

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

Milica V. Brajković

**„Ispitivanje prediktivne vrednosti sistema  
skorovanja za prijem u jединicu intenzivnog  
lečenja i ishod lečenja pacijenata obolelih od  
kovid-19 bolesti“**

Doktorska disertacija

**Beograd, 2026.**

**University of Belgrade  
Faculty of Medicine**

Milica V. Brajković

**„Evaluation of the predictive value of the scoring  
system for admission to the intensive care unit and  
treatment outcomes in patients with COVID-19“**

Doctoral Dissertation

**Belgrade, 2026.**

**Mentor:**

**Prof. dr Marija Zdravković**, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Komentor:**

**Doc. dr Miodrag Vukčević**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

**Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:**

1. **Doc. dr Mihailo Stjepanović**, Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Spasoje Popević**, Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Sanja Šarac**, Klinika za pulmologiju, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane.

**Datum odbrane:**

## **Zahvalnica:**

Najveću zahvalnost za izradu disertacije, ali i za moj celokupni profesionalni razvoj dugujem svom mentoru, *Prof. dr Mariji Zdravković*, koja mi je bila dragocena podrška.

Zahvaljujem se svom komentoru *Doc.dr Miodragu Vukčeviću*, na ličnoj i profesionalnoj podršci, uz koga sam ušla u svet pulmologije.

Zahvaljujem se članovima Komisije:

- Doc. dr Mihailu Stjepanoviću
- Doc. dr Spasoju Popeviću
- Prof. dr Sanji Šarac

na sugestijama datim prilikom obrade prijavljene teze i pomoći u realizaciji disertacije.

Hvala svim zaposlenima na Odeljenju internističkog intenzivnog lečenja na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Zahvaljujem se koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja sprovedenog u okviru ove doktorske teze:

1. Kreiranju koncepta istraživanja, metodologiji i superviziji: prof. dr Marija Zdravković, Doc. dr Miodrag Vukčević
2. Prikupljanju podataka, formalnoj analizi i istraživanju: dr Sofija Nikolić, dr Marija Dukić, dr Visoslav Popadic, Ass. dr Ana Sekulic, dr Aleksandra Radojevic, Prof. dr Ljiljana Markovic-Denic, Ass. dr Nina Rajovic, Prof. dr Natasa Milić,
3. Pisanju rada - originalni nacrt, recenzija i uređivanje: Doc. dr Marija Brankovic, Doc. dr Mihailo Stjepanovic, dr Srdjan Tanasilovic, Prof. dr Zoran Todorovic, Prof. dr Marija Zdravkovic

Zahvaljujem se mojoj porodici na strpljenju i podršci.

*Posvećeno mojoj porodici*

# Ispitivanje prediktivne vrednosti sistema skorovanja za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i ishod lečenja pacijenata obolelih od kovid-19 bolesti

## Sažetak

**Uvod:** Stratifikacija rizika kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom je izazovan zadatak. Skorovi ranog upozorenja (eng. *Early Warning Scores - EWS*) su alati koji se obično koriste u početnoj proceni kritično obolelih pacijenata, a radi stratifikacije rizika. Međutim, njihova iskoristljivost kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom još uvek nije u potpunosti utvrđena.

**Ciljevi:** Ova studija je imala za cilj da identifikuje model sa najvećom prediktivnom vrednošću među postojećim skorovima ranog upozorenja za predikciju prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja i mortaliteta kod pacijenata sa kovid 19.

**Materijali i metode:** Studija je sprovedena kao opservaciona kohortna studija koja je obuhvatila 3608 pacijenata obolelih od kovid 19 koji su primljeni u Univerzitetsko kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa, Beograd, Srbija, u periodu od 23. juna 2020. do 14. aprila 2022. godine. Različiti demografski, laboratorijski i klinički podaci su prikupljeni kako bi se dobili različiti skorovi ranog upozorenja i utvrdila njihova efikasnost. Za svih 3608 pacijenata, izračunato je pet skorova ranog upozorenja (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS i qSOFA). Model diskriminacije je testiran korišćenjem senzitivnosti, specifičnosti i pozitivnih i negativnih prediktivnih vrednosti. C statistika, koja predstavlja površinu ispod ROC krive, korišćena je za ukupnu procenu prediktivnog modela.

**Rezultati:** Među procenjenim skorovima za 3068 pacijenata sa kovid 19, REMS je pokazao najveću prognostičku tačnost sa osetljivošću, pozitivnom prediktivnom vrednošću, specifičnošću i negativnom prediktivnom vrednošću od 72,1%, 20,6%, 74,9% i 96,8%, pojedinačno. U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, pored REMS-a, značajni prediktori ishoda su i starost ( $p < 0,001$ ), veći CT skor ( $p < 0,001$ ), veće vrednosti uree ( $p < 0,001$ ) i prisustvo bakterijske superinfekcije ( $p < 0,001$ ).

**Zaključak:** Među svim evaluiranim skorovima ranog upozorenja za predviđanje mortaliteta i prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja kod pacijenata sa kovid 19, REMS skor je pokazao najveću efikasnost. Potrebne su veće, multicentrične studije, kako bi se pružili definitivni dokazi o prognostičkoj vrednosti ovih skorova u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

**Ključne reči:** kovid 19, skorovi ranog upozorenja, intenzivna nega, mortalitet, stratifikacija rizika

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Pulmologija

UKD broj:

# Evaluation of the predictive value of the scoring system for admission to the intensive care unit and treatment outcomes in patients with COVID-19

## Abstract

**Introduction:** Risk stratification in patients with COVID-19 infection is a challenging task. Early warning scores (EWS) are tools commonly used in the initial assessment of critically ill patients for risk stratification. However, their utility in patients with COVID-19 infection has not yet been fully established.

**Objectives:** This study aimed to identify the model with the highest predictive value among existing early warning scores for predicting intensive care admission and mortality in patients with COVID-19.

**Materials and methods:** The study was conducted as an observational cohort study that included 3,608 patients with COVID-19 admitted to the University Clinical Hospital Center Bežanijska kosa, Belgrade, Serbia, between June 23, 2020 and April 14, 2022. Various demographic, laboratory and clinical data were collected to obtain different early warning scores and to determine their effectiveness. Five early warning scores (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS and qSOFA) were calculated for all 3608 patients. The discrimination model was tested using sensitivity, specificity and positive and negative predictive values. The C statistic, which represents the area under the ROC curve, was used for the overall assessment of the predictive model.

**Results:** Among the estimated scores for 3068 patients with COVID-19, REMS showed the highest diagnostic performance with sensitivity, positive predictive value, specificity and negative predictive value of 72.1%, 20.6%, 74.9%, and 96.8%, respectively. In multivariate logistic regression analysis, in addition to REMS, age ( $p < 0.001$ ), higher CT score ( $p < 0.001$ ), higher urea values ( $p < 0.001$ ), and the presence of bacterial superinfection ( $p < 0.001$ ) were significant independent predictors of clinical outcome.

**Conclusion:** Among all the evaluated early warning scores for predicting mortality and intensive care admission in patients with COVID-19, REMS score showed the highest efficacy. Larger, multicenter studies are needed to provide definitive evidence of the prognostic value of these scores in daily clinical practice.

**Key words:** COVID-19, early warning score, intensive care, mortality, risk stratification

Scientific area: Medicine

Scientific field: Pulmonology

UKD number:

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
1.1. Pandemija bolesti kovid 19 - globalni značaj i epidemiologija.....	1
1.2. Etiopatogeneza i patofiziologija infekcije virusom SARS-CoV-2.....	1
1.3. Klinička prezentacija i tok bolesti kovid 19.....	2
1.4. Organizacija i značaj jedinica intenzivnog lečenja (JIL) u kovid 19 pandemiji.....	3
1.5. Stratifikacija rizika i sistemi skorovanja pacijenata u intenzivnoj jedinici.....	3
1.6. Razvoj kovid 19 specifičnih scoring sistema za stratifikaciju rizika.....	5
<b>2. Ciljevi istraživanja.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Ispitanici i metode.....</b>	<b>8</b>
3.1. Prikupljanje podataka.....	8
3.2. Prognostički skorovi.....	8
3.3. Lečenje kovid 19 infekcije.....	8
3.4. Statistička analiza.....	8
<b>4. Rezultati.....</b>	<b>10</b>
4.1. Karakteristike studijske populacije.....	10
4.2. Studijska populacija u odnosu na ishod.....	21
4.3. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza sa ishodom kao zavisnom varijablom.....	33
<b>5. Diskusija.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>45</b>
<b>7. Dodatne tabele.....</b>	<b>46</b>
<b>8. Literatura.....</b>	<b>51</b>

## Skraćenice

**ACE2** – Angiotenzin konvertujući enzim 2

**ALT** – Alanin aminotransferaza

**ARDS** – Akutni respiratorni distres sindrom

**AST** – Aspartat aminotransferaza

**AUC** – Površina ispod krive (engl. Area Under the Curve)

**BMI** – Indeks telesne mase (engl. Body Mass Index)

**CALL** – Comorbidity, Age, Lymphocyte count, LDH score

**CRP** – C-reaktivni protein

**CT** – Kompjuterizovana tomografija

**EWS** – Skorovi ranog upozorenja (engl. Early Warning Score)

**GCS** – Glazgov koma skala

**HOBP** – Hronična opstruktivna bolest pluća

**IL-6** – Interleukin 6

**IMV** – Invazivna mehanička ventilacija

**INR** – Internacionalni normalizovani odnos

**JIL** – Jedinica intenzivnog lečenja

**LDH** – Laktat dehidrogenaza

**MAP** – Srednji arterijski pritisak (engl. Mean Arterial Pressure)

**MEWS** – Modifikovani skor ranog upozorenja (engl. Modified Early Warning Score)

**NEWS** – Nacionalni skor ranog upozorenja (engl. National Early Warning Score)

**NEWS2** – Nacionalni skor ranog upozorenja 2

**NIV** – Neinvazivna ventilacija

**PCT** – Prokalcitonin

**qSOFA** – Brza procena organskog oštećenja kod sepse (engl. quick Sequential Organ Failure Assessment)

**REMS** – Skor hitne medicine (engl. Rapid Emergency Medicine Score)

**ROC** – Receiver Operating Characteristic

**RT-PCR** – Reverzna transkriptaza lančana reakcija polimeraze

**SARS-CoV-2** – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

**TNF- $\alpha$**  – Faktor nekroze tumora alfa

# 1. Uvod

## *1.1. Pandemija bolesti kovid 19 - globalni značaj i epidemiologija*

Kovid 19 infekcija je infektivna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 koji se lako prenosi i može izazvati širok spektar bolesti, od asimptomatskih do akutne respiratorne insuficijencije i smrti [1]. Širenje virusa kapljičnim putem doprinelo je brzom globalnoj transmisiji bolesti, uz određenu heterogenost među regionima. U zavisnosti od subsojeva virusa i strukture stanovništva, kao i mnogim drugim faktorima, učestalost teških oblika bolesti i smrtnog ishoda značajno je varirala u različitim regionima sveta. Stoga su se protokoli zbrinjavanja pacijenata konstantno prilagođavali imajući u vidu da se radilo o relativno nepoznatoj bolesti za koju nije postojala ciljana terapija. Prepoznavanje onih pacijenata kojima je urgentno potrebna medicinska nega i lečenje zbog povišenog rizika od razvoja teških formi bolesti predstavljalo je ozbiljan klinički problem.

