,603	0,767	0,018	0,119	-0,064	0,051	-0,046	0,092	0,005	0,418	0,443	0,190
<i>IFN-γ</i>	-1,688	0,962	-0,027	0,604	-0,001	0,995	-0,251	0,050	0,030	0,432	0,330	0,891
Константа	-4278,772	0,706	20,820	0,297	162,756	0,101	55,273	0,437	6,713	0,504	646,970	0,230
<i>IL-5</i>	17,324	0,424	-0,070	0,355	-0,396	0,279	-0,191	0,482	0,025	0,180	-0,877	0,515
<i>IL-6</i>	-7,356	0,257	0,014	0,389	0,099	0,207	0,022	0,724	0,006	0,361	-0,425	0,215
<i>IL-17F</i>	-1,453	0,820	0,016	0,260	-0,025	0,706	-0,081	0,187	-0,002	0,732	0,369	0,278
<i>IFN-γ</i>	-9,320	0,792	-0,002	0,959	0,062	0,758	-0,249	0,134	0,003	0,915	0,130	0,954
<i>C</i> -реактивни протеин	-5,641	0,125	-0,015	0,067	0,017	0,647	0,049	0,295	0,006	0,063	-0,220	0,299
Седиментација	9,250	0,282	0,001	0,957	-0,066	0,404	-0,062	0,444	0,006	0,466	0,493	0,315
<i>WBC</i>	42,254	0,460	0,033	0,883	-0,608	0,574	-0,140	0,878	-0,040	0,435	3,314	0,136
Лимфоцити	-23,920	0,452	0,001	0,988	0,183	0,403	0,183	0,268	-0,023	0,385	-2,728	0,050
Албумини	-69,749	0,227	0,051	0,652	-0,466	0,392	0,224	0,581	-0,010	0,833	-6,195	0,051
Алкална фосфатаза	-1,118	0,892	-0,022	0,269	-0,035	0,696	0,099	0,147	0,001	0,904	0,821	0,118
Директни билирубин	17,086	0,884	-0,387	0,297	-1,289	0,460	-0,038	0,979	0,278	0,013	-4,738	0,472
Холестерол	334,242	0,212	-0,207	0,699	1,184	0,643	1,115	0,581	-0,170	0,555	-0,421	0,978
<i>AST</i>	3,206	0,610	0,034	0,006	0,025	0,609	0,013	0,782	0,011	0,070	-0,293	0,420
Уреа	31,668	0,630	0,257	0,172	1,266	0,159	-0,714	0,347	-0,040	0,543	-2,233	0,578
<i>Na</i>	24,666	0,729	-0,146	0,322	-0,584	0,401	0,554	0,341	-0,070	0,232	-2,117	0,566
<i>K</i>	762,492	0,091	-0,884	0,274	0,331	0,929	-1,943	0,491	1,234	0,007	-0,518	0,984

Подобљане вредности означавају статистички значајност

Промена у цитокинском профилу и коагулационом статусу на пријему и на отпусту код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Табела 24 приказује анализу промена у цитокинском профилу и коагулационом статусу на пријему и на отпусту код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом у односу на тежину клиничке слике. Унутар групе болесника са благом/умереном клиничком сликом уочена је значајна разлика у просечним вредностима *IL-2* на пријему у односу на отпуст. На отпусту просечна вредност *IL-2* била је значајно већа у односу на пријем (57.23 ± 1.95 pg/ml у односу на 53.37 ± 6.78 pg/ml; $p=0.004$). Просечна вредност *IL-21* била је значајно већа на пријему у односу на отпуст (294.64 ± 17.27 pg/ml у односу на 285.22 ± 11.39 pg/ml; $p=0.011$). Просечна вредност *IL-22* била је значајно већа на пријему у односу на отпуст (6.80 ± 0.18 pg/ml у односу на 6.67 ± 0.15 pg/ml; $p=0.004$). Такође, вредности аРТТ биле су значајно веће на пријему у односу на отпуст (30.84 ± 5.21 секунде у односу на 28.20 ± 4.21 секунде; $p=0.044$).

Унутар групе болесника са тешком/веома тешком клиничком сликом просечна вредност *IL-2* била је значајно већа на пријему у односу на отпуст (74.51 ± 17.75 pg/ml у односу на 57.94 ± 3.69 pg/ml; $p=0.003$). Такође, вредност *TNF- α* била је значајно већа на пријему у односу на отпуст (56.48 ± 15.26 pg/ml у односу на 32.91 ± 17.74 pg/ml; $p=0.006$). Концентрација фибриногена била је значајно већа на пријему у односу на отпуст (6.20 ± 1.22 g/L у односу на 4.25 ± 0.63 g/L; $p=0.010$) (Табела 24).

Табела 24. Анализа промена у цитокинском профилу и коагулационом статусу на пријему и на отпустау код болесника са *COVID-19* инфекцијом хоспитализованих у Здравственом центру Косовска Митровица у односу на тежину клиничке слике

Цитокини и коагулациони статус	Блага/умерена Средња вредност± СД		<i>p</i>	Тешка/веома тешка Средња вредност± СД		<i>p</i>
	пријем	отпуст		пријем	отпуст	
<i>IL-2</i> pg/ml	53,37±6,78	57.23±1,95	0,004	74,51±17,75	57.94±3,69	0,003
<i>IL-4</i> pg/ml	473,29±13,97	475,81±16,19	0,443	478,97±15,70	475,85±14,50	0,595
<i>IL-5</i> pg/ml	143,81±6,81	144,43±16,06	0,843	149,14±17,31	146,79±19,49	0,451
<i>IL-6</i> pg/ml	105,05±21,07	105,25±8,20	0,963	146,15±31,68	135,60±113,43	0,721
<i>IL-9</i> pg/ml	89,88±8,06	87,83±5,32	0,285	89,40±4,85	87,32±4,96	0,165
<i>IL-10</i> pg/ml	357,52±20,45	354,21±14,42	0,489	357,19±12,43	354,01±9,55	0,364
<i>IL-13</i> pg/ml	10,62±0,35	10,49±0,49	0,245	10,97±0,74	10,63±0,88	0,105
<i>IL-17A</i> pg/ml	7,35±2,09	7,90±0,27	0,165	10,03±3,95	8,07±0,53	0,088
<i>IL-17F</i> pg/ml	768,31±37,54	757,18±34,93	0,241	786,06±47,26	768,96±33,95	0,284
<i>IL-21</i> pg/ml	294,64±17,27	285,22±11,39	0,011	287,69±15,44	282,74±18,76	0,338
<i>IL-22</i> pg/ml	6,80±0,18	6,67±0,15	0,004	6,77±0,22	6,83±0,26	0,490
<i>IFN-γ</i> pg/ml	109,62±3,97	110,28±7,87	0,705	111,78±5,43	110,72±5,06	0,501
<i>TNF-α</i> pg/ml	26,98±22,31	20,24±18,04	0,239	56,48±15,26	32,91±17,74	0,006
<i>D-dimer</i> (<500 ng/ml)	780,09±1339,55	582,09±660,39	0,440	379,27±150,96	473,09±373,96	0,434
<i>INR</i>	1,63±1,09	1,09±0,03	0,325	1,16±0,12	1,09±0,05	0,305
Протромбинско време (секунде)	12,46±0,43	12,02±0,30	0,187	12,75±1,37	11,98±0,56	0,344
<i>aPTT</i> (секунде)	30,84±5,21	28,20±4,21	0,044	28,08±3,20	27,98±3,92	0,967
Фибриноген (2.0-5.0 g/L)	4,67±1,52	3,92±1,05	0,066	6,20±1,22	4,25±0,63	0,010
Тромбоцити (150-450 x 109/L)	226,72±77,50	254,09±71,93	0,112	221,65±99,99	281,25±111,24	0,214

5. Дискусија

Резултати ове докторске дисертације пружају значајна и различита сазнања у области разумевања повезаности проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина са тежином клиничке слике, коагулационим статусом и другим клиничким карактеристикама хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом. Овим истраживањем обухваћени су болесници са *COVID-19* инфекцијом који су због ове вирусне инфекције били хоспитализовани у Здравственом центру Косовска Митровица на самом почетку пандемије. Нешто мало мање од 2/3 болесника са *COVID-19* инфекцијом обухваћених овим истраживањем имало је благу и умерену клинички слику, док је око 1/3 болесника хоспитално лечена од тешке или веома тешке форме *COVID-19* инфекције. Пре свега, резултати ове докторске дисертације су показали да су концентрације *IL-21* и *TNF-α* биле значајно веће на пријему него на отпусту, док по питању других анализираних цитокина није уочена статистички значајна разлика у концентрацијама на пријему и отпусту из болнице. Такође, важно је истаћи да су концентрације проинфламаторних цитокина као што су *IL-2*, *IL-6*, *IL-17A* и *TNF-α* биле значајно веће код болесника са тешком и веома тешком клиничком сликом у односу на хоспитализоване болеснике са благом и умереном *COVID-19* инфекцијом. Предиктивни статистички модели су показали да су повишене концентрације проинфламаторних цитокина као што су *IL-2*, *IL-6*, и *TNF-α* фактори ризика за развој тешке, односно веома тешке клиничке слике код болесника са *COVID-19* инфекцијом. С друге стране, уочена је корелација између концентрација појединих цитокина и вредности различитих параметара коагулационог статуса болесника са *COVID-19* инфекцијом. Тако су вредности *D*-димера као једног од најважнијих параметара коагулационог статуса биле у негативној корелацији са концентрацијама *IL-5*, али и у позитивној корелацији са концентрацијама *IL-6*. Слично, резултати ове докторске дисертације указали су постојање значајне позитивне корелације између концентрација *IL-17F* и концентрације фибриногена, односно укупног броја тромбоцита. Коначно, уочена је значајна негативна корелација између вредности *aPTT*-а и концентрације *IFN-γ*. Резултати ове докторске

дисертације указали на су на повезаност и других клиничких, али и социодемографских параметара са параметрима коагулационог статуса. Социодемографски параметри као што су нижи ниво образовања, пол и контакт са потврђеним случајем *COVID-19*, као и клинички фактори као што су трајање симптома *COVID-19* инфекције пре хоспитализације, употреба меропенема, захваћеност упаљених плућних поља, присуство аритмије, примена терапије кисеоником и употреба кортикостероида, такође су повезани са параметрима коагулације. Што се тиче лабораторијских параметара, резултати ове докторске дисертације су показали да су вредности *AST*-а, директног билирубина и калијума такође повезани са параметрима коагулације код болесника са *COVID-19* инфекцијом.