Epidemiološke studije su pokazale da se smrtnost među potvrđenim slučajevima infekcije kretala u ranoj fazi pandemije od 2-10%, u zavisnosti od regiona i dostupnosti testiranja [2]. Treba imati u vidu da su se u početku pandemije testirali uglavnom teži slučajevi te da je smrtnost među potvrđenim slučajevima bila značajno viša u odnosu na ukupan broj zaraženih. Kasnije je pokazano da se zapravo mortalitet od infekcije uzimajući u obzir ukupan broj zaraženih kretao između 0.3 i 1%, u zavisnosti od starosne strukture i drugih faktora [3]. Ekscesni mortalitet, kao važan indikator ukupnog uticaja pandemije, pokazao je značajan porast ukupne smrtnosti tokom rane faze pandemije, dominantno usled preopterećenosti zdravstvenog sistema i odloženog lečenja drugih bolesti. U odnosu na vremenski period, zabeležena je redukcija mortaliteta u kasnijim fazama pandemije, pre svega zbog boljeg razumevanja patofiziologije bolesti, razvoja svrsishodnijih terapijskih protokola i bolje organizacije zdravstvenog sistema. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, ukupan broj zaraženih procenjen je na 770-780 miliona, dok je broj smrtnih slučajeva procenjen na oko 7 miliona [4]. Treba naglasiti da je ukupan broj smrtnih slučajeva povezanih sa pandemijom značajno veći i da je procenjen na oko 15 miliona [5].

## *1.2. Etiopatogeneza i patofiziologija infekcije virusom SARS-CoV-2*

Virus SARS-CoV-2 pripada porodici koronavirusa i karakteriše se visokom transmisibilnošću i sposobnošću da izazove širok spektar kliničkih manifestacija. Ulazak virusa u ćeliju posredovan je interakcijom S-proteina sa ACE2 receptorom, uz proteolitičku aktivaciju od strane transmembranske serinske proteaze TMPRSS2. ACE2 receptori su široko zastupljeni u respiratornom epitelu, ali i u kardiovaskularnom, renalnom i gastrointestinalnom sistemu. Patofiziološki tok bolesti obuhvata nekoliko različitih faza. U početnoj fazi dominira replikacija virusa u gornjim disajnim putevima. Urođeni imunski sistem predstavlja prvu liniju odbrane i uključuje aktivaciju epitelnih ćelija, makrofaga i dendritskih ćelija. Ovaj proces dovodi do produkcije interferona tipa I (IFN-I), koji ima ključnu antivirusnu ulogu [6]. Međutim, kod SARS-CoV-2 infekcije zabeležena je odložena ili nedovoljna interferonska reakcija, što omogućava nesmetanu virusnu replikaciju u ranoj fazi bolesti. Istovremeno, dolazi do aktivacije proinflamatornih citokina uključujući IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Kasnije dolazi do aktivacije adaptivnog imunskog odgovora koji je u teškim formama bolesti disfunkcionalan te dolazi do razvoja limfopenije, fenomena iscrpljenosti T ćelija, kao i disbalansa između efektorskih i regulatornih T ćelija [7]. Nekontrolisani inflamatorni odgovor dominantno se karakteriše prekomernom i disfunkcionalnom produkcijom proinflamatornih citokina i hemokina ili "citokinskom olujom" koja je odgovorna za razvoj sistemske inflamacije, oštećenje endotela i aktivaciju koagulacionog sistema. Pokretanje ovih mehanizama dovodi do ispoljavanja različitih teških kliničkih formi bolesti, od kojih neke mogu biti i životno ugrožavajuće [8]. Endotelna disfunkcija u kovid 19 infekciji može biti uzrokovana direktnom virusnom infekcijom ćelija endotela ili može biti izazvana indirektno putem inflamatornih medijatora. Endotelna disfunkcija se pre svega

ogleda u povećanoj ekspresiji adhezivnih molekula, gubitka antitrombotičkih svojstava i aktivacije koagulacionog sistema [9]. Klinički dolazi do povećanog rizika od razvoja mikro i makrotromboza, uključujući razvoj arterijskih i venskih tromboza, tromboembolije pluća, akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta, kao i oštećenja pluća i drugih organa [10].

Respiratorni sistem je primarno zahvaćen i kod većine bolnički lečenih pacijenata se klinički tok karakteriše razvojem bilateralne intersticijalne pneumonije. Difuzno alveolarno oštećenje predstavlja osnovni patološki supstrat kovid 19 pneumonije i obuhvata eksudativnu i proliferativnu fazu. U eksudativnoj fazi dolazi do oštećenja alveolokapilarne barijere, sa ekstrasvazacijom plazme i formiranjem hijalinih membrana. Pneumociti tipa II, koji imaju ključnu ulogu u produkciji surfaktanta i regeneraciji alveolarnog epitela, predstavljaju primarnu metu virusne infekcije. Specifična karakteristika kovid 19 pneumonije je izražena vaskularna komponenta koja obuhvata endotelno oštećenje i mikroangiopatiju, što doprinosi razviju teške kliničke slike i respiratorne insuficijencije [11]. Razvoj teških kliničkih formi koje se mogu ispoljiti akutnim respiratornim distress sindromom se patofiziološki karakteriše difuznim alveolarnim oštećenjem, hijalinih membranama i razvojem edema, intersticijalnom inflamacijom i mikrovaskularnom trombozom. Ovi mehanizmi dovode do poremećaja ventilaciono-perfuzionog odnosa i teške hipoksemije [12]. Kombinacija različitih patofizioloških mehanizama takođe može dovesti i do dominantne pojave oštećenja drugih sistema organa, uključujući kardiovaskularni, gastrointestinalni, bubrežni i nervni sistem [13, 14].

### *1.3. Klinička prezentacija i tok bolesti kovid 19*

U ranoj fazi bolesti dominira virusna replikacija u gornjim disajnim putevima i karakteriše se blagim respiratornim simptomima. Period inkubacije najčešće iznosi 2 do 7 dana sa medijanom od približno 5 dana, ali može varirati i do 14 dana. Simptomi rane faze bolesti obuhvataju povišenu telesnu temperaturu, suvi kašalj, opštu slabost i malaksalost, mijalgije i artralgijske i glavobolju. Može se javiti i anosmija i ageuzija, kao i gastrointestinalne tegobe, najčešće dijareja, mučnina i bol u stomaku. Pulmonalna faza bolesti se razvija između 5. i 10. dana gde dolazi do zahvatanja donjih disajnih puteva i razvoja bilateralne intersticijalne pneumonije sa pojavom dispneje i hipoksemije. Radiološki se intersticijalna pneumonija karakteriše pojavom bilateralnih, periferno lokalizovanih opacifikacija po tipu mlečnog stakla, interlobularnim zadebljavanjima i konsolidacijama u kasnijoj fazi [15]. Kod određenog broja pacijenata može doći do razvoja nekontrolisanog inflamatornog odgovora i produkcije proinflamatornih citokina sa razvojem citokinske oluje i progresije bolesti ka akutnom respiratornom distress sindromu ili multiorganskoj disfunkciji. Od simptoma i znakova dominira progresivna dispneja, tahipneja i hipoksemija. Karakteristična je i takozvana „nema hipoksemija” u kojoj pacijenti imaju značajno sniženu saturaciju kiseonika bez izraženog subjektivnog osećaja gušenja [16]. Ovaj fenomen dovodi do odloženog traženja medicinske pomoći te kasnijeg započinjanja lečenja, što može umnogome uticati na ishode kod ovih pacijenata. Spektr kliničkih formi obuhvata asimptomatsku, blagu, umerenu, tešku i kritičnu formu bolesti. Većina pacijenata sa blagim oblikom bolesti ne zahteva hospitalno lečenje i oporavlja se bez trajnih posledica. Umerena forma se karakteriše prisustvom dispneje i hipoksemije, ali bez potrebe za lečenjem u jedinici intenzivne nege. Teške forme bolesti se karakterišu simptomima poput tahipneje i ortopneje, niskom saturacijom kiseonika i često zahtevaju hospitalno lečenje sa oksigenoterapijom. Kritična forma bolesti obuhvata razvoj akutnog respiratornog distress sindroma, septičnog šoka i multiorganske disfunkcije [17]. Pacijenti zahtevaju lečenje u jedinici intenzivne nege, primenu mehaničke ventilacije i imaju visok rizik od smrtnog ishoda. Laboratorijski se registruje pojava limfopenije, povišenih vrednosti CRP, d-dimera, feritina i IL-6, dok kod težih formi dolazi do poremećaja koagulacija i znakova oštećenja organa sa porastom specifičnih markera (markeri bubrežne funkcije, jetreni enzimi, kardiospecifični enzimi). Na osnovu sprovedenih epidemioloških studija identifikovani su mnogobrojni faktori rizika za razvoj teških formi bolesti i mortaliteta uključujući muški pol, starost, gojaznost, prisustvo komorbiditeta uključujući dijabetes melitus, arterijsku hipertenziju, hronične kardiovaskularne i respiratorne bolesti, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i imunokompromitovana stanja [18, 19].

Ekstrapulmonalne manifestacije dominantno podrazumevaju oštećenje kardiovaskularnog, gastrointestinalnog, hematološkog, bubrežnog i nervnog sistema. Kardiovaskularne manifestacije se mogu javiti izolovano ili često u kombinaciji sa respiratornim manifestacijama. Zajednički patofiziološki mehanizmi, pre svega endotelna disfunkcija i protrombotično stanje, pre svega doprinose povećanom riziku od pojave tromboembolijskih događaja, razvoja tromboembolije pluća, akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta [20]. Inflamacija može zahvatiti i miokard i perikard sa razvoj miokarditisa, odnosno perikarditisa, kao i komplikacijama u vidu srčane insuficijencije ili razvoja poremećaja ritma i sprovođenja, što može biti potencirano i teškim stepenom hipoksije [21]. Kod određenog procenta pacijenata može postojati i subkliničko oštećenje miokarda, koje se karakteriše povišenim vrednostima kardiospecifičnih enzima ili markera srčane slabosti, bez evidentnih simptoma. Pacijenti koji razviju kardiovaskularne manifestacije imaju lošiju kratkoročnu i dugoročnu prognozu [22]. Neurološke manifestacije obuhvataju pojavu glavobolje, vrtoglavice, encefalopatije, periferne neuropatije i razvoj moždanog udara [23]. Gastrointestinalne manifestacije obuhvataju dijareju, mučninu i bol u stomaku u ranim fazama, dok kod težih formi bolesti može doći do porasta vrednosti jetrenih enzima [24]. Česta je pojava limfopenije i koagulopatije, sa povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija [25]. Takođe, može doći do porasta parametara bubrežne funkcije ili razvoja multiorganske disfunkcije i septičkog šoka [26].

#### *1.4. Organizacija i značaj jedinica intenzivnog lečenja (JIL) u kovid 19 pandemiji*

U ranim fazama pandemije, veliki broj zaraženih pacijenata sa respiratornom insuficijencijom i teškim formama bolesti zahtevao je reorganizaciju trijažnih i terapijskih protokola, kao i svrsishodniju stratifikaciju rizika kod kovid 19 pacijenata. Uprkos standardnoj organizaciji koja je imala ograničen broj mesta u jedinicama intenzivnog lečenja, povećan priliv pacijenata zahtevao je reorganizaciju bolničkih kapaciteta i povećanje smeštajnih kapaciteta u jedinicama intenzivnog lečenja. Ovakav tip reorganizacije zahtevao je dodatne tehničke resurse, kao i obezbeđivanje obučenog medicinskog kadra kako bi se omogućilo optimalno lečenje najugroženijih pacijenata. Stoga su trijažni protokoli i stratifikacija rizika postali važan deo lečenja, a najčešće su implementirali podatke o komorbiditetima, kliničke parametre i laboratorijske pokazatelje. Trijaža se pre svega zasnivala na mogućnosti oporavka od teške forme bolesti, a često je uključivala primenu standardnih scoring sistema za ranu stratifikaciju rizika. Poseban problem predstavljao je dinamički karakter bolesti, sa brзом progresijom i deterioracijom bolesnika, što je poseban akcenat stavilo na serijsko praćenje pacijenata i prilagođavanje terapijskog pristupa. Kontinuirano praćenje vitalnih i laboratorijskih parametara kod svih pacijenata u riziku omogućilo je pravovremeno upućivanje u jedinicu intenzivnog lečenja i započinjanje respiratorne i hemodinamske potpore. Pokazano je da su pacijenti koji su u kasnijoj fazi bolesti (naročito oni sa razvojem respiratorne insuficijencije koja zahteva mehaničku ventilaciju) lečeni u jedinici intenzivne nege imali znatno lošiji ishod [27]. Multidisciplinarni pristup i jasno definisani terapijski protokoli takođe predstavljaju bitan aspekt optimalnog lečenja pacijenata sa kovid 19.

#### *1.5. Stratifikacija rizika i sistemi skorovanja pacijenata u intenzivnoj jedinici*

Kao posledica velikog broja bolničkih pacijenata sa kovid 19 infekcijom i ograničenih zdravstvenih resursa, najvažniji cilj u kliničkoj praksi bio je pronalaženje odgovarajućeg sistema za procenu pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija i smrtnog ishoda. Korišćeni su različiti prediktivni skorovi koji uključuju demografske, radiografske i laboratorijske parametre, ali samo neki od njih su bili korisni u ranoj identifikaciji pacijenata u riziku. Imajući u vidu nepredvidivost bolesti i različite patofiziološke mehanizme, formiranje odgovarajućeg ciljanog kovid 19 skora za stratifikaciju rizika predstavljalo je izazovan zadatak. Vremenom su razvijeni različiti modifikovani skorovi koji se rutinski koriste kod vanbolničkih pneumonija druge etiologije, ali i drugih stanja koji zahtevaju lečenje u Jedinicama intenzivne nege.

Skorovi ranog upozorenja (eng. Early Warning Scores - EWS) su klinički alati ili sistemi bodovanja koji se koriste za rano prepoznavanje pacijenata koji su u riziku od pogoršanja kliničkog statusa i uglavnom se odnose na rizik od respiratornog i/ili sistemskog kolapsa [28]. Ovi sistemi kombinuju vitalne parametre i druge kliničke podatke kako bi putem stratifikacije rizika na osnovu kvantitativne vrednosti skora, pomogli u donošenju odluke o daljem lečenju ili praćenju bolesnika. Cilj skorova ranog upozorenja je da pravovremeno identifikuje pacijenta u povišenom riziku od pogoršanja stanja ili komplikacija i da im omogući pravovremenu negu i terapiju, na taj način omogućavajući redukciju morbiditeta i mortaliteta. Najčešće korišćeni skorovi ranog upozorenja su MEWS (Modified Early Warning Score), NEWS (National Early Warning Score), NEWS 2 (National Early Warning Score 2), qSOFA (quick Sepsis Related Organ Failure Assessment) i REMS (Rapid Emergency Medicine Score) skor.

MEWS skor uključuje sledeće kliničke parametre: puls, sistolni krvni pritisak, frekvencu disanja, telesnu temperaturu i nivo svesti procenjen pomoću Glazgov koma skale ili AVPU skale [29]. U odnosu na vrednosti skora, razlikuju se tri grupe pacijenata:

- 0-2 boda: Nizak rizik od pogoršanja. Standardni nadzor.
- 3-4 boda: Umereni rizik. Potrebno češće praćenje i eventualno uključivanje specijalističkog tima.
- $\geq 5$  bodova: Visok rizik. Hitna procena lekara i često premeštaj u jedinicu intenzivne nege.

Prednosti skora su što je pre svega jednostavan za korišćenje i bazira se na objektivnim kliničkim parametrima koji se brzo mogu evaluirati. Efikasan je u ranom prepoznavanju pacijenata u riziku naročito u kritičnim stanjima, pre svega kod sepse i različitih akutnih respiratornih poremećaja. Ograničenja skora su to što u obzir ne uzima laboratorijske parametre pacijenta, nije specifičan za sve bolesti, a često zahteva i dodatnu kliničku procenu kako bi se donela odluka o daljem lečenju pacijenta. Takođe, varijacije u tumačenju nivoa svesti mogu značajno uticati na bodovanje.

NEWS skor obuhvata sledeće kliničke parametre: frekvencu disanja, saturaciju kiseonika, sistolni krvni pritisak, frekvencu pulsa, temperaturu tela i nivo svesti prema Glazgov koma skali [30]. U odnosu na vrednosti skora, razlikuju se tri grupe pacijenata:

- 0-4 boda: Nizak rizik – Pacijent je stabilan, ali je potrebno redovno praćenje vitalnih parametara.
- 5-6 bodova: Umeren rizik – Potrebna je pažljiva procena i česta proveravanja vitalnih parametara.
- $\geq 7$  bodova: Visok rizik – Hitna reakcija je potrebna, uključujući mogućnost intenzivnog nadzora ili transporta u jedinicu intenzivne nege.

Prednosti skora su, kao i kod MEWS skora, to što koristi objektivne kliničke parametre i što je jednostavan za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zasnovan je pre svega na numeričkim vrednostima, što značajno umanjuje subjektivnost u proceni stanja pacijenta. Nedostaci su, kao i kod MEWS skora, to što ne koristi laboratorijske podatke pacijenta i nije specifičan za određene bolesti. Takođe, vrednosti samog skora se mogu značajno menjati sa razvojem kliničke slike, te je neophodna ponovna evaluacija skora.

NEWS2 skor je unapređeni model prethodnog NEWS skora i stavlja dodatni fokus na respiratorni status pacijenta, što je značajno u uslovima kovid 19 pandemije [31]. Takođe, umesto prethodno korišćene Glazgov koma skale, koristi AVPU sistem za procenu stanja svesti. U odnosu na rizik od pogoršanja kliničkog statusa, prema vrednosti skora se razlikuju tri grupe pacijenata koje su identične kao i kod NEWS skora. Dodatne prednosti ovog skora su što može stratifikovati pacijente sa različitim oboljenjima (respiratornim, kardiovaskularnim i infektivnim). Kao i kod prethodno pomenutih skorova, nedostaci su to što ne uključuje laboratorijske parametre i što subjektivnost u proceni nivoa svesti može uticati na vrednost skora i odluku o daljem praćenju, odnosno lečenju pacijenata.

qSOFA skor predstavlja skraćenu verziju SOFA skora sa ciljem ranog prepoznavanja pacijenata sa visokim rizikom od mortaliteta i suspektom infekcijom ili sepsom [32]. Bazira se na

tri ključna parametra: frekvenci disanja, sistolnom krvnom pritisku i stanju svesti procenjenom pomoću Glazgov koma skale. U odnosu na vrednost skora, razlikujemo tri grupe pacijenata:

- 0 bodova: Nizak rizik od sepse (pacijent zahteva standardno praćenje i nadzor).
- 1 bod: Umereni rizik (pacijent zahteva dalju evaluaciju).
- 2 ili više boda: Visok rizik (pacijent zahteva detaljnu evaluaciju i interventne mere).

S obzirom da uključuje tri klinička parametra, skor je jednostavan za upotrebu i naročito je koristan u hitnim službama i pri prvom kontaktu sa pacijentom. Nedostaci skora su što nije specifičan isključivo za sepsu, već može ukazivati i na teže oblike nekih drugih bolesti. Kao i u drugim skorovima, ne uključuje laboratorijske parametre i podložan je varijacijama usled subjektivne procene stanja svesti.

REMS skor koristi sledeće parametre za procenu rizika: sistolni krvni pritisak, frekvencu pulsa, saturaciju kiseonika, telesnu temperaturu, stanje svesti i starost pacijenta [33]. U odnosu na vrednost skora, razlikuju se tri grupe pacijenata:

- 0-4 boda: Nizak rizik
- 5-10 bodova: Umeren rizik
- 11 i više bodova: Visok rizik

Obzirom da uključuje kliničke parametre koji se relativno brzo mogu dobiti, skor je pogodan za korišćenje u hitnim službama i stanjima kada se mora učiniti stratifikacija velikog broja pacijenata, kao što je to slučaj u epidemijama ili pandemijama određenih infektivnih bolesti. Nedostaci su kao i kod gore navedenih skorova, nedostatak specifičnosti i subjektivnost u proceni nivoa svesti.

Određene studije procenjivale su dijagnostičke performanse skorova ranog upozorenja (EWS) kod pacijenata sa kovid 19, međutim sa neubedljivim rezultatima [34, 35]. Jedan od razloga za nedovoljnu ispitanoost ovih skorova u uslovima kovid 19 pandemije je i činjenica da značajan broj varijabli koje se koriste za dobijanje skorova obuhvata hemodinamske parametre koje medicinsko osoblje mora da registruje u trenutku prijema, što je u slučaju izraženog pritiska na kovid centre, ponekad izazovan zadatak. *Martin-Rodriguez i saradnici* dokazali su najbolju prediktivnu vrednost NEWS2 skora ranog upozorenja, gde su pacijenti sa skorom jednakim ili većim od 8 poena imali visok rizik od kliničkog pogoršanja i veoma visok rizik od dvodnevnog mortaliteta [36]. Druga studija *Tsai i saradnika* ukazala je na to da je REMS skor superiorniji u odnosu na NEWS i MEWS skorove za predviđanje hospitalnog mortaliteta kod pacijenata sa kovid 19 oboljenjem [37]. U studiji koja je obuhvatila 1501 pacijenta, *Veldhuis i saradnici* su predstavili NEWS2 i brzi skor za procenu stepena težine kovid 19, kao skorove sa najboljom dijagnostičkom vrednošću za predviđanje prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja [38].

Iako su određeni skorovi ranog upozorenja našli svoju primenu kod pacijenata sa kovid 19, njihova klinička upotreba je bila ograničena dominantno usled varijabilne specifičnosti i nedovoljne implementacije laboratorijskih markera bolesti koji reflektuju različite patofiziološke mehanizme. Takođe, potencijalni problem postojao je u neadekvatnoj proceni uticaja komorbiditeta i drugih faktora rizika, kao i nedovoljne diskriminacije respiratorne i sistemske forme bolesti.