Неколико година након почетка пандемије *COVID-19* инфекције са сигурношћу можемо рећи да су најважнији патофизиолошки механизми који доводе до развоја тешких форми ове болести и смртог исхода појава акутног респираторног дистрес синдрома и мултиорганске дисфункције [213,214]. Данас знамо да се акутни респираторни дистрес синдром не јавља као последица директног дејства *SARS-CoV-2* вируса, већ да је он заправо последица цитокинске олује, стања које је праћено прекомерном продукцијом цитокина [215,216]. Цитокини су протеини које синтетишу ћелије које директно учествују у имунолошком одговору [217,218]. На основу своје функције, цитокине можемо поделити у неколико група [217,218]. То су интерлеукини, фактори туморске некрозе, трансформишући фактори раста, фактори стимулације колонија и хемокини [217,218]. Код болесника са *COVID-19* инфекцијом, *S* протеин *SARS-CoV-2* вируса активира алвеоларне епителне ћелије, макрофаге и циркулишуће моноците у крви и на тај начин стимулише производњу проинфламаторних цитокина и хемокина који мобилишу ћелије имунског система и доводе до развоја тешке инфламације [219]. Овако настала цитокинска олује повећава ризик од развоја тешких форми *COVID-19* инфекције и смртог исхода [219]. Проинфламаторни цитокини као што су *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF- α* , *MCP-1*, *IFN- γ* , *HGF* и други су важни посредници инфламаторног система који

доводи до развоја коагулопатије која прати *COVID-19* инфекцију (*CAC*) [220,221]. Резултати до сада објављених студија указују да проинфламаторни цитокини као што су *IL-1* и *IL-6* имају веома значајну улогу у патогенези *CAC* [222]. Сматра се да ови цитокини делују стимулативно на тромбоците, ендотел, моноците и фактор коагулације *VIIIa* и тако доводе до тромбозе [222]. Наведени налази су у складу са резултатима ове докторске дисертације, будући да је у њој показано да су повишене концентрације *IL-6* и *IL-5*, односно снижене концентрације *IL-17F* и *IFN-γ* повезани са продуженим временом коагулације мереним *INR*-ом, *aPTT*-ом и протромбинским временом на почетку хоспитализације болесника са *COVID-19* инфекцијом. Вероватно кључни цитокин чије концентрације су значајно повишене код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције је *IL-6*, који делује као главни активатор коагулопатије промовишући експресију фактора ткива и повећавајући производњу фибриногена и тромбоцита индукцијом транскрипције фактора згрушавања у јетри и фактора ткива у ендотелу [223-225]. Продукција *IL-6* код болесника са *COVID-19* инфекцијом је веома ексцесивна. Размере ове ексцесивне продукције *IL-6* код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције најбоље је илустровати следећом компарацијом. Наиме, резултати неких студија указују да се код болесника са *COVID-19* инфекцијом којима је неопходна механичка вентилација могу измерити концентрације *IL-6* чија медијана се креће у опсегу од од 121–218 pg/mL [226]. С друге стране, средња концентрација овог проинфламаторног цитокина измерена код болесника са сепсом која се јавила због ванболничке пнеумоније је значајно нижа и износи 55,6 pg/mL [227].

Познато је да код болесника са *COVID-19* инфекцијом пре свега долази до активације *Th1* имунског одговора, док улога *Th2* имунског одговора није толико изражена [228]. Због тога је продукција *Th2* проинфламаторних цитокина, као што су *IL-5* и *IL-9* много мање изражена у односу на продукцију *Th1* цитокина код болесника са *COVID-19* инфекцијом [228]. Резултати неких студија чак указују да се концентрације *IL-5* и *IL-9* код болесника са *COVID-19* инфекцијом не разликују значајно од концентрација ових цитокина код здравих контрола [228,229]. *Ghazavi* и

сарадници су у овој студији поредили концентрације цитокина као што су *IL-5*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-17*, *TGF- β* и *IFN- γ* између болесника са *COVID-19* инфекцијом ($n=63$, од чега је њих 33 имало блажу форму болести, док је 30 болесника имало тешку форму *COVID-19* инфекције) и здравих контрола ($n=33$) [228]. Резултати ове студије показали су да се концентрације *IL-5* и *IL-9* измерене у контролној групи не разликују значајно нити у односу на болесника са благом нити тешком формом *COVID-19* инфекције [228]. С друге стране, концентрације *IFN- γ* , *TGF- β* , *IL-17* и *IL-8* биле су значајно више код болесника са *COVID-19* инфекцијом у односу на контролу [228]. До сличних резултата дошли су и *Wolszczak-Biedrzycka* и сарадници, који су у својој студији код болесника са *COVID-19* инфекцијом и контрола мерили концентрације следећих цитокина: *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-2 α* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p40)*, *IL-12 (p70)*, *IL-16*, *IL-17*, *IL-18*, *TNF α* и *TNF β* [229]. Као што се може приметити, у овој студији није мерена концентрација *IL-5*, али су резултати веома интересантни. Овом студијом је било обухваћено 100 болесника са *PCR* потврђеном *COVID-19* инфекцијом и 50 здравих, мечованих контрола [229]. Нешто мало више од 50% болесника са потврђеном *COVID-19* инфекцијом је припадало групи асимптоматских болесника, док је преостали део болесника са *COVID-19* инфекцијом припадао другој или трећој групи према тежини клиничке слике (пнеумонија и/или акутни респираторни дистрес синдром) [229]. Резултати ове студије показали су да су, са изузетком *IL-9* и *IL-12 p 70*, концентрације свих мерених цитокина биле значајно више код болесника са *COVID-19* инфекцијом у поређењу са здравим контролама [229]. Када је у питању поређење концентрације цитокина између различитих група болесника са *COVID-19* инфекцијом, показало се да су концентрације *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-2 α* , *IL-6*, *IL-12 p40*, *IL-18* и *TNF α* значајно више код симптоматских болесника са *COVID-19* инфекцијом праћеном пнеумонијом и/или акутним респираторним дистрес синдромом у односу на контролну групу [229].

Више од 30% болесника са *COVID-19* инфекцијом пати од перзистентних симптома ове вирусне инфекције током дужег временског периода [230-237]. Зато је

у научну и стручну литературу уведен посебан термин “продужени ковид” (енгл. *Post Covid*), који користимо да означимо болеснике са *COVID-19* инфекцијом код којих симптоми ове болести перзистирају 30 и више дана од момента испољавања првих симптома [229-237]. Резултати великог броја студија указују да се код ових болесника могу измерити перзистентно повишене концентрације проинфламаторних цитокина као што су *TNF- α* , *IL-1 β* и *IL-6* [238-241]. За разумевање потенцијалне улоге проинфламаторних цитокина у патогенези пост ковида посебно су значајни резултати студије коју су спровели *Ganesh* и сарадници са циљем да одреде цитокински профил код болесника са пост ковидом изазваним различитим варијантама *SARS-CoV-2* вируса [242]. Резултати ове студије показали су да је концентрација *IL-1 β* била статистички значајно већа у групи болесника са пост ковидом изазваним дивљим алфа/бета/гама варијантама у односу на групе болесника код којих је болест изазвана делта и омикрон варијантом вируса [242]. Када су у питању концентрације *TNF- α* , резултати ове студије су указали на статистички значајно више концентрације овог проинфламаторног цитокина у групама болесника са алфа/бета/гама и делта варијантом *SARS-CoV-2* вируса у односу на омикрон варијанту [242]. Коначно, концентрације *IFN- α* су биле статистички значајно ниже у групама болесника са алфа/бета/гама и делта варијантом *SARS-CoV-2* вируса у односу на омикрон варијанту [242]. Резултати ове студије нам указују на нешто ниже концентрације проинфламаторних цитокина код болесника са пост ковидом изазваним омикрон варијантом *SARS-CoV-2* вируса у односу на болеснике са овом продуженом болешћу изазване ранијим варијантама *SARS-CoV-2* вируса као што су алфа/бета/гама и делта.

Као један од фактора који смањује ризик од обољевања од *COVID-19* инфекције наводи се и живот на великим надморским висинама [243-245]. Зато су веома интересантни резултати студије коју су *Del Valle-Mendoza* и сарадници спровели у Перуу са циљем да испитају утицај надморске висине на концентрацију проинфламаторних цитокина код болесника са *COVID-19* инфекцијом [246]. У питању је дескриптивна студија пресека која је спроведена у два града у Перуу:

Лими, која се налази на висини од 30 метара изнад мора и Хуаразу, који лежи на висини од 3052 метара [246]. Експерименталну групу чинили су болесници са благом до умереном формом *COVID-19* инфекције, док су контролну групу чинили здрави добровољци из ових градова код којих резултати дијагностичких тестова нису указали на присуство *SARS-CoV-2* вируса [246]. Употребом *ELISA* теста код учесника ове студије мерене су концентрације *IL-6*, *IL-2*, *IL-10*, *IFN- γ* и *TNF- α* [246]. Није уочена статистички значајна разлика у концентрацијама *IL-2*, *IL-10* и *IFN- γ* између испитиваних група [246]. Међутим, концентрације *IL-6* биле су значајно веће код испитаника који су живели у Хуаразу у односу на испитанике из Лиме, како у подгрупи оних са *COVID-19* инфекцијом (97,9 pg/ml наспрам 48,3 pg/ml), тако и у подгрупи контрола (67,3 pg/ml наспрам 16,2 pg/ml) [246]. Слично, концентрације *TNF- α* биле су значајно веће код испитаника који су живели у Хуаразу у односу на испитанике из Лиме, како у подгрупи оних са *COVID-19* инфекцијом (120,6 pg/ml наспрам 61,6 pg/ml), тако и у подгрупи контрола (89.0 pg/ml наспрам 25.9 pg/ml) [246]. Свеукупно, може се рећи да резултати ове студије на индиректан начин доприносе расветљавању чињенице да људи који живе на већим надморским висинама имају мањи ризик од обољевања од *COVID-19* инфекције и мањи ризик од морталитета од овог обољења. Наиме, особе које живе на великим надморским висинама су хронично изложене нешто вишим концентрацијама проинфламаторних цитокина, услед чега последично долази до адаптације и имунолошке толеранције [246]. Зато у случају заражавања *SARS-CoV-2* вирусом ове особе развијају лакшу форму болести, јер је њихов организам већ адаптиран на високе концентрације проинфламаторних цитокина [246].