### *1.6. Razvoj kovid 19 specifičnih scoring sistema za stratifikaciju rizika*

Sa napredovanjem kovid 19 pandemije, glavni fokus u razvoju prediktivnih skorova pomeren je sa generičkih prediktivnih modela na novo-dizajnirane kovid 19 specifične skorove [39]. Ovi skorovi imali su za cilj da integrišu demografske, kliničke i laboratorijske podatke. Međutim, iako je predstavljeno nekoliko različitih prediktivnih skorova, u malom broju slučajeva je eksternom validacijom dokazana njihova prediktivna vrednost. Varijacije u kliničkoj prezentaciji, potreba za specifičnim laboratorijskim analizama, kao i heterogenost populacije bile su glavne prepreke u razvoju i validaciji kovid 19 specifičnih skorova. Većina do sada predstavljenih rezultata potvrđena je na malom broju pacijenata, bez mogućnosti generalizacije u uslovima različitih kliničkih scenarija [40]. Određeni skorovi koji su implementirali kliničke, radiografske i laboratorijske parametre, pokazale su bolju prediktivnu vrednosti u odnosu na tradicionalne skorove. Među najznačajnijim

modelima izdvajaju se 4C Mortality skor, CALL skor, COVID-GRAM i AIDA skor, koji su razvijeni u različitim kohortama i uz različite metodološke pristupe. 4C Mortality skor razvijen je sa ciljem predikcije bolničkog mortaliteta kod kovid 19 pacijenata [41]. Uključuje osam varijabli: pol, godine starosti, broj komorbiditeta, broj respiracija, saturaciju kiseonika, Glazgov koma skalu, vrednost uree i CRP-a. Razvijen je i validiran u okviru velike multicentrične studije, a pokazao je visoku diskriminatornu sposobnost sa vrednostima AUC koje dostižu 0.92. Odličan je u predikciji hospitalnog mortaliteta, a posebno je značajno što ima visoku negativnu prediktivnu vrednost za niskorizične pacijente. Implementacija vrednosti uree i CRP-a može predstavljati ograničenje u sredinama sa ograničenim sredstvima i nemogućnošću određivanja vrednosti kod većeg broja pacijenata. CALL skor je jednostavan skor koji je razvijen pre svega kao alat za predikciju progresije bolesti i mortaliteta [42]. Koristi četiri parametra: godine starosti, broj komorbiditeta, apsolutnu vrednost limfocita i vrednost laktat dehidrogenaze (LDH). Studije validacije pokazuju ograničenu diskriminatornu sposobnost, sa AUC vrednostima koje se za predikciju mortaliteta kreću od 0.73 do 0.77, dok su vrednosti AUC za progresiju bolesti često niže i iznose 0.60 do 0.62. Stoga, ovaj skor pokazuje dobru diskriminaciju za mortalitet, ali ograničenu diskriminatornu vrednost za predikciju progresije bolesti. Pogodan je za identifikaciju niskorizičnih pacijenata, brzu trijažu i za primenu u sredinama sa ograničenim resursima. COVID-GRAM skor razvijen je za predikciju kritične forme bolesti kod kovid 19 pacijenata i uključuje ukupno devet varijabli: podatak o dispneji, hemoptizijama, gubitku svesti, broju komorbiditeta, postojanju onkološke bolesti, promena na radiografiji grudnog koša, kao i vrednostima bilirubina, laktat dehidrogenaze i odnosa neutrofili/limfociti. Ima visoku senzitivnosti i odličan je u predikciji potrebe za mehaničkom ventilacijom i lečenjem u jedinici intenzivne nege (vrednosti AUC do 0.93) [43]. Kompleksnost skora i veliki broj varijabli predstavljaju glavno ograničenje za široku primenu ovog skora. AIDA skor razvijen je pomoću metoda mašinskog učenja i integriše laboratorijske i demografske parametre [44]. Lak je za upotrebu i obuhvata četiri varijable: godine starosti, vrednosti d-dimera, IL-6 i serumskih albumina. Ima bolju diskriminativnu vrednost u odnosu na klasične modele sa vrednostima AUC do 0.86. Ograničenja navedenih skorova uglavnom obuhvataju nedovoljnu eksternu validaciju u različitim populacijama, kao i upotrebu bolest-specifičnih markera, što može predstavljati ograničenje u sredinama sa ograničenim resursima.

Iako još uvek ne postoje pouzdani rezultati o specifičnom kovid 19 skor u visokom prediktivnom vrednošću koji je potvrđen na velikom broju pacijenata, ovo istraživanje fokusirano je na ispitivanje prediktivne vrednosti široko-prihvaćenih skorova ranog upozorenja (eng. Early Warning Scores). Skorovi ranog upozorenja koriste se u početnoj proceni kritično obolelih pacijenata kako bi se omogućilo rano prepoznavanje onih pacijenata sa najvećim rizikom od razvoja komplikacija i nepovoljnih kliničkih ishoda. U ovoj studiji, imali smo za cilj da otkrijemo model sa najvećom prediktivnom vrednošću među postojećim skorovima ranog upozorenja za prijem u Jedinicu intenzivnog lečenja i smrtnost kod pacijenata sa kovid 19.

## **2. Ciljevi istraživanja**

Cilj ovog istraživanja bio je da se kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom:

- 1.** Utvrdi dijagnostička tačnost (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost) različitih skorova ranog upozorenja u predikciji nepovoljnih kliničkih ishoda.
- 2.** Identifikuju nezavisni prediktori nepovoljnih kliničkih ishoda.

### 3. Ispitanici i metode

Studija je sprovedena kao opservaciona kohortna studija na 3608 pacijenata obolelih od kovid 19 primljenih u Univerzitetski kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa, Beograd, Srbija, u periodu od 23. juna 2020. do 14. aprila 2022. godine. U studiju su uključeni pacijenti stariji od 18 godina sa potvrđenom kovid 19 infekcijom RT-PCR (eng. *real time polimerase chain reaction*) metodom u realnom vremenu ili antigenskim testom na uzorku nazalnih i faringealnih briseva uz kliničke, radiografske ili laboratorijske parametre koji zahtevaju hospitalizaciju. Univerzitetski kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa bio je jedan od referentnih kovid 19 trijažnih centara u kome je lečeno više od 1000 pacijenata mesečno i više od 100 pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja. Radiografija grudnog koša rađena je na dan prijema uz kontrolne preglede po potrebi. CT grudnog koša za utvrđivanje težine kovid 19 pneumonije bio je obavezan na dan prijema, dok je naredni CT grudnog koša indikovao kod pacijenata sa kliničkim znacima pogoršanja. Glavni kriterijumi za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja bili su radiografsko, kliničko i laboratorijsko pogoršanje i periferna saturacija kiseonikom niža od 93% uprkos maksimalnoj podršci kiseonikom putem kiseonične maske ili nazalnog katetera.

#### 3.1. Prikupljanje podataka

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije i zdravstvenog informacionog sistema (Heliant, v7.3, r48602). Prikupljeni su demografski podaci (starost, pol i BMI), podaci o komorbiditetima (hipertenzija, dijabetes melitus, HOBP, koronarna bolest srca, srčana insuficijencija i hronična bolest bubrega), vrednosti laboratorijskih parametara (IL-6, CRP, PCT, feritin, D-dimer, serumski albumin, limfociti, trombociti, protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme i fibrinogen), kao i CT skor za procenu težine pneumonije. Na osnovu zahvaćenosti plućnih režnjeva, za svaki režanj dodeljivan je skor od 0 do 5 u zavisnosti od ekstremitetnosti promena. Konačan skor formiran je na osnovu ukupne vrednosti skora svih 5 režnjeva pluća (od 0 do maksimalnih 25 poena). Pri prijemu u bolnicu praćeni su i različiti klinički parametri (Glazgov koma skala, respiratorni i hemodinamski parametri – periferna saturacija kiseonikom, srčana frekvenca, krvni pritisak). Prikupljeni podaci su korišćeni za izračunavanje različitih prognostičkih skorova ranog upozorenja.

#### 3.2. Prognostički skorovi

Za svih 3608 pacijenata izračunato je 5 skorova ranog upozorenja (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS i qSOFA). Parametri za svaki rezultat, sistem bodovanja i prognostičku vrednost skorova dati su u dodatnoj tabeli. Vrednosti skorova računane su pri prijemu na bolničko lečenje radi predikcije ishoda (smrtni ishod/otpust sa bolničkog lečenja). Kriterijumi za izračunavanje skorova ranog upozorenja prikazani su u odseku Dodatne tabele.

#### 3.3. Lečenje kovid 19 infekcije

Pacijenti su lečeni prema Nacionalnom protokolu Republike Srbije za lečenje kovid 19 infekcije i u skladu sa protokolom koji je predložila Svetska zdravstvena organizacija (SZO) iz 2020. godine.

#### 3.4. Statistička analiza

U radu su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, 25ti i 75ti percentil). Kategorijalni podaci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Od metoda analitičke statistike za ispitivanje razlika između grupa korišćeni su: Studentov t test za dva nezavisna uzorka i Test sume rangova (za numeričke podatke), kao i Pirsonov

Hi-kvadrat test (za kategorijalne podatke). *Receiving operation characteristics* (ROC) analiza korišćena je za opštu procenu prediktivnog modela. Od mera dijagnostičke tačnosti ispitivane su osetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost. Za ispitivanje prediktora negativnog ishoda kao zavisne varijable korišćene su univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Sve varijable koje su bile statistički značajne u univarijantnoj analizi ( $p < 0,05$ ) bile su uključene u multivarijantni model kako bi se procenili nezavisni prediktori negativnog ishoda. Rezultati su izraženi kao unakrsni odnos (UO) sa odgovarajućim intervalima poverenja (IP). U svim analizama nivo statističke značajnosti postavljen je na  $p < 0,05$ . Statistička analiza urađena je korišćenjem softvera SPSS 25 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2012).

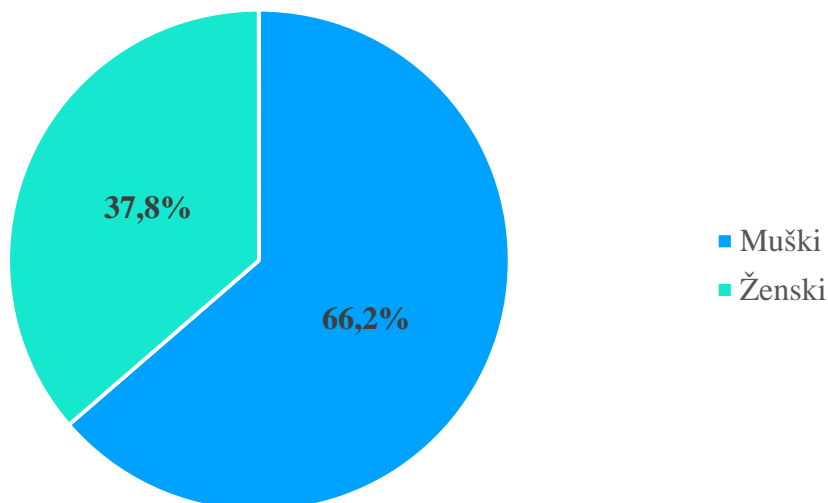
### *3.5. Etički principi*

Studija je organizovana prema principima Helsinške deklaracije iz 1975. godine, revidirane 2008. godine i odobrene od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu, kao i Etičkog odbora Univerzitetsko kliničko bolničkog centra „Bežanijska kosa” (br. 3102/1; 18.05.2021.).

## 4. Rezultati

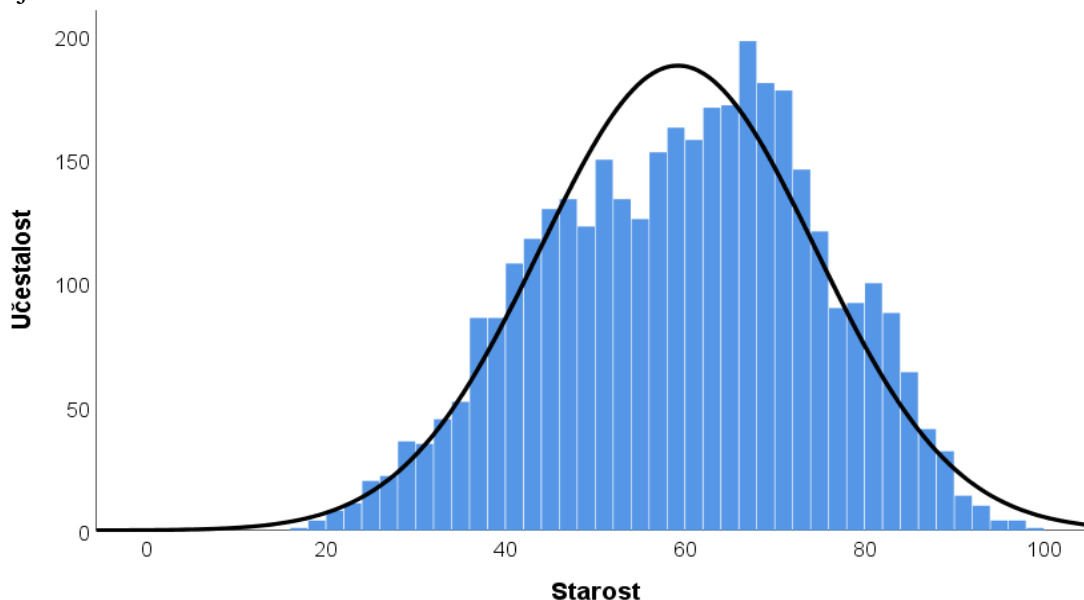
### 4.1. Karakteristike studijske populacije

U studiju je uključeno ukupno 3608 pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Skoro dve trećine bolesnika bilo je muškog pola (62,2%), dok je ženskog pola bilo 37,8% bolesnika. Na Grafikonu 1. prikazana je polna struktura studijske populacije.



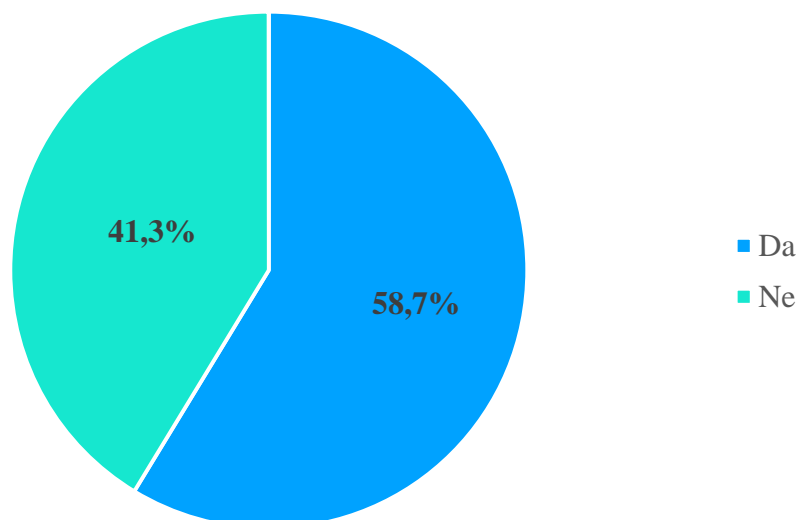
**Grafikon 1.** Polna struktura studijske populacije

Prosečna starost bolesnika iznosila je  $59,2 \pm 15,3$  godina, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 17 godina, a najstariji 99 godina. Na Grafikonu 2. prikazana je starosna distribucija studijske populacije.



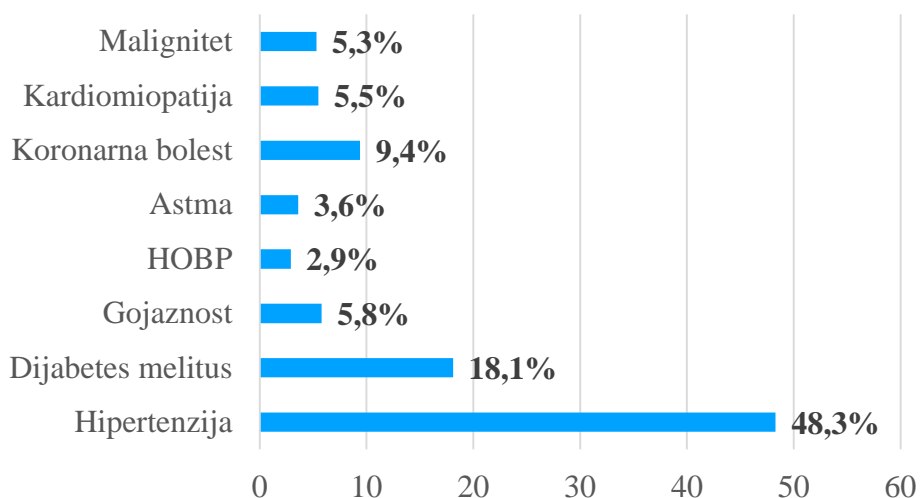
**Grafikon 2.** Starosna distribucija studijske populacije

Više od polovine bolesnika (58,7%) imalo je komorbiditete, dok 41,3% studijske populacije nije imalo komorbiditete. Na Grafikonu 3. prikazana je učestalost komorbiditeta u studijskoj populaciji.



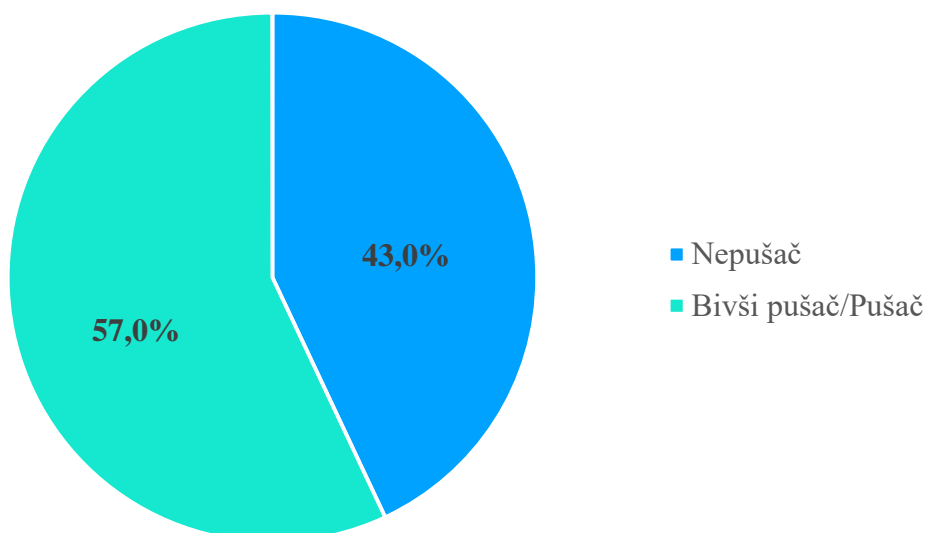
**Grafikon 3.** Učestalost komorbiditeta u studijskoj populaciji

Najzastupljeniji komorbiditeti u studijskoj populaciji bili su hipertenzija (48,3%) i dijabetes melitus (18,1%), dok su manje zastupljeni bili koronarna bolest (9,4%), gojaznost (5,8%), kardiomiopatija (5,5%), malignitet (5,3%), astma (3,6%) i HOBP (2,9%). Na Grafikonu 4. prikazana je učestalost pojedinačnih komorbiditeta u studijskoj populaciji.



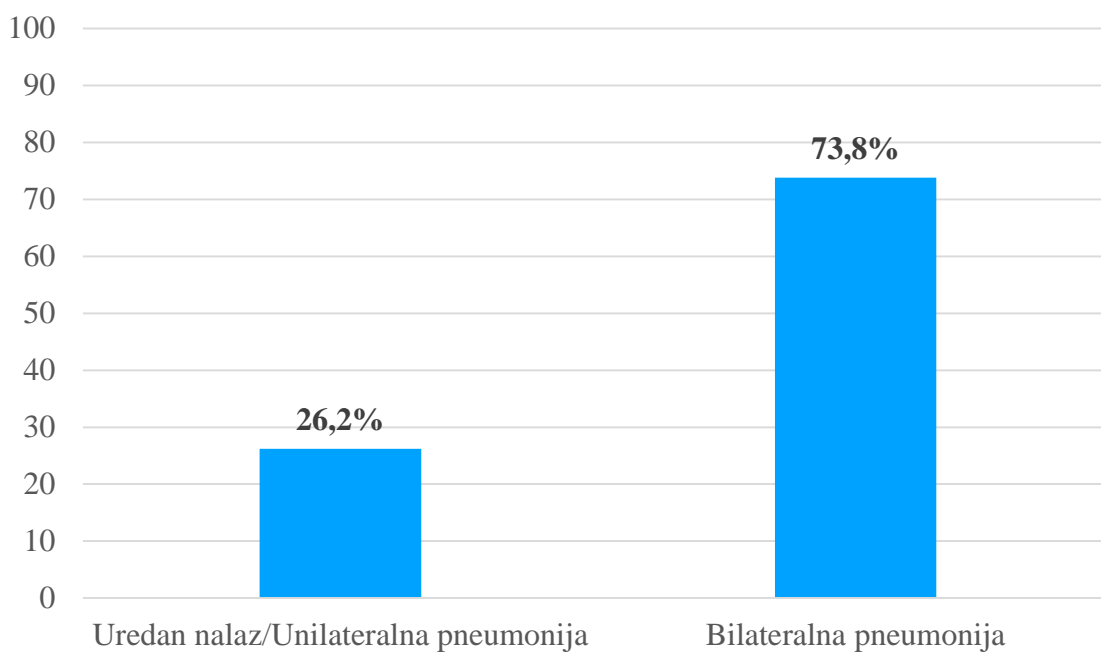
**Grafikon 4.** Učestalost pojedinačnih komorbiditeta u studijskoj populaciji

Više od polovine studijske populacije bili su bivši pušači/pušači (57,0%), dok 43,0% bolesnika uključenih u istraživanje nisu bili pušači. Na Grafikonu 5. prikazana je učestalost statusa pušenja u studijskoj populaciji.