Резултати ове докторске дисертације показали су да је концентрација *IL-21* била значајно већа на пријему и почетку хоспитализације болесника него на њиховом отпусту. *IL-21* је такође један од цитокина који би могао да има значајну улогу за настанак и одржавање цитотоксичне олује коју срећемо код болесника са *COVID-19* инфекцијом [247]. Производња овог проинфламаторног цитокина одвија се од стране активираних *CD4+T* ћелија, *NK* ћелија и *Th17* лимфоцита [247]. *IL-21* испољава

ефекте како на урођени тако и на стечени имунски одговор [247]. Ефекти овог цитокина су многобројни. Пре свега, *IL-21* активира дендритске ћелије, стимулише *NK* ћелије да продукују већу количину *IFN-γ* и тако повећава њихово цитотоксично дејство [247]. *IL-21* такође стимулише пролиферацију, диференцијацију и одржавање цитотоксичне активности *CD8+T* лимфоцита [247]. Коначно, *IL-21* такође стимулише хуморални имунски одговор, тако што стимулише пролиферацију *B* лимфоцита и њихову накнадну диференцијацију у меморијске ћелије, доприносећи на тај начин дугорочном имунском одговору [248]. И пре појаве пандемије *COVID-19* било је познато да се код болесника са акутним вирусним инфекцијама респираторног тракта могу измерити повећане концентрације *IL-21* [247,248]. На почетку пандемије *COVID-19* спроведена је студија у Турској са циљем поређења концентрације *IL-21* и *IL-6* код болесника са пнеумонијом изазваном *SARS-CoV-2* вирусом и болесника са пнеумонијом која је изазвана неким другим агенсом [249]. Укупно је овом студијом обухваћено 62 болесника са пнеумонијом, од чега је у 82% случајева она била изазвана *SARS-CoV-2* вирусом [249]. Резултати ове студије су показали да су серумске концентрације *IL-21* биле значајно више код болесника са *COVID-19* пнеумонијом у односу болеснике са пнеумонијом која је била изазвана неким другим агенсом (105,0 ng/L наспрам 92,0 ng/L) [249]. Такође, у овој студији је показано да су средње серумске концентрације *IL-21* биле значајно веће у групи болесника са *COVID-19* пнеумонијом код којих је регистровано погоршање стања (295.9 ng/L) у односу на стабилне болеснике са *COVID-19* пнеумонијом (101.0 ng/L) [249]. Коначно, показало се да *cut-off* вредност концентрације *IL-21* од 106 ng/L у серуму са сензитивношћу од 80% и специфичношћу од 60,9% указује на значајно клиничко погоршање код болесника са *COVID-19* пнеумонијом [249].

Слично као и на примеру *IL-21*, резултати ове докторске дисертације указали су на статистички значајно мање концентрације *TNF-α* на отпусту у односу на пријем на хоспитално лечење болесника са *COVID-19* инфекцијом. *Gülhan* и сарадници проучавали су факторе који доприносе смањењу концентрације *TNF-α* током хоспитализације болесника са *COVID-19* инфекцијом [250]. Они су у студију

укључили 44 болесника са *COVID-19* инфекцијом који су због ове вирусне инфекције хоспитално лечени [250]. Мерење концентрације проинфламаторних цитокина вршено је помоћу комерцијалних *ELISA* тестова, а крв је прикупљана у два наврата - током првог и седмог дана хоспитализације [250]. Резултати овог истраживања указали су да након седам дана хоспитализације долази до статистички значајног смањења концентрације *TNF-α* ($378,7 \pm 339,2$ pg/mL наспрам $297,8 \pm 272,6$ pg/mL) [250]. Смањење концентрације *TNF-α* као једног од најважнијих проинфламаторних цитокина током хоспитализације болесника са *COVID-19* инфекцијом чини се крајње логичним и може се објаснити ефикасношћу примењене терапије и побољшању клиничког стања болесника. Управо је то показала анализа *Gülhan*-а и сарадника који су показали да је смањење концентрације *TNF-α* било статистички значајно у групи болесника са *COVID-19* инфекцијом који су примали кортикостероиде, док у групи болесника који нису добијали ову терапију није дошло до статистички значајног смањења концентрације *TNF-α* [250]. Кортикостероиди су једна од најмоћнијих група имunosупресивних лекова који поред директног инхибиторног дејства на ћелије имунског система смањују и секрецију већине проинфламаторних цитокина, укључујући *TNF-α* [251]. *TNF-α* је испитан и као потенцијални предиктор појаве смртог исхода код болесника са тешким формама *COVID-19* инфекције [252]. *Smail* и сарадници спровели су проспективну мултицентричну студију са циљем да пореде концентрације цитокина попут *IL-10*, *IL-23*, *IL-17*, *CCL3*, *MCP-1*, *TNF-α* и *IFN-γ* код болесника са *COVID-19* инфекцијом и здравих контрола [252]. Укупно је у студију укључено 270 испитаника, од чега је њих 180 имало потврђену *COVID-19* инфекцију, док је у групи здравих контрола било 90 испитаника [252]. Међу болесницима са *COVID-19* инфекцијом, 45% је имало благу клиничку слику, 33,3% је имало тешку клиничку слику, док је 21,7% болесника развило критичну форму болести [252]. Резултати овог истраживања су показали да су концентрације *TNF-α* биле статистички значајно веће у свим групама болесника са *COVID-19* инфекцијом у односу на контролну групу [252]. Такође, концентрације овог проинфламаторног цитокина биле су статистички значајно веће у групи болесника са критичном формом *COVID-19* инфекције у односу на болесника са благом и тешком формом болести

[252]. Аутори су уочили позитивну корелацију између концентрација *TNF- α* и *IL-10*, односно *IL-23* [252]. Показало се да повишене концентрације цитокина као што су *TNF- α* , *IL-10* и *IL-23* имају значајну прогностичку вредност јер представљају маркере који указују на већи ризик за појаву смртог исхода код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом [252]. Донекле слични резултати добијени су и у оквиру ове докторске дисертације, будући да је у њој показано да повишене концентрације *IL-2*, *IL-6* и *TNF- α* представљају предикторе за развој тешке/веома тешке клиничке слике код болесника са *COVID-19* инфекцијом. Од раније је познато да *C*-реактивни протеин стимулише производњу *TNF- α* у моноцитима [253,254], тако да би повећање концентрације *TNF- α* које се среће код болесника са *COVID-19* инфекцијом могло бити повезано са порастом концентрације *CRP*-а које се среће код болесника са овом вирусном инфекцијом [252].

Оно што је посебно важно у вези резултата ове докторске дисертације је чињеница да је на више различитих начина уочена корелација између концентрације одређених цитокина и параметара коагулације. Пре свега, у овој докторској дисертацији је показано да постоји повезаност виших концентрација *IL-5* са продуженим временом крварења. Постоје студије које чак указују да су више концентрације *IL-5* повезане са већом стопом преживљавања код критично оболелих болесника са *COVID-19* инфекцијом [255]. Инфламација посредована *IL-5* и еозинофилима регулише експресију гена укључених у ћелијску пролиферацију, преживљавање и сазревање, као и ефекторске функције *B* лимфоцита и еозинофила [256]. Еозинофили имају важну улогу у одбрани организма од вирусних инфекција, пре свега захваљујући присуству реактивних азотних једињења и цитотоксичних протеина, попут еозинофилне пероксидазе, неуротоксина и катјонских протеина, који су смештени у гранулама ове подврсте ћелија беле крвне лозе [257]. Мало је вероватно да еозинофили директно доприносе преживљавању код болесника са критичним формама *COVID-19* инфекције, али је чињеница да *CD8+T* ћелије посредују у антивирусним одговорима, што доприноси преживљавању болесника [255,257]. Такође, у истраживању у оквиру ове докторске дисертације уочена је

корелација између нижих вредности *IL-17F* и *IFN-γ* и продуженог времена коагулације мереног параметрима као што су *INR*, *aPTT* и протромбинско време. *IL-17* је мултифункционални цитокин који испољава мешовити имунопатолошки ефекат, који се креће у распону од антиинфламаторног до проинфламаторног [126]. Међутим, када је у питању *COVID-19* инфекција, показало се да *IL-17* као и други цитокини које производе *Th17* помоћнички лимфоцити, испољава значајан проинфламаторни ефекат, при чему су нивои овог цитокина у директној корелацији са тежином болести [127,128]. С друге стране, показано је да повишене концентрације *IL-6* модулирају диференцијацију проинфламаторних *T* помоћничких лимфоцита који производе *IL-17*, те на тај начин смањују стварање регулаторних *T* ћелија које супримирају инфламацију [258]. Тако је у једној студији примећено да је присуство полиморфизама гена који резулују сниженом производњом *IL-17* праћено већом стопом 30-дневног преживљавања болесника са акутним респираторним дистрес синдромом [259]. Примећено је да је *IL-17* повезан са ендотелном дисфункцијом и тромбофилијом код болесника са *COVID-19* инфекцијом кроз индукцију агрегације тромбоцита, активацију ендотелних ћелија, стимулацију производње ткивног фактора и модулацију експресије тромбомодулина [128]. Покретање коагулационе каскаде праћено је појачањем фиброзног процеса и појавом фиброзе плућа [128]. Из тога можемо закључити да инхибиција *IL-17* доприноси превенцији фиброзе плућа код болесника са *COVID-19* инфекцијом. *IFN-γ* је кључни модулатор имунског система у борби против интрацелуларних паразита, па на тај начин доприноси заштити од специфичних вирусних инфекција [260]. Примећено је да је код болесника са тешком формом *COVID-19* инфекције одговор имунског система посредован овим цитокином снижен или одложен [131]. Такође, *Cremonesi* и сарадници су у својој студији открили да постоји инверзна повезаност између концентрација *IFN-γ* и *IL-6* у плазми болесника са *COVID-19* инфекцијом, те да је низак ниво овог проинфламаторног цитокина на почетку *COVID-19* инфекције повезан са већим ризиком од касније хоспитализације [132]. Како су у истраживању у оквиру ове докторске дисертације концентрације цитокина мерене приликом пријема болесника на хоспитално лечење, могуће је да је негативна повезаност *IFN-γ* са

продуженим временом крварења заправо последица одложене производње овог цитокина.