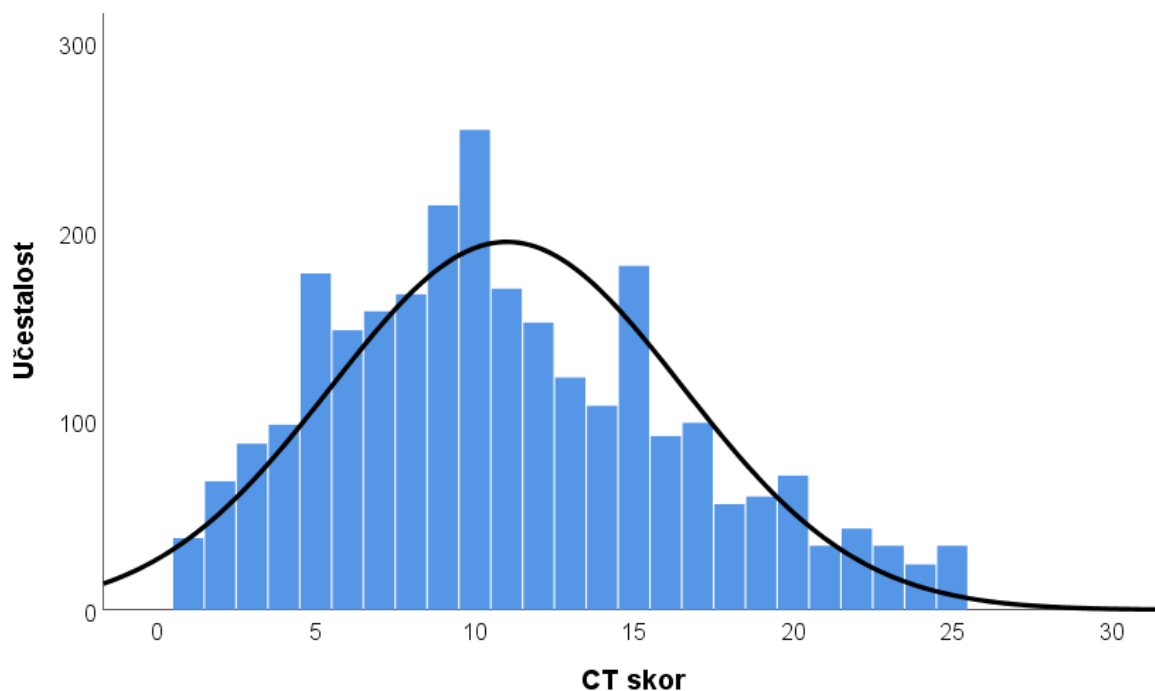
**Grafikon 5.** Učestalost statusa pušenja u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje imalo je bilateralnu upalu pluća (73,8%), dok je 26,2% studijske populacije imalo uredan nalaz/unilateralnu upalu pluća. Na Grafikonu 6. prikazana je učestalost nalaza na radiografiji u studijskoj populaciji.



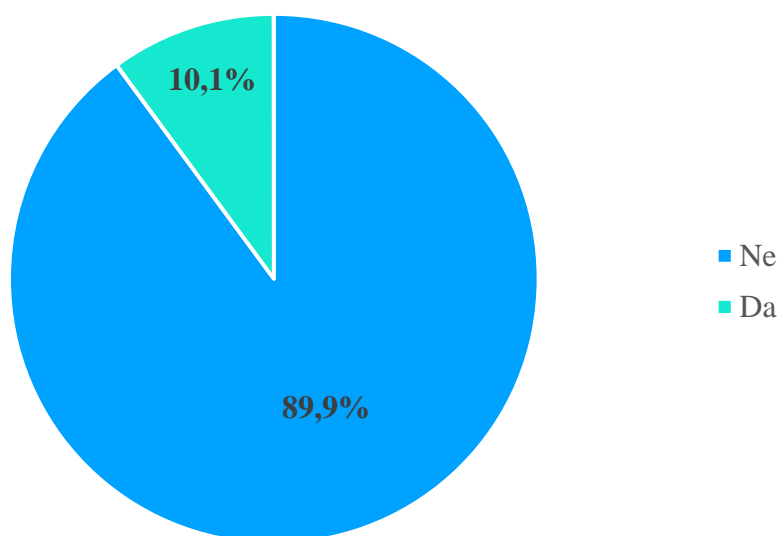
**Grafikon 6.** Učestalost nalaza na radiografiji u studijskoj populaciji

Medijana CT skora u studijskoj populaciji iznosila je 10 (25ti-75ti percentil: 7-15). Na Grafikonu 7. prikazan je CT skor u studijskoj populaciji.



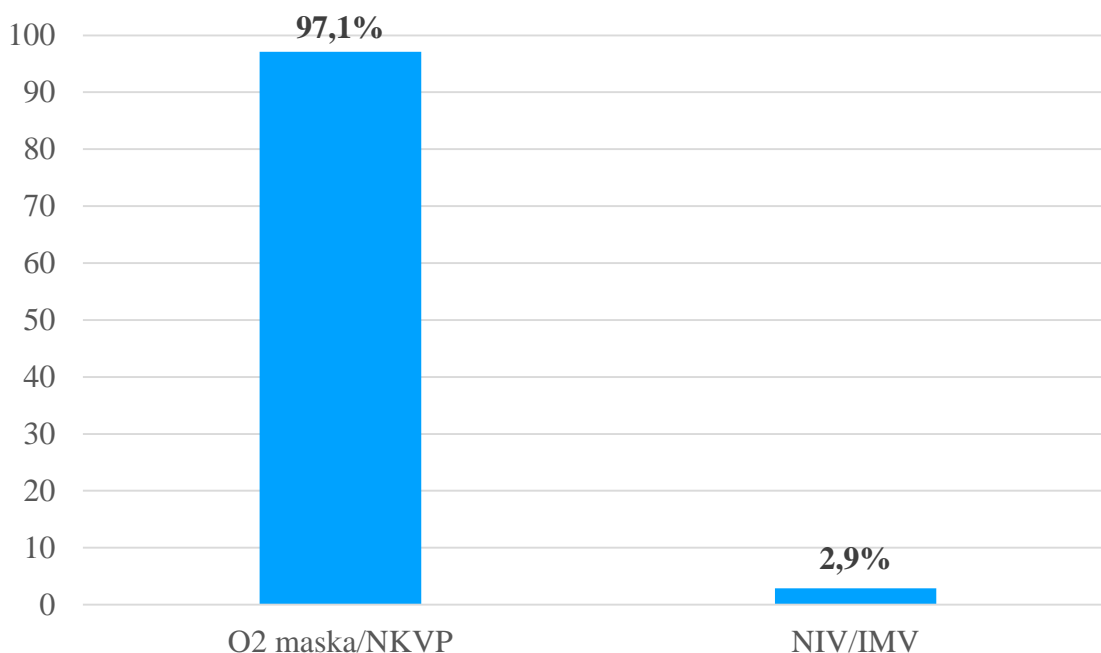
**Grafikon 7.** CT skor u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje (89,9%) nije bila primljena u JIL, dok 10,1% studijske populacije bilo primljeno u JIL. Na Grafikonu 8. prikazana je učestalost prijema u JIL u studijskoj populaciji.



**Grafikon 8.** Učestalost prijema u JIL u studijskoj populaciji

Skoro svi bolesnici uključeni u istraživanje (97,1%) imali su potrebu za O<sub>2</sub> maskom/NKVP, dok je 2,9% studijske populacije imalo potrebu za NIV/IMV. Na Grafikonu 9. prikazana je učestalost potrebe za kiseonikom u studijskoj populaciji.



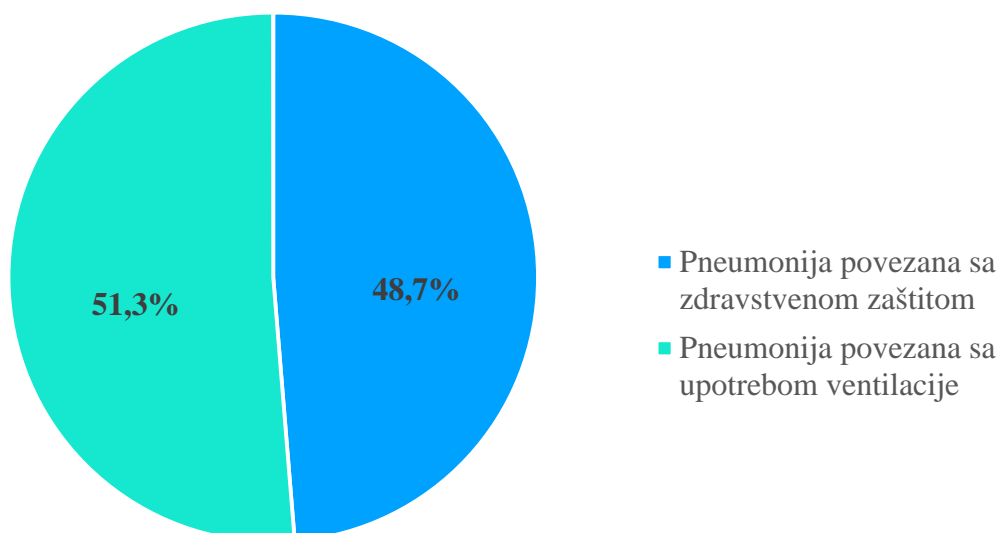
**Grafikon 9.** Učestalost potrebe za kiseonikom u studijskoj populaciji. NKVP-nosna kanila visokog protoka, NIV-neinvazivna ventilacija, IMV- invazivna mehanička ventilacija

U Tabeli 1. prikazani su dani hospitalizacije (ukupno) i u JIL-u u studijskoj populaciji. Medijana ukupnog broja dana hospitalizacije u studijskoj populaciji iznosila je 9 (7-13) dana, dok je medijana broja dana od hospitalizacije do prijema u JIL iznosila 2 (0-5) dana. Medijana broja dana u JIL-u iznosila 9 (5-14) dana.