Важност праћења коагулационог статуса код болесника са *COVID-19* инфекцијом већ је описана у уводном делу ове докторске дисертације. Коагулопатија која прати *COVID-19* инфекцију (*CAC*) значајно доприноси морбидитету и mortalitetу од ове вирусне инфекције и зато је за клинички мониторинг болесника са *COVID-19* инфекцијом важно пратити параметре коагулације [135,136]. Током пандемије *COVID-19* клиничари су се приликом праћења коагулационог статуса болесника највише ослањали на вредности *D*-димера. Као продукт разградње фибрина, *D*-димер се у клиничкој пракси користи као индиректни маркер тромботичке активности [261]. Код болесника са *COVID-19* инфекцијом *D*-димер се показао као најпоузданији лабораторијски маркер за предвиђање тежине болести и ризика од mortaliteta [262], будући да се показало да су концентрације овог параметра коагулационог статуса значајно повишене код болесника са тешким и критичним формама ове вирусне инфекције [263]. То је од почетка указивало да су цитокинска олуја и поремећаји коагулационог статуса у јакој корелацији код болесника са *COVID-19* инфекцијом. С једне стране, прекомерна продукција проинфламаторних цитокина до које долази код болесника са тежим формама *COVID-19* инфекције изазива покретање коагулационе каскаде [264]. С друге стране, овако активиран систем коагулације стимулише даљу интензификацију инфламације. Због тога је јасно зашто се детекција евентуалног присуства *CAC* код болесника са *COVID-19* инфекцијом најбоље може извршити мерењем вредности *D*-димера [265]. Резултати ове докторске дисертације индиректно указују на повезаност виших вредности *D*-димера са развојем тежих облика *COVID-19* инфекције, будући да је у овом истраживању уочена јасна позитивна корелација између вредности *D*-димера и лабораторијских параметара инфламације, као што су *CRP*, број леукоцита и брзина седиментације еритроцита.

Такође, резултати ове докторске дисертације указали на постојање јасне негативне корелације између вредности *D*-димера и албумина. Чини се да и

корелација између поменутих параметара има логично објашњење. Наиме, познато је да албумин испољава антикоагулантно дејство које се јавља након његовог везивања за антитромбин [266]. Везивањем за антитромбин, албумин појачава неутрализацију фактора коагулације *Xa* и инхибира агрегацију тромбоцита [266].

У овој докторској дисертацији уочена је и позитивна корелација између вредности *D*-димера и аспартат аминотрансферазе (*AST*). *AST* је ензим који је неспецифичан за органе, па његове повишене вредности код болесника са *COVID-19* инфекцијом могу указивати на мултиорганско оштећење које се јавља код болесника са тешким формама ове вирусне инфекције [267]. Зато је логично да се вредности *D*-димера и *AST*-а повећавају са погоршањем клиничке слике болесника са *COVID-19* инфекцијом. Ипак, приликом тумачења повишених вредности *AST*-а које су уочене код одређеног броја болесника са *COVID-19* инфекцијом обухваћених истраживањем у оквиру ове докторске дисертације потребно је нагласити да постоји још један збуњујући фактор од интереса. У питању су лекови који су употребљени за лечење болесника са *COVID-19* инфекцијом, као што су антивирусни лекови (фавипиравир), имуносупресиви (тоцилизумаб), антimalарици (хлорокин) и плејада различитих антибиотика широког спектра дејства (левофлоксацин, ванкомицин, меропенем, метронидазол). Наиме, сви наведени лекови могу да доведу испоље хепатотоксично дејство и да доведу до пораста концентрација јетриних трансманиза у крви [268-274], тако да је за јасно тумачење везе између вредности *D*-димера и *AST*-а потребно и то имати на уму.

Вредности *D*-димера биле су у значајној позитивној корелацији са концентрацијама проинфламаторних цитокина попут *IL-1* и *IL-6* код болесника са *COVID-19* инфекцијом обухваћених овом докторском дисертацијом. Ова корелација је у потпуности логична, будући да је познато да ови цитокини посредују у процесу тромбозе кроз активацију тромбоцита, ендотела, моноцита и фактора коагулације *VIIIa* [222]. С друге стране, у овој докторској дисертацији уочена је негативна корелација између вредности *D*-димера и *IL-5*. Иако други истраживачи нису открили овакву повезаност између ова два параметра, може се рећи да овај налаз није

парадоксалан. Као што је већ наглашено, код болесника са *COVID-19* инфекцијом није толико изражена активација *Th2* имунског одговора, а због тога ни продукција *Th2* проинфламаторних цитокина попут *IL-5* и *IL-9* [228].

Фибриноген је такође значајно повишен код критично оболелих болесника са *COVID-19* инфекцијом и повезан је са већом стопом морталитета због свог прокоагулатног дејства и доприноса настанку *CAC* [262]. Резултати ове докторске дисертације су кохерентни са овим налазима, будући да је у овом истраживању показано да су концентрације фибриногена биле значајно више код болесника са *COVID-19* инфекцијом који су примали кисеоничну терапију за лечење тешких и веома тешких облика ове вирусне инфекције. Од раније је познато да се експресија и синтеза фибриногена повећавају за 2 до 3 пута током акутне фазе инфламације [275]. Такође је у овој дисертацији уочена значајна, али слаба повезаност између концентрације фибриногена и *IL-17F*. Зашто су вредности фибриногена у позитивној корелацији баш са *IL-17F*, а не са неким другим мереним цитокинима, није једноставно објаснити. Као што је већ наведено, *IL-17F* је мултифункционални цитокин чији се распон дејства креће од анти- до проинфламаторног [126]. Ипак, када је у питању *COVID-19* инфекција, показало се да овај цитокин испољава значајан проинфламаторни ефекат и да су његове концентрације веће код болесника са тежим формама ове болести [127,128]. Из тога можемо закључити да се уочена корелација између вредности фибриногена и *IL-17F* свакако не може означити као парадоксална нити контроверзна.

Још један параметар коагулационог статуса који треба пажљиво пратити код болесника који болују од *COVID-19* инфекције је број тромбоцита. Повећана активност тромбоцита се примећује код болесника са тежим облицима *COVID-19* инфекције [126]. Међутим, резултати објављених студија указују да око четвртина болесника заражених *SARS-CoV-2* вирусом развија тромбоцитопенију [126,276]. Чак се показало да је број тромбоцита мањи што је облик *COVID-19* тежи [277]. Појава тромбоцитопеније код болесника са *COVID-19* инфекцијом може се објаснити помоћу неколико различитих механизма. Један од могућих механизма којим код

болесника са тежим формама *COVID-19* инфекције долази до развоја тромбоцитопеније јесте оштећење хематопоезе до које долази услед цитокинске олује, односно системске инфламације [278]. Други могући разлог тромбоцитопеније код ових болесника могла би да буде прекомерна потрошња тромбоцита услед прекомерне продукције тромботичких микроангиопатија у склопу *CAC* [278,279]. *Boccatonda* и сарадници су показали да постоји јака негативна корелација између броја тромбоцита и вредности *CRP*-а код болесника са *COVID-19* инфекцијом, док није уочено постојање значајне корелације између броја тромбоцита и вредности прокалцитонина [280].

Протромбинско време и *aPTT* нису тако поуздани маркери *CAC*-а као што је то случај са вредностима *D*-димера и фибриногена [281]. Главни разлог томе огледа се у чињеници да различити фактори попут употребе антикоагулантних лекова могу да имају значајан утицај на вредности ових параметара код болесника са *COVID-19* инфекцијом. Ипак, поједини аутори су уочили одређене правилности када је у питању повезаност протромбинског времена и тежине *COVID-19* инфекције. Тако су *Tekle* и сарадници показали да су вредности протромбинског времена повишене код болесника са умереним до тешким облицима *COVID-19* инфекције [281]. Сматра се да до продужетка протромбинског времена код болесника са тешким облицима *COVID-19* инфекције долази услед потрошње или потпуног губитка фактора коагулације који настаје услед стања претеране хиперкоагулабилности крви [282]. Важно је истаћи да постоје студије са сасвим опозитним закључцима по питању евентуалне повезаности протромбинског времена и тежине *COVID-19* инфекције [283-285]. Чини се да је *aPTT* још мање поуздан маркер тежине *COVID-19* инфекције у односу на протромбинско време, будући да су *Tekle* и сарадници показали да се вредности *aPTT*-а могу повећати или смањити код болесника са овом вирусном инфекцијом [281].

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације су показали да је протромбинско време у негативној корелацији са вредностима холестерола код болесника са *COVID-19* инфекцијом. Ова корелација између протромбинског

времена и холестерола је позната у клиничкој пракси и може се рећи да није специфична за *COVID-19* инфекцију. Тако су *Okada* и сарадници показали да је *INR*, параметар који је директно изведен из протромбинског времена, у негативној корелацији са индикаторима синтезе протеина у јетри попут албумина и холестерола, код болесника са акутном декомпензованом срчаном инсуфицијенцијом [80].

Велики број истраживача широм света истраживао је могућност праћења концентрација различитих проинфламаторних цитокина као предиктивних маркера у сврху предвиђања тежине клиничке слике, клиничког тока болести и/или морталитета болесника са *COVID-19* инфекцијом. *Zidan* и сарадници су у периоду од јануара до септембра 2022. године спровели проспективну кохортну студију на универзитетској болници у Александрији у Египту са циљем да испитају потенцијалну употребу *IL-10* и нивоа фосфора као предиктора времена побољшања клиничког стања болесника са *COVID-19* инфекцијом [287]. Укупно су у истраживање укључили 43 болесника са умереном до тешком формом *COVID-19* инфекције [287]. Резултати њиховог истраживања су показали да се време побољшања стања болесника са *COVID-19* инфекцијом одлаже за 1 дан са сваким повећањем нивоа фосфора од 0,84 meq/L, односно са сваким повећањем концентрације *IL-10* у вредности од 100 pg/mL [287]. Предиктивни модел који су развили ови аутори објашњава чак 85,9% варијабилности и може се сматрати веома поузданим [287]. Због тога аутори сматрају да се концентрације фосфора и *IL-10* требају рутински пратити приликом пријемама болесника са *COVID-19* инфекцијом на хоспитално лечење [287]. Ове вредности помажу приликом одређивања пројектованог времена опоравка болесника, што може имати значајан утицај на доношење клиничких одлука [287]. Препознавање болесника са *COVID-19* инфекцијом који ће се брже опоравити може помоћи приликом планирања расподеле ресурса, отпуста болесника и креирања свеобухватног плана лечења болесника са овом вирусном инфекцијом [287].

Del Valle и сарадници су у периоду од марта до априла 2020. године спровели велику кохортну студију у Њу Јорку са циљем да испитају могућност употребе

различитих проинфламаторних цитокина као предиктивних маркера за развој лошијих клиничких исхода код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом [288]. Укупно су у студију укључили 1484 болесника са *COVID-19* инфекцијом [288]. Код већине болесника концентрација проинфламаторних цитокина је мерена у једном наврату, док је код 244 болесника мерење концентрације проинфламаторних цитокина вршено више пута [288]. Резултати овог истраживања су показали да су високе концентрације *IL-6*, *IL-8* и *TNF- α* повезане се појавом лошијих клиничких исхода код болесника са *COVID-19* инфекцијом независно од других клиничких и социо-демографских параметара [288].