**Tabela 1.** Dani hospitalizacije (ukupno) i u JIL-u u studijskoj populaciji

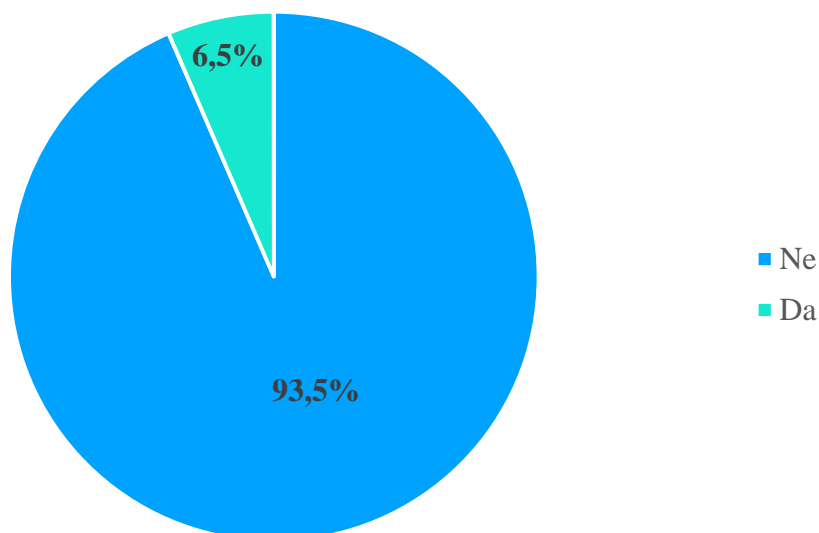
<b>Varijabla</b>	<b>medijana (25ti-75ti percentil)</b>
Ukupan broj dana hospitalizacije	9 (7-13)
Broj dana od hospitalizacije do prijema u JIL	2 (0-5)
Broj dana u JIL-u	9 (5-14)

Učestalost tipa bolničke infekcije u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 10. Više od polovine bolesnika uključenih u istraživanje (48,7%) dobilo je pneumoniju povezanu sa zdravstvenom zaštitom, dok je 51,3% bolesnika dobilo pneumoniju povezanu sa upotrebom ventilacije.



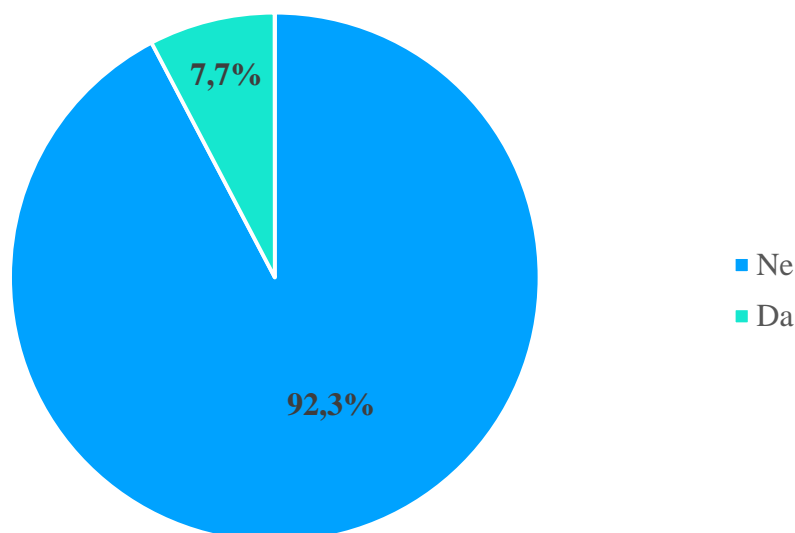
**Grafikon 10.** Učestalost tipa bolničke infekcije u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje nije imalo bakterijsku superinfekciju (93,5%), dok je 6,5% studijske populacije imalo bakterijsku superinfekciju. Na Grafikonu 11. prikazana je učestalost bakterijske superinfekcije u studijskoj populaciji.



**Grafikon 11.** Učestalost bakterijske superinfekcije u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje nije imalo ARDS (92,3%), dok je 7,7% studijske populacije imalo ARDS. Na Grafikonu 11. prikazana je učestalost ARDS-a u studijskoj populaciji.



**Grafikon 12.** Učestalost ARDS-a u studijskoj populaciji

U Tabeli 2. prikazana je učestalost primenjene terapije u studijskoj populaciji. Više od dve trećine bolesnika primalo je kortikosteroidnu terapiju (72,7%), antivirusna terapija ordinirana je kod 24,5% bolesnika, dok je vazopresorne lekove primalo 5,7% bolesnika uključenih u istraživanje.

**Tabela 2.** Učestalost primenjene terapije u studijskoj populaciji

Varijabla	n (%)
Kortikosteroidna terapija	2625 (72,7)
Antivirusna terapija	884 (24,5)
Vazopresorni lekovi	187 (5,7)

U Tabeli 3. prikazani su laboratorijski parametri studijske populacije. Medijana eritrocita u studijskoj populaciji iznosila je  $4,66 (4,29-5,01) \times 10^{12}/l$ , medijana hemoglobina bila je 137 (126-147) g/L, hematokrita 0,41 (0,38-0,44) l/l, dok je medijana leukocita iznosila  $5,91 (4,54-7,99) \times 10^9/l$ . Medijane neutrofila, limfocita, neutrofililimfociti odnosa i trombocita iznosile su: 3,74 (2,31-5,60) /mL, 1,18 (0,82-1,82) /mL, 3,26 (1,76-5,77) i  $198 (156-256) \times 10^9/l$ .

**Tabela 3.** Laboratorijski parametri studijske populacije

Varijabla	medijana (25ti-75ti percentil)
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	4,66 (4,29-5,01)
Hemoglobin, g/L	137 (126-147)
Hematokrit, l/l	0,41 (0,38-0,44)
Leukociti, $\times 10^9/l$	5,91 (4,54-7,99)
Neutrofililimfociti odnos	3,74 (2,31-5,60)
Limfociti, /mL	1,18 (0,82-1,82)
Neutrofililimfociti odnos	3,26 (1,76-5,77)
Trombociti, $\times 10^9/l$	198 (156-256)

U Tabeli 4. prikazani su biohemijski parametri studijske populacije. Medijana uree iznosila je 5,5 (4,3-7,6) mmol/L, medijana kreatinina iznosila je 89 (75-107) g/dL, dok je medijana glukoze u studijskoj populaciji iznosila 6,3 (5,6-7,6) mmol/L. Medijane AST-a, ALT-a, bilirubina i LDH u

studijskoj populaciji bile su: 29 (22-43) IJ/l, 26 (18-43) IJ/l, 8,5 (6,1-12,0) mmol/L i 462 (366-624) U/L. Medijana feritina u studijskoj populaciji iznosila je 449 (269-784) ng/mL.

**Tabela 4.** Biohemijski parametri studijske populacije

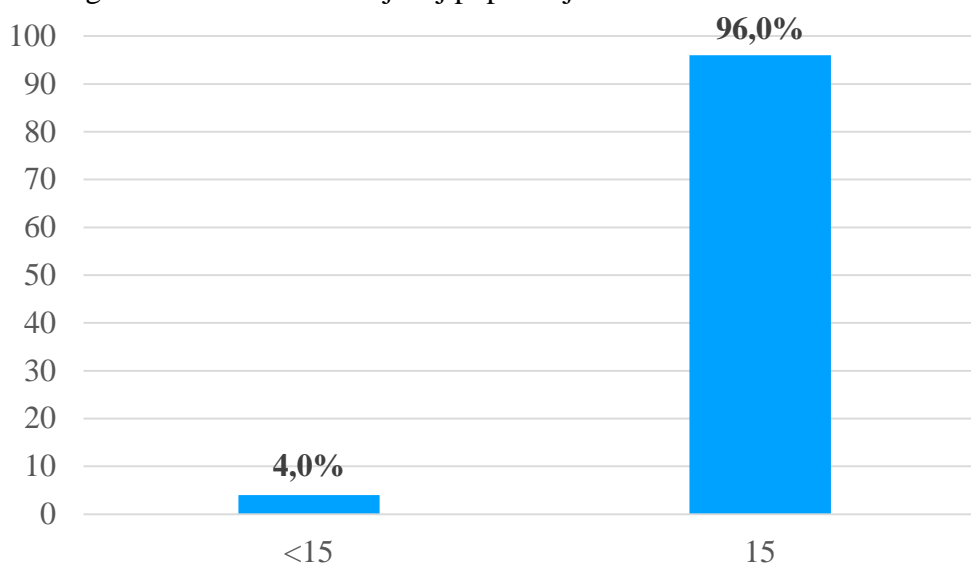
<b>Varijabla</b>	<b>medijana (25ti-75ti percentil)</b>
Urea, mmol/L	5,5 (4,3-7,6)
Kreatinin, g/dL	89 (75-107)
Glukoza, mmol/L	6,3 (5,6-7,6)
AST, IJ/l	29 (22-43)
ALT, IJ/l	26 (18-43)
Bilirubin, mmol/L	8,5 (6,1-12,0)
LDH, U/L	462 (366-624)
Feritin, ng/mL	449 (269-784)

U Tabeli 5. prikazani su inflamatorni parametri studijske populacije. Medijana IL-6 u studijskoj populaciji iznosila je 27,23 (11,41-57,91) pg/ml, medijana INR-a iznosila je 1,05 (0,97-1,14) s, dok je medijana aPTT u studijskoj populaciji iznosila 24,3 (22,7-26,3) s. Medijane fibrinogena, D-dimera, PCT-a i CRP-a u studijskoj populaciji iznosile su: 4,0 (3,4-5,0) g/L, 470 (261-938) ng/mL, 0,08 (0,05-0,18) ng/mL i 38,6 (11,6-84,4) mg/l.

**Tabela 5.** Inflamatorni parametri studijske populacije

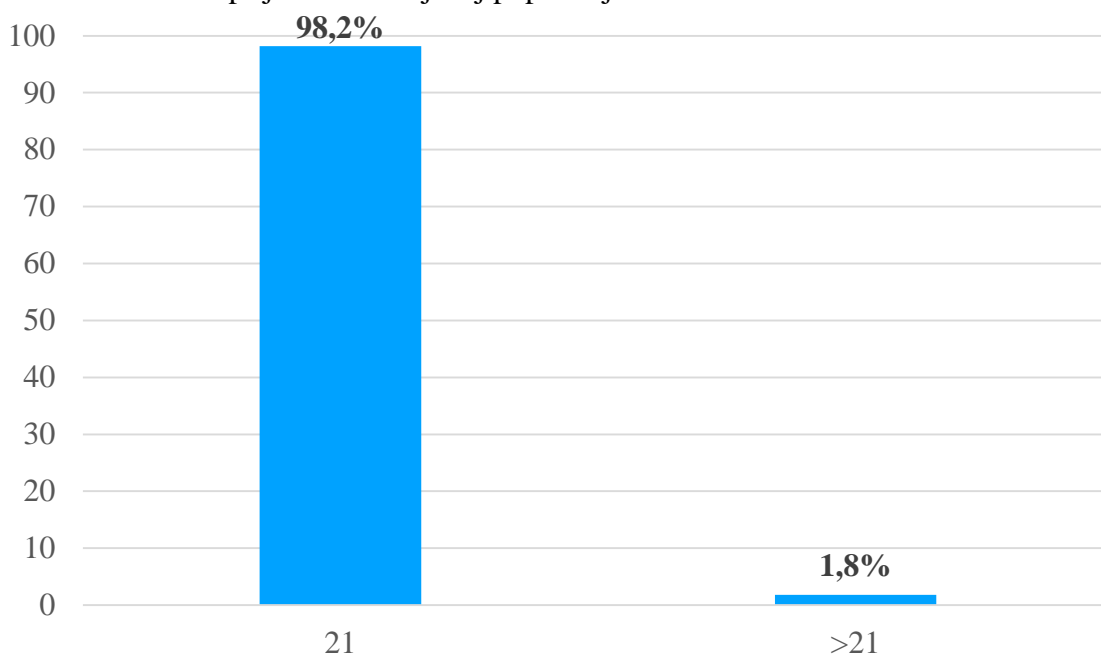
<b>Varijabla</b>	<b>medijana (25ti-75ti percentil)</b>
IL-6, pg/ml	27,23 (11,41-57,91)
INR, s	1,05 (0,97-1,14)
aPTT, s	24,3 (22,7-26,3)
Fibrinogen, g/L	4,0 (3,4-5,0)
D-dimer, ng/mL	470 (261-938)
PCT, ng/mL	0,08 (0,05-0,18)
CRP, mg/l	38,6 (11,6-84,4)

Većina bolesnika uključenih u istraživanje imalo je vrednost 15 Glazgov koma skora (96,0%), dok je 4,0% studijske populacije imalo Glazgov koma skor manji od 15. Na Grafikonu 13. prikazana je učestalost Glazgov koma skora u studijskoj populaciji.