Могућност употребе проинфламаторних цитокина у предвиђању морталитета код болесника са најтежим формама *COVID-19* инфекције била је предмет проспективне кохортне студије коју су *Onuk* и сарадници спровели у болници у Кајзерију у Турској у периоду од марта 2021. до марта 2022. године [289]. Они су у свом истраживању регрутовали укупно 63 болесника са *COVID-19* инфекцијом који су лечени у јединици интензивне неге, од чега је 36 болесника преживело, док је њих 27 умрло [289]. Резултати овог истраживања су показали да су концентрације цитокина као што су *IL-10*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-1 β* , *TNF- α* и *HMGB-1* биле статистички значајно веће у групи преминулих болесника са *COVID-19* инфекцијом у односу на групу болесника који су преживели [289]. Аутори закључују да се концентрације *IL-10*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-1 β* , *TNF- α* и *HMGB-1* могу употребити као предиктори смртног исхода код болесника са најтежим формама *COVID-19* инфекције који се хоспитално лече у једницама интензивне неге [289].

Hawerkamp и сарадници су на почетку пандемије *COVID-19* спровели кохортну студију са циљем да испитају повезаност концентрације проинфламаторних цитокина са клиничким исходима код невакцинисаних болесника са *COVID-19* инфекцијом у Даблину у Ирској [290]. Укупно је у истраживању учествовало 118 болесника са *COVID-19* инфекцијом, од чега је око 75% њих имало умерену до тешку клиничку форму ове болести [290]. Резултати овог истраживања су показали да су високе концентрације проинфламаторних цитокина попут *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-*

33, *G-CSF*, *TNF- α* и *IP-10* повезане са тежом формом *COVID-19* инфекције (прилагођени $OR=1,40$), применом инвазивне механичке вентилације (прилагођени $OR=1,61$) и смртог исхода (прилагођени $OR=1,57$) код болесника са *COVID-19* инфекцијом [290].

Проучавање потенцијалног утицаја проинфламаторних цитокина на биохемијске параметре код болесника са *ARDS*-ом и *COVID-19* инфекцијом било је предмет истраживања које су *Al-Muhana* и сарадници спровели у Ираку [291]. Укупно је у истраживање било укључено 65 болесника са *COVID-19* инфекцијом [291]. Резултати овог истраживања су указали да постоји негативна повезаност између вредности *IL-6* и сатурације крви кисеоником, будући да су више концентрације овог проинфламаторног цитокина биле праћене нижим вредностима *SpO2* код болесника [291]. Такође, аутори су уочили јасну негативну корелацију између концентрације албумина у серуму и проинфламаторних *IL-6* и *IL-1 α* [291].

Basheer и сарадници су такође проучавали могућност употребе цитокина као предиктивних маркера код болесника са *COVID-19* инфекцијом [292]. Они су истраживање спровели у Израелу у периоду од јуна до августа 2021. године и у том наврату су регрутовали 40 болесника са *PCR* потврђеном дијагнозом *COVID-19* инфекције [292]. Резултати њиховог истраживања су показали да су *IFN- γ* и *IL-10* најважнији фактори који доприносе појави смртог исхода код болесника са *COVID-19* инфекцијом [292]. Такође, показало се да високе концентрације *TGF- β* , *CXCL-10*, *IL-10*, *IL-6* и *TNF- α* корелирају са тежином клиничке слике и захваћеношћу плућа код болесника са *COVID-19* инфекцијом [292]. С друге стране, високе концентрације *IFN- γ* , *IL-7*, *MMP-7* и *IGF-1* показале су протективан ефекат према оштећењу плућа и тежини клиничке слике код болесника са *COVID-19* инфекцијом [292].

Резултати ове докторске дисертације допринели су расветљавању патолошких механизма који прате *COVID-19* инфекцију. Узимајући у обзир резултате овог и великог броја других истраживања које су спровели различити истраживачи широм света, недвосмислено се може закључити да прекомерна продукција

проинфламаторних цитокина представља окидач за појаву различитих поремећаја код болесника са тешким и веома тешким формама *COVID-19* инфекције. Међу овим поремећајима нарочито се својом учесталошћу и тежином издвајају поремећаји коагулације. Зато је код болесника са *COVID-19* инфекцијом уз праћење других лабораторијских и клиничких маркера неопходно редовно контролисање вредности параметара коагулације, као што су *D*-димер, фибриноген, протромбинско време и други. Вредности ових параметара важан су показатељ тежине болести и неопходно их је пратити током читавог периода лечења болесника са *COVID-19* инфекцијом. Корелација између концентрације проинфламаторних цитокина и параметара коагулације која је уочена у истраживању у оквиру ове докторске дисертације може се објаснити помоћу више механизма. Ипак, са становишта клиничког праћења и лечења болесника са *COVID-19* инфекцијом најважније је да ова корелација постоји и да може бити искоришћена у сврхе побољшања плана лечења и исхода болесника са *COVID-19* инфекцијом. Резултати овог истраживања нуде снажне доказе о неопходности рутинског мерења и праћења концентрација проинфламаторних цитокина и параметара коагулације током читавог периода хоспиталног лечења болесника са *COVID-19* инфекцијом.

6. Закључци

Најважнији закључци истраживања у оквиру ове докторске дисертације могу се представити на следећи начин:

- Серумске концентрације проинфламаторних цитокина *IL-21* и *TNF- α* биле су значајно више приликом пријема на хоспитално лечење него приликом отпуста болесника са тешком/веома тешком формом *COVID-19* инфекције.
- Серумске концентрације *IL-2* биле су значајно више, а *IL-21* и *IL-22* значајно ниже на отпусту него на пријему болесника са благом/умереном формом *COVID-19* инфекције на хоспитално лечење.
- Серумске концентрације проинфламаторних цитокина *IL-2*, *IL-6*, *IL-17A* и *TNF- α* биле су значајно више код болесника са тешком/веома тешком формом *COVID-19* инфекције у односу на болесника са благом/умереном формом ове вирусне инфекције.
- Није уочена статистички значајна разлика у концентрацијама цитокина *IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-17F*, *IL-21*, *IL-22* и *IFN- γ* између група болесника са благом/умереном и тешком/веома тешком формом *COVID-19* инфекције.
- Више серумске концентрације *IL-2*, *IL-6*, и *TNF- α* показале су као предиктори за развој тешке/веома тешке форме *COVID-19* инфекције.
- Нису уочене статистички значајне разлике у вредностима параметара коагулације између група са благом/умереном и тешком/веома тешком формом *COVID-19* инфекције.
- Уочена је средње јака негативна корелација између вредности *D*-димера и серумске концентрације *IL-5* код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Уочена је позитивна корелација између вредности *D*-димера и серумске концентрације *IL-6* код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.

- Уочена је јака негативна корелација између вредности активiranог парцијалног тромбопластинског времена и *IFN-γ* код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Уочена је слаба позитивна корелација између вредности фибриногена и серумске концентрације *IL-17F* код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Уочена је слаба позитивна корелација између броја тромбоцита и серумске концентрације *IL-17F* код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Ниже серумске концентрације *IL-17F* на пријему и нижи ниво образовања наших болесника били су предиктори веће вредности *INR*-а код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Ниже серумске концентрације *IFN-γ* биле су предиктор виших вредности *aPTT*-а код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Дуже трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације и употреба меропенема били су предиктори виших вредности *D*-димера код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Некоришћење кисеоничне терапије и примена кортикостероида били су предиктори виших вредности *INR*-а код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Краће трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације и поремећај срчаног ритма били су предиктори виших вредности протробинског времена код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.
- Ниже серумске концентрације *IFN-γ*, некоришћење кисеоничне терапије и поремећај срчаног ритма били су предиктори виших вредности активiranог парцијалног тромбопластинског времена код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.

- Краће трајање симптома *COVID-19* пре хоспитализације и већа захваћеност плућних поља били су предиктори виших вредности фибриногена у крви код хоспитализованих болесника са *COVID-19* инфекцијом.

7. Литература

1. Krammer F. The role of vaccines in the COVID-19 pandemic: what have we learned? *Semin Immunopathol.* 2024;45(4-6):451-468.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 Aug 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Последњи пут посећено: 17.07.2024. године.
3. Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
4. World Health Organization. Archived: WHO Timeline - COVID-19. Доступно на: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Последњи пут посећено: 30.08.2024. године.
5. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(9):2000178.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Potvrđen prvi slučaj koronavirusa u Srbiji. Доступно на: <https://www.srbija.gov.rs/vest/449130/potvrdjen-prvi-slucaj-koronavirusa-u-srbiji.php>. Последњи пут посећено: 17.07.2024. године.
7. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021;13(2):202.
8. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40(2):182-186.
9. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, Zheng M, Yang B, Chen Z. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21(5):343-360.
10. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, et al. *Virus Taxonomy. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Elsevier, San Diego, USA; 2012. pp. 770–783.

11. Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D708–D717.
12. Marchenko V, Danilenko A, Kolosova N, Bragina M, Molchanova M, Bulanovich Y, Gorodov V, Leonov S, Gudymo A, Onkhonova G, Svyatchenko S, Ryzhikov A. Diversity of gammacoronaviruses and deltacoronaviruses in wild birds and poultry in Russia. *Sci Rep.* 2022;12(1):19412.
13. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236.
14. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pöhlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011;85(9):4122-34.
15. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology.* 2001;279(2):371–374.
16. Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol.* 2004;12(10):466–472.
17. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237–261.
18. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015;202:120–134.
19. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells.* 2021;10(4):821.
20. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses. *ume 1282. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2015. An overview of their replication and pathogenesis; pp. 1–23. (Therapeutic Antibodies).*

21. Gupta P, Gupta V, Singh CM, Singhal L. Emergence of COVID-19 Variants: An Update. *Cureus*. 2023;15(7):e41295.
22. Wang Y, Tang CY, Wan XF. Antigenic characterization of influenza and SARS-CoV-2 viruses. *Anal Bioanal Chem*. 2022;414(9):2841-2881.
23. Khare S, Gurry C, Freitas L, et al. GISAID's role in pandemic response. *China CDC Wkly*. 2021;3:1049–1051.
24. Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>. Последњи пут посећено: 18.07.2024. године.
25. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021;325(13):1324-1326.
26. Scheller C, Krebs F, Minkner R, Astner I, Gil-Moles M, Wätzig H. Physicochemical properties of SARS-CoV-2 for drug targeting, virus inactivation and attenuation, vaccine formulation and quality control. *Electrophoresis*. 2020;41(13-14):1137-1151.
27. Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus. *Adv Virol*. 2011;2011:734690.
28. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
29. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-79.
30. Klein M, Deforest A. In: Block SS. (Ed.). *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.

31. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Statistički podaci o virusu COVID-19 u Republici Srbiji. Доступно на: <https://covid19.rs/>. Последњи пут посећено: 31.08.2024. године.
32. Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, Hannani K. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. BMC Infect Dis. 2022;22(1):906.
33. The Japan Times. Japan likely experiencing 10th wave of COVID-19. Доступно на: <https://www.japantimes.co.jp/news/2024/01/29/japan/science-health/japan-covid-10th-wave/>. Последњи пут посећено: 19.07.2024. године.
34. Banjac J, Vuković V, Pustahija T, Bohucki N, Berić DK, Medić S, Petrović V, Ristić M. Epidemiological Characteristics of COVID-19 during Seven Consecutive Epidemiological Waves (2020-2022) in the North Bačka District, Serbia. Viruses. 2023;15(11):2221.
35. Yuan L, Zhi N, Yu C, Ming G, Yingle L, Kumar GN, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. bioRxiv. 2020.03.08.982637;
36. Kirubananthan L, Illuri R, Rajendran R, Chandrasekaran PR. Mechanism and transmission routes of COVID-19. Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19). 2021:65–88.
37. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, Shen J, Lv Y, Pan L, Ding P, Wang X, Wang Y, MacIntyre CR, Shi X. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Environ Int. 2020;144:106039.
38. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. Environ Res. 2020;188:109819.
39. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. medRxiv 2020.03.23.20039446.
40. McIntosh K, Hirsch MS. Bloom A: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) UpToDate Hirsch MS Bloom. 2020;5:1–1.

41. 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*. 2020;323:1843–4.
42. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):892–893.
43. Halaji M, Heiat M, Faraji N, Ranjbar R. Epidemiology of COVID-19: An updated review. *J Res Med Sci*. 2021;26:82.
44. Du Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, Jia H. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):31.
45. Ji H, Liu L, Huang T, Zhu Y. Nosocomial infections in psychiatric hospitals during the COVID-19 outbreak. *Eur J Psychiatry*. 2020;34:177–179.
46. Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, Al Tai A, Al Salmi I, Al Harthi H, Al Saadi M, Al Mughairy A, Gutierrez R, Al Blushi Z. Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. *Int J Infect Dis*. 2021;102:32–36.
47. Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect*. 2020;105:100–101.
48. Sun H, Lu M, Chen S, Cheng Z, Xiong Y, Wang X. Nosocomial SARS-CoV-2 infection among nurses in wuhan at a single centre. *J Infect*. 2020;80:e41–e42.
49. Boulos L, Curran JA, Gallant A, Wong H, Johnson C, Delahunty-Pike A, Saxinger L, Chu D, Comeau J, Flynn T, Clegg J, Dye C. Effectiveness of face masks for reducing transmission of SARS-CoV-2: a rapid systematic review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2023;381(2257):20230133.
50. Chou R, Dana T, Jungbauer R. 2022. Update Alert 8: masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings. *Ann. Intern. Med.* 175, W108-W109.
51. World Health Organization (WHO): Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID- 19) and considerations during severe shortages. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/rational-use-of-personal->

[protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](#). Последњи пут посећено: 20.07.2024. године.

52. Razu SR, Yasmin T, Arif TB, Islam MS, Islam SMS, Gesesew HA, Ward P. Challenges Faced by Healthcare Professionals During the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Inquiry From Bangladesh. *Front Public Health*. 2021;9:647315.
53. a.R.F.S. GBD 2017 Injuries. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. 2019; 6:e831–59.
54. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus disease 19 (COVID-19): Implications for clinical dental care. *J Endod*. 2020;46:584–95.
55. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90-107.
56. Flook M, Jackson C, Vasileiou E, et al. Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality. *BMC Infect Dis*. 2021;21:342.
57. Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020;26:1205–1211.
58. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021;76:428–455.
59. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92:577–583.
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
61. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ (Open)*. 2021;11:e044640.
62. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology*. 2021;9:65–72.

63. Lisco G, Tullio AD, Stragapede A, et al. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *J Clin Med*. 2021;10:2920.
64. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021;130:104219.
65. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1446–1459.
66. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020;48:773–777.
67. Bange EM, Han NA, Wileyto P, Kim JY, Gouma S, Robinson J, et al. CD8 T cells compensate for impaired humoral immunity in COVID-19 patients with hematologic cancer. *Res Sq [Preprint]*. 2021: rs.3.rs-162289.
68. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:362–373.
69. Horita N, Fukumoto T. Global case fatality rate from COVID-19 has decreased by 96.8% during 2.5 years of the pandemic. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28231.
70. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519-522.
71. Rosić N, Šantrić-Milićević M. COVID-19 mortality in Belgrade. *Serbian Journal of the Medical Chamber*. 2021;2(3):236-47.
72. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799.
73. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848.
74. Nishiura H. Case fatality ratio of pandemic influenza. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):443-444.

75. Tenforde MW, Link-Gelles R. Reduction in COVID-19-related mortality over time but disparities across population subgroups. *The Lancet*. 2023;8(5):E327-E328.
76. Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1011.
77. Navas-Martín SR, Weiss S. Coronavirus replication and pathogenesis: Implications for the recent outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and the challenge for vaccine development. *J Neurovirol*. 2004;10:75–85.
78. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:727–732.
79. Davidson AM, Wysocki J, Batlle D. Interaction of SARS-CoV-2 and other coronavirus with ACE (Angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: Therapeutic implications. *Hypertension*. 2020;76:1339–1349.
80. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–637.
81. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): The tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) *J Pathol*. 2004;203:740–743.
82. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, Wang H, Li Z, Zhao L, Geng J, 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;210:288–297.
83. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158:1518–1519.
84. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158:1831–1833.e3.
85. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, Zhang Q, Qi W. Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69:1141–1143.

86. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(1):21-39.
87. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269.
88. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-170.
89. Ziebuhr J, Snijder EJ, Gorbalenya AE. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J Gen Virol.* 2000;81(Pt 4):853-79.
90. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol.* 2003;331(5):991-1004.
91. Lokugamage KG, Narayanan K, Huang C, Makino S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus protein nsp1 is a novel eukaryotic translation inhibitor that represses multiple steps of translation initiation. *J Virol.* 2012;86(24):13598-608.
92. Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, Koepke L, Denk T, Hirschenberger M, et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6508):1249-1255.
93. Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler LA, et al. SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27(10):959-966.
94. Cortese M, Lee JY, Cerikan B, Neufeldt CJ, Oorschot VMJ, Köhrer S, et al. Integrative Imaging Reveals SARS-CoV-2-Induced Reshaping of Subcellular Morphologies. *Cell Host Microbe.* 2020;28(6):853-866.e5.
95. Snijder EJ, Limpens RWAL, de Wilde AH, de Jong AWM, Zevenhoven-Dobbe JC, Maier HJ, et al. A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis. *PLoS Biol.* 2020;18(6):e3000715.

96. Tanveer A, Akhtar B, Sharif A, Saleem U, Rasul A, Ahmad A, Jilani K. Pathogenic role of cytokines in COVID-19, its association with contributing co-morbidities and possible therapeutic regimens. *Inflammopharmacology*. 2022;30(5):1503-1516.
97. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–613.
98. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1–12.
99. Barteel E, McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine*. 2013;63:237–240.
100. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, ET AL. Post-Covid-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute covid-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451–1456.
101. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):789-798.
102. Siu KL, Yuen KS, Castano-Rodriguez C, Ye ZW, Yeung ML, Fung SY, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019;33(8):8865–8877.
103. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004077.
104. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88(2):913–924.
105. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by

- Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327–331.
106. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias SDSG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):1–12.
 107. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, De Luca G, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(4):e253–e261.
 108. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331.
 109. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400.
 110. Bhattacharjee A, Shukla M, Yakubenko VP, Mulya A, Kundu S, Cathcart MK. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2013;54:1–16.
 111. Renu K, Prasanna PL, Valsala GA. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage: a review. *Life Sci*. 2020;255:117839.
 112. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.
 113. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: a review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines (basel)* 2021;9(5):436.

114. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Maladies Infect.* 2020;50(4):382.
115. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260.
116. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–818.
117. ElKassar N, Gress RE. An overview of IL-7 biology and its use in immunotherapy. *J Immunotoxicol.* 2010;7(1):1–7.
118. Adamo S, Chevrier S, Cervia C, Zurbuchen Y, Raeber ME, Yang L, et al. Profound dysregulation of T cell homeostasis and function in patients with severe COVID-19. *Allergy.* 2021;76(9):2866–2881.
119. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
120. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight.* 2020;5(13):e139834.
121. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):e137799.
122. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol.* 2020;11:827.
123. King IL, Segal BM. Cutting edge: IL-12 induces CD4+CD25- T cell activation in the presence of T regulatory cells. *J Immunol.* 2005;175(2):641–645.
124. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, Anderson DE, Chia WN, Chia PY, et al. Viral dynamics and immune correlates of coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2932–e2942.

125. Liu Y, Chen D, Hou J, Li H, Cao D, Guo M, et al. An inter-correlated cytokine network identified at the center of cytokine storm predicted COVID-19 prognosis. *Cytokine*. 2021;138:155365.
126. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1593-1602.
127. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):345-346.
128. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, Mascolo N, Iqbal AJ, Maione F. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102572.
129. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TB, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463–469.
130. Levy DE, García-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12(2–3):143–156.
131. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, Hanson AL, Kotagiri P, Dunmore BJ, et al; Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease-National Institute of Health Research (CITIID-NIHR) COVID BioResource Collaboration; Göttgens B, Toshner M, Hess C, Bradley JR, Lyons PA, Smith KGC. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8⁺ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021;54(6):1257-1275.e8.
132. Cremoni M, Allouche J, Graça D, Zorzi K, Fernandez C, Teisseire M, et al. Low baseline IFN- γ response could predict hospitalization in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2022;13:953502.
133. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768.

134. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629.
135. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(10):639-649.
136. Miljić P. Characteristics and treatment of coagulopathy associated with COVID-19. *MedPodml.* 2021;72(3):70-77.
137. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-6.
138. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17-L31.
139. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 2010;84(2):1198-205.
140. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.* 2008;18(2):290-301.
141. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev.* 1992;44(1):1-80.
142. Marceau F, Bawolak MT, Fortin JP, Morissette G, Roy C, Bachelard H, et al. Bifunctional ligands of the bradykinin B2 and B1 receptors: An exercise in peptide hormone plasticity. *Peptides.* 2018;105:37-50.
143. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020;9:e57555.

144. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Suffritti C, et al. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol.* 2020;11:2014.
145. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.
146. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999.
147. Caillon A, Trimaille A, Favre J, Jesel L, Morel O, Kauffenstein G. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):17-31.
148. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med.* 2020;217(12):e20201129.
149. Duloquin G, Pommier T, Georges M, Giroud M, Guenancia C, Béjot Y, et al. Is COVID-19 Infection a Multiorganic Disease? Focus on Extrapulmonary Involvement of SARS-CoV-2. *J Clin Med.* 2024;13(5):1397.
150. Protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19: verzija 8. Доступно на: chrome-extension:
[https://dzgm.rs/dokumenta/Terapijski%20protokol%20COVID-19%20%2006.07.verzija8%20\(1\)%20\(1\).pdf](https://dzgm.rs/dokumenta/Terapijski%20protokol%20COVID-19%20%2006.07.verzija8%20(1)%20(1).pdf). Последњи пут посећено: 27.08.2024. године.
151. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11.
152. Morbini P, Benazzo M, Verga L, Pagella FG, Mojoli F, Bruno R, et al. Ultrastructural Evidence of Direct Viral Damage to the Olfactory Complex in Patients Testing Positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(10):972-973.

153. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1200-1203.
154. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, Plaza-Manzano G. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820-3825.
155. Mariet AS, Giroud M, Benzenine E, Cottenet J, Roussot A, Aho-Glélé LS, et al. Hospitalizations for Stroke in France During the COVID-19 Pandemic Before, During, and After the National Lockdown. *Stroke*. 2021;52(4):1362-1369.
156. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-2456.
157. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912.
158. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(7):37.
159. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
160. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, Schmidt M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123-1139.
161. Pommier T, Benzenine E, Bernard C, Mariet AS, Béjot Y, Giroud M, et al. Trends of Myocarditis and Endocarditis Cases before, during, and after the First Complete COVID-19-Related Lockdown in 2020 in France. *Biomedicines*. 2022;10(6):1231.

162. Theetha Kariyanna P, Sabih A, Sutarjono B, Shah K, Vargas Peláez A, Lewis J, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Pericarditis. *Cureus*. 2022;14(8):e27948.
163. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ, De Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res*. 2021;117(14):2705-2729.
164. Nappi F, Giacinto O, Ellouze O, Nenna A, Avtaar Singh SS, Chello M, Bouzguenda A, Copie X. Association between COVID-19 Diagnosis and Coronary Artery Thrombosis: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(3):702.
165. Akkawi AR, Ghazal M. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: A Review of the Literature. *Cureus*. 2021;13(9):e17797.
166. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-1444.
167. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
168. El-Kassas M, Alboraie M, Elbadry M, El Sheemy R, Abdellah M, Afify S, et al. Non-pulmonary involvement in COVID-19: A systemic disease rather than a pure respiratory infection. *World J Clin Cases*. 2023;11(3):493-505.
169. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766-773.
170. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-678.

171. Milovanović D, Janković SM, Ružić Zečević D, Folić M, Rosić N, Jovanović D, et al. Treatment of coronavirus disease (COVID-19). *Med. čas.* 2020;54(1):23-43.
172. Rong G, Zheng Y, Chen Y, Zhang Y, Zhu P, Sawan M. COVID-19 Diagnostic Methods and Detection Techniques. *Encyclopedia of Sensors and Biosensors.* 2023:17–32.
173. Adachi D, Johnson G, Draker R, Ayers M, Mazzulli T, Talbot PJ, et al. Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Methods.* 2004;122(1):29-36.
174. Setianingsih TY, Wiyatno A, Hartono TS, Hindawati E, Rosamarlina, Dewantari AK, et al. Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015-2016. *Int J Infect Dis.* 2019;86:102-107.
175. Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):97-101.
176. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
177. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-389.
178. 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. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
179. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-217.

180. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612-617.
181. Schwartz IS, Boulware DR, Lee TC. Hydroxychloroquine for COVID19: The curtains close on a comedy of errors. *Lancet Reg Health Am*. 2022;11:100268.
182. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1125246.
183. Chakraborty C, Bhattacharya M, Dhama K. SARS-CoV-2 Vaccines, Vaccine Development Technologies, and Significant Efforts in Vaccine Development during the Pandemic: The Lessons Learned Might Help to Fight against the Next Pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):682.
184. Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs*. 2020;80(13):1355-1363.
185. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826.
186. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(4):370-376.
187. Zhao L, Zhong W. Mechanism of action of favipiravir against SARS-CoV-2: Mutagenesis or chain termination? *Innovation (Camb)*. 2021;2(4):100165.
188. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, et al. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomed Pharmacother*. 2023;162:114367.
189. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(4):455-460.
190. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-520.
191. Danysz W, Dekundy A, Scheschonka A, Riederer P. Amantadine: reappraisal of the timeless diamond-target updates and novel therapeutic potentials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(2):127-169.

192. Jamjian MC, McNicholl IR. Enfuvirtide: first fusion inhibitor for treatment of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(12):1242-7.
193. Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos I, Sekeri K, Ntanasis-Stathopoulos A, Gavriatopoulou M, Psaltopoulou T, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis on Randomized Controlled Trials. *Viruses*. 2023;15(3):765.
194. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-1988.
195. Piscoya A, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, Rocco J, Roman YM, Escobedo AA, et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269368.
196. McKay LI, Cidlowski JA. Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13780/>. Последњи пут посећено: 30.08.2024. године.
197. Thakur M, Datusalia AK, Kumar A. Use of steroids in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2022;914:174579.
198. Ebrahimi Chaharom F, Pourafkari L, Ebrahimi Chaharom AA, Nader ND. Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;72:102107.
199. Lu S, Huang X, Liu R, Lan Y, Lei Y, Zeng F, et al. Comparison of COVID-19 Induced Respiratory Failure and Typical ARDS: Similarities and Differences. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:829771.
200. Neves da Silva L, Domingues Fernandes R, Costa R, Oliveira A, Sá A, Mosca A, et al. Prediction of Noninvasive Ventilation Failure in COVID-19 Patients: When Shall We Stop? *Cureus*. 2022;14(10):e30599.
201. Cronin JN, Camporota L, Formenti F. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Exp Physiol*. 2022;107(7):683-693.

202. Khan W, Safi A, Muneeb M, Mooghal M, Aftab A, Ahmed J. Complications of invasive mechanical ventilation in critically ill Covid-19 patients - A narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;80:104201.
203. Chirico F, Teixeira da Silva JA, Tsigaris P, Sharun K. Safety & effectiveness of COVID-19 vaccines: A narrative review. *Indian J Med Res*. 2022;155(1):91-104.
204. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, Lagkadinou E, Türeci Ö, Pather S, Neels P. Clinical development and approval of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(5):609-619.
205. Marta RA, Nakamura GEK, de Matos Aquino B, Bignardi PR. COVID-19 vaccines: Update of the vaccines in use and under development. *Vacunas*. 2022;23:S88-S102.
206. Premikha M, Chiew CJ, Wei WE, Leo YS, Ong B, Lye DC, et al. Comparative Effectiveness of mRNA and Inactivated Whole-Virus Vaccines Against Coronavirus Disease 2019 Infection and Severe Disease in Singapore. *Clin Infect Dis*. 2022;75(8):1442-1445.
207. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e26–35.
208. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
209. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2020;383:2427–38.
210. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:977–82.

211. Long B, Bridwell R, Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am J Emerg Med*. 2021;49:58–61.
212. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>. Последњи пут посећено: 31.08.2024. године.
213. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in covid-19. *Turk J Biol*. 2021;45(SI–1):372–389.
214. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2020;11(1).
215. Valizadeh H, Abdolmohammadi-vahid S, Danshina S, et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020:89.
216. Choi JH, Lee YH, Kwon TW, Ko SG, Nah SY, Cho IH. Can Panax ginseng help control cytokine storm in COVID-19? *J Ginseng Res*. 2022;46(3):337–347.
217. Xiao T, Yan Z, Xiao S, Xia Y. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1).
218. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(5):471–480.
219. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell*. 2020;184(1):169–183.e17.
220. Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Complement-coagulation cross-talk: A potential mediator of the physiological activation of complement by low pH. *Front Immunol*. 2015;6:215.
221. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2021;19:1397–1413.

222. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455–462.
223. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1747–1751.
224. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol.* 2001;115:3–12.
225. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology.* 2008;47:729–736.
226. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.04.01.20047381.
227. Bacci MR, Leme RC, Zing NP, Murad N, Adami F, Hinnig PF, Feder D, Chagas AC, Fonseca FL. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015;48:427–432.
228. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155323.
229. Wolszczak-Biedrzycka B, Dorf J, Wojewódzka-Żeleznikowicz M, Żendzian-Piotrowska M, Dymicka-Piekarska VJ, Matowicka-Karna J, Maciejczyk M. Unveiling COVID-19 Secrets: Harnessing Cytokines as Powerful Biomarkers for Diagnosis and Predicting Severity. *J Inflamm Res.* 2023;16:6055-6070.
230. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605.
231. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6.

232. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
233. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144.
234. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Developing services for long COVID: lessons from a study of wounded healers. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):59-65.
235. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830.
236. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784.
237. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146.
238. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, et al. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nat Commun*. 2022;13(1):5663.
239. Global Burden of Disease Long CC, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604-1615.
240. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;380:e072529.
241. Agergaard J, Gunst JD, Schiøttz-Christensen B, Østergaard L, Wejse C. Long-term prognosis at 1.5 years after infection with wild-type strain of SARS-CoV-2 and Alpha, Delta, as well as Omicron variants. *Int J Infect Dis*. 2023;137:126-133.

242. Ganesh R, Yadav S, Hurt RT, Mueller MR, Aakre CA, Gilman EA, Grach SL, Overgaard J, Snyder MR, Collins NM, Croghan IT, Badley AD, Razonable RR, Salonen BR. Pro Inflammatory Cytokines Profiles of Patients With Long COVID Differ Between Variant Epochs. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241254751.
243. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodriguez F, Dutschmann M, Schneider-Gasser EM, Zubieta-Calleja G, Soliz J. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;277:103443.
244. Cano-Pérez E, Torres-Pacheco J, Fragozo-Ramos MC, García-Díaz G, Montalvo-Varela E, Pozo-Palacios JC. Negative correlation between altitude and COVID-19 pandemic in Colombia: a preliminary report. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2347–9.
245. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. At high altitude COVID-19 is less frequent: the experience of Peru. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(11):760–1.
246. Del Valle-Mendoza J, Tarazona-Castro Y, Merino-Luna A, Carrillo-Ng H, Kym S, Aguilar-Luis MA, Del Valle LJ, Aquino-Ortega R, Martins-Luna J, Peña-Tuesta I, Silva-Caso W. Comparison of cytokines levels among COVID-19 patients living at sea level and high altitude. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):96.
247. Rodrigues L, Bonorino C. Role of IL-15 and IL-21 in viral immunity: applications for vaccines and therapies. *Expert Review of Vaccines* 2009;8(2):167-177.
248. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, Qi CF, Cheng J et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002;298(5598):1630-1634.
249. Öztürk NAA, Ursavaş A, Dilektaşlı AG, Demirdöğen E, Coşkun NF. Interleukin-21: a potential biomarker for diagnosis and predicting Interleukin-21: a potential biomarker for diagnosis and predicting prognosis in COVID-19 patients prognosis in COVID-19 patients. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5): 2274-2284.

250. Gülhan M, Alpay M, Yildiz S, Yaşlı NE, Acat M, Kahraman G, et al. Factors Affecting TNF- α Decrease in COVID-19 Patients. *Value Health Sc.* 2024;14(1):46-53.
251. Steer JH, Kroeger KM, Abraham LJ, Joyce DA. Glucocorticoids suppress tumor necrosis factor-alpha expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kappa B and c-Jun-activating transcription factor-2 binding sites in the promoter. *J Biol Chem.* 2000;275(24):18432-40.
252. Smail SW, Babaei E, Amin K, Abdulahad WH. Serum IL-23, IL-10, and TNF- α predict in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2023;14:1145840.
253. Geyer CE, Newling M, Sritharan L, Griffith GR, Chen H-J, Baeten DLP, et al. C-reactive protein controls IL-23 production by human monocytes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):11638.
254. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by c-reactive protein. *Cytokine.* 1992;4(5):361–8.
255. Ju X, Son K, Jamil R, Culgin S, Salter B, Miyasaki K, et al. Eosinophil-independent IL-5 levels are increased in critically ill COVID-19 patients who survive. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):58.
256. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: From discovery to therapy. *Int. Immunol.* 2009;21:1303–1309.
257. Pala D, Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology. *Front Pharmacol.* 2021;12:622554.
258. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021;33:127–148.
259. Xie M, Cheng B, Ding Y, Wang C, Chen J. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39:BSR20181987.

260. Rusinova I, Forster S, Yu S, Kannan A, Masse M, Cumming H, et al. Interferome v2.0: An updated database of annotated interferon-regulated genes. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D1040–D1046.
261. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
262. Cunningham RM, Johnson Moore KL, Moore JS. Coagulopathy during COVID-19 infection: a brief review. *Clin Exp Med.* 2023;23(3):655-666.
263. Popovska Jovičić B, Raković I, Gavrilović J, Sekulić Marković S, Petrović S, Marković V, Pavković A, Čanović P, Radojević Marjanović R, Irić-Čupić V, Popović Dragonjić L, Milosavljević MZ. Vitamin D, Albumin, and D-Dimer as Significant Prognostic Markers in Early Hospitalization in Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2023;12(8):2825.
264. Mehta P, Fajgenbaum DC. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(5):419-430.
265. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(6):2421-2427.
266. Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlagenhaut A, Leschnik B, Oettl K, Koestenberger M, Cvirn G, Hallström S. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182997.
267. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño A, Reyes-Herrera D, Flores-López A, Robiou-Vivero EJA, Martínez-Rivera F, Galindo-Hernández V, Chapa-Azuela O, Chávez-Morales A, Rosales-Salyano VH. Impact of liver enzymes on SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical course of COVID-19. *Liver Res.* 2021;5(1):21-27.
268. Kumar P, Kulkarni A, Sharma M, Rao PN, Reddy DN. Favipiravir-induced Liver Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(2):276-278.

269. Serviddio G, Villani R, Stallone G, Scioscia G, Foschino-Barbaro MP, Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183.
270. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1214-1216.
271. Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World J Hepatol.* 2021;13(9):1143-1153.
272. Wu J, Zhou Y. Case analysis of hepatotoxicity caused by vancomycin. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):267.
273. Tattersall T, Wright H, Redmond A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e227124.
274. Kancherla D, Gajendran M, Vallabhaneni P, Vipperla K. Metronidazole induced liver injury: a rare immune mediated drug reaction. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:568193.
275. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-462.
276. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:107995.
277. Boccatonda A, Ianniello E, D'Ardes D, Cocco G, Giostra F, Borghi C, Schiavone C. Can Lung Ultrasound be Used to Screen for Pulmonary Embolism in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(7):001748.
278. Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):161.

279. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440.
280. Boccattonda A, D'Ardes D, Rossi I, Grignaschi A, Lanotte A, Cipollone F, Guagnano MT, Giostra F. Platelet Count in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Prognostic Factor in COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(14):4112.
281. Tekle E, Gelaw Y, Dagnew M, Gelaw A, Negash M, Kassa E, Bizuneh S, Wudineh D, Asrie F. Risk stratification and prognostic value of prothrombin time and activated partial thromboplastin time among COVID-19 patients. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272216.
282. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, Brandjes DP, van Gorp EC. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012;84(10):1680-96.
283. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, Mao S, Chen Y, Xie W. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241329.
284. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120.
285. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlon N, O'Donnell JS. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-1049.
286. Okada A, Sugano Y, Nagai T, Takashio S, Honda S, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano KF, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF Investigators. Prognostic Value of Prothrombin Time International Normalized Ratio in Acute Decompensated Heart Failure - A Combined Marker of Hepatic Insufficiency and Hemostatic Abnormality. *Circ J.* 2016;80(4):913-23.
287. Zidan AA, Gad AYS, Zakaria NH, El-Hariri HM, Elsharnouby NM, Helmy MW, et al. The use of interleukin-10 (IL-10) and phosphorus levels as predictors of

- the time to improvement in COVID-19 patients: a prospective study. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2024; 18:84.
288. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-1643.
 289. Onuk S, Sipahioğlu H, Karahan S, Yeşiltepe A, Kuzugüden S, Karabulut A, et al. Cytokine Levels and Severity of Illness Scoring Systems to Predict Mortality in COVID-19 Infection. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(3):387.
 290. Hawerkamp HC, Dyer AH, Patil ND, McElheron M, O'Dowd N, O'Doherty L, et al. Characterisation of the pro-inflammatory cytokine signature in severe COVID-19. *Front Immunol*. 2023;14:1170012.
 291. Al-Muhana IRI, Ahmed MM, Al-Muhana IR, AL-Hasan BA. Impact of Proinflammatory Cytokines: (Interleukin 6, Interleukin 1 α , and Interleukin 1 β) on Biochemical Parameters in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Patients in Iraq. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. 2022; 6(2):170-174.
 292. Basheer M, Saad E, Kananeh M, Asad L, Khayat O, Badarne A, et al. Cytokine Patterns in COVID-19 Patients: Which Cytokines Predict Mortality and Which Protect Against? *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(10):4735-4747.

Прилог 1

ИНФОРМАЦИЈА ЗА ИСПИТАНИКА

НАСЛОВ ИСПИТИВАЊА: Повезаност серумских вредности проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина са епидемиолошким, клиничким и коагулационим карактеристикама болесника са COVID-19 инфекцијом

Поштовани,

Коронавируси (CoV) представљају велику породицу вируса који изазивају болести које се крећу у опсегу од обичне прехладе до озбиљних обољења као што су: Блискоисточни респираторни синдром (Middle East Respiratory Syndrome – MERS-CoV) и Тешки акутни респираторни синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS-CoV). Нови тип корона вируса SARS-CoV-2 раније није био идентификован код људи, односно пре епидемије која је у децембру 2019. године почела у граду Вухан у Кини. Обољење изазвано новим коронавирусом назива се COVID-19.

Нови корона вирус је вирус који се примарно преноси преко капљица из дисајних путева које настају приликом кашљања или кијања оболеле особе, преко пљувачке или секрета из носа. Вирус се може пренети и преко контаминираних руку, или свеже контаминираних предмета (марамике, пешкири и слично) које је користила оболела особа. У одсуству вакцине на ово респираторно обољење веома је битно придржавати се општих мера превенције и избегавати блиски контакт са другим особама.

Обољење може бити асимптоматског или лаког облика са респираторним симптомима: повишеном телесном температуром, кашљем, недостатком даха, отежаним дисањем, губитком чула укуса и мириса или у тежим случајевима, долази до развоја упале плућа, тешког акутног респираторног синдрома, мултиорганске инсуфицијеније па и смрти.

Велики број доказа показује да одређени број пацијената са тешким обликом COVID-19 има синдром цитокинске олује, тј. да током имунског одговора на вирусну инфекцију долази до претеране продукције проинфламаторних цитокина, односно супстанци које доводе до запаљенских процеса у организму. Такође, познато је и да неки од ових цитокина активирају коагулационе путеве што има за последицу мултиорганско оштећење услед поремећаја у коагулацији крви и стварања микротромбоза.

У литератури је непознато који су цитокини укључени у покретање поремећаја коагулације код пацијената са COVID-19, па је управо због тога неопходно утврдити каква је реакција имунског система на COVID-19 инфекцију и којим имунским механизмом овај вирус доводи до поремећаја коагулационог система који последично може довести до настанка тежих облика инфекције, мултиорганског оштећења и смрти.

Стога је основни циљ нашег истраживања да се из крви пацијената код којих је потврђена дијагноза COVID-19 техником ланчане полимеризације (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), добију подаци о продукцији проинфламаторних цитокина и поремећајима коагулационог система и да се испита испита њихова повезаност у зависности од тежине клиничке слике пацијената.

Од испитаника би се узели социо-демографски и епидемиолошки подаци употребом епидемиолошког упитника. Упитник ДАСС-21 ће бити коришћен да се испита на који начин инфекција утиче на ментално здравље оболелих. Подаци о клиничким и лабораторијским параметрима, као и резултати налаза на плућима били би коришћени из медицинске документације уз поштовање свих Етичких принципа, а истраживање ће бити спроведено у сагласности са принципима Добре клиничке праксе (ГЦП). Додатно, из узорака крви пацијената би се допунским биохемијским и имунолошким испитивањима добили подаци о проинфламаторним цитокина и подаци о поремећају коагулационог система.

Биографија

Милица Милентијевић рођена је 11.09.1993. године у Приштини. Основну школу у Лепосавићу завршила је 2008. године као носилац Вукове дипломе. Средњу медицинску школу у Косовској Митровици завршила је 2012. године, такође као носилац Вукове дипломе и ђак генерације.

Школске 2012/2013 уписала је интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где је завршила прве две године студија. Школске 2014/2015 године уписује трећу годину интегрисаних академских студија медицине на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици на којем је дипломирала 2017. године са просечном оценом 9,67.

Докторске академске студије уписала је школске 2018/2019 на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, где је од 2019. године запослена на катедри за Инфективне болести и дерматовенерологију. Такође, исте 2019. године засновала је радни однос у Здравственом центру у Косовској Митровици на одељењу за инфективне болести. Специјализацију из инфектологије уписала је школске 2020/2021 године.

Активно се бави научноистраживачким радом. Аутор је неколико радова објављених у часописима индексираним на SCI листи, као и неколико радова који су објављени у часописима од националног значаја.