**Grafikon 13.** Glazgov koma skor u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje imalo je FiO<sub>2</sub> na prijemu vrednosti 21 (98,2%), dok je 1,8% studijske populacije imalo FiO<sub>2</sub> na prijemu veći od 21. Na Grafikonu 14. prikazana je učestalost FiO<sub>2</sub> na prijemu u studijskoj populaciji.



**Grafikon 14.** Učestalost FiO<sub>2</sub> na prijemu u studijskoj populaciji

U Tabeli 6. prikazani su parametri plućne funkcije u studijskoj populaciji. Medijana broja respiracija u studijskoj populaciji iznosila je 14 (14-16) udisaja u minuti. Medijana pO<sub>2</sub> u studijskoj populaciji iznosila je 8,37 (7,50-10,11) mmHg, dok je prosečna SpO<sub>2</sub> bolesnika uključenih u istraživanje iznosila 86,59±10,43 %.

**Tabela 6.** Parametri plućne funkcije u studijskoj populaciji

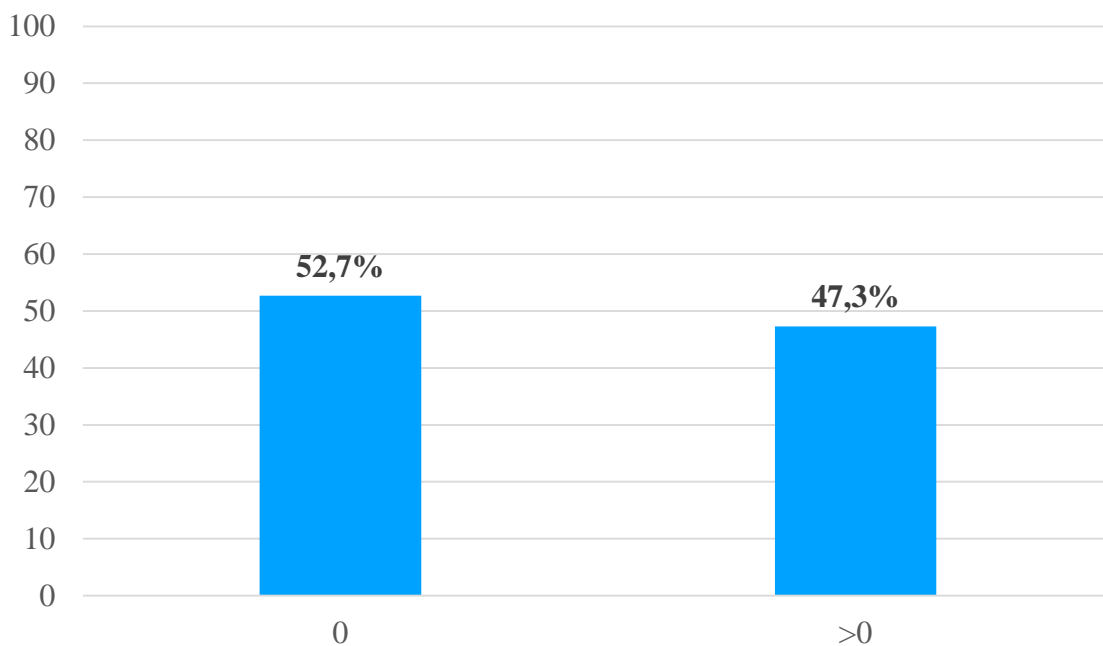
Varijabla	
Broj respiracija, medijana (25ti-75ti percentil)	14 (14-16)
pO <sub>2</sub> , medijana (25ti-75ti percentil), mmHg	8,37 (7,50-10,11)
SpO <sub>2</sub> , aritmetička sredina±standardna devijacija, %	86,59±10,43

Hemodinamski parametri u studijskoj populaciji prikazani su u Tabeli 7. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska bolesnika uključenih u istraživanje iznosila je 126,91±17,16 mmHg, dok je prosečna vrednost dijastolnog krvnog pritiska bolesnika uključenih u istraživanje iznosila 79,10±11,04 mmHg. Prosečna vrednost MAP-a u studijskoj populaciji iznosila je 95,02±11,85. Prosečna vrednost srčane frekvencije u studijskoj populaciji bila je 83,27±14,52 otkucaja u minutu.

**Tabela 7.** Hemodinamski parametri u studijskoj populaciji

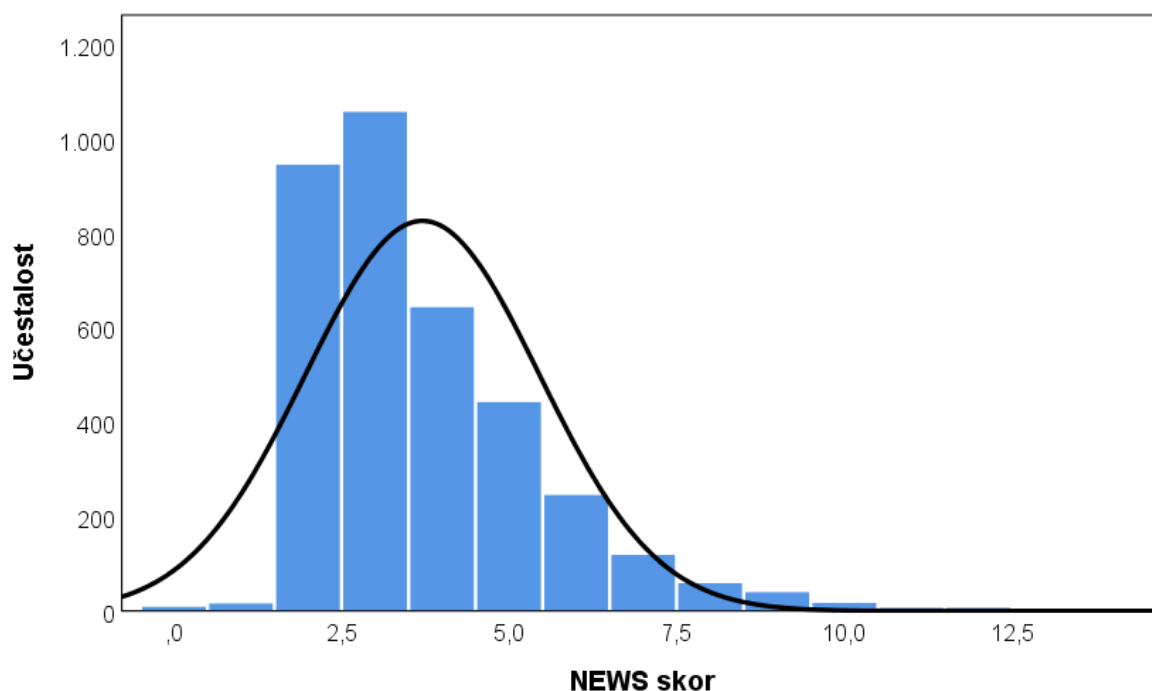
Varijabla	aritmetička sredina±standardna devijacija
Sistolni krvni pritisak, mmHg	126,91±17,16
Dijastolni krvni pritisak, mmHg	79,10±11,04
MAP	95,02±11,85
Srčana frekvencija, /min	83,27±14,52

Više od polovine bolesnika (52,7%) imalo je MEWS skor 0, dok je MEWS skor >0 imalo 47,3% bolesnika uključenih u istraživanje. Učestalost MEWS skora u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 15.

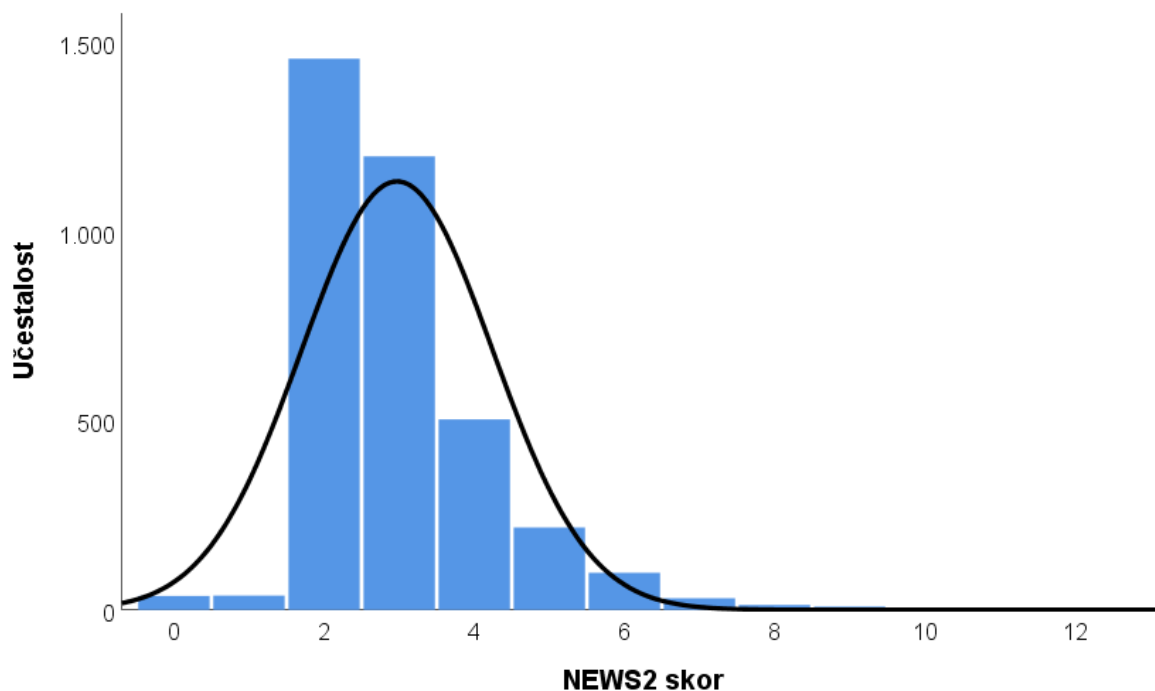


**Grafikon 15.** Učestalost MEWS skora u studijskoj populaciji

Medijana NEWS skora u studijskoj populaciji iznosila je 3 (2-5), dok je medijana NEWS2 skora u studijskoj populaciji iznosila 3 (2-3). Na Grafikonima 16. i 17. prikazani su NEWS i NEWS2 skorovi u studijskoj populaciji.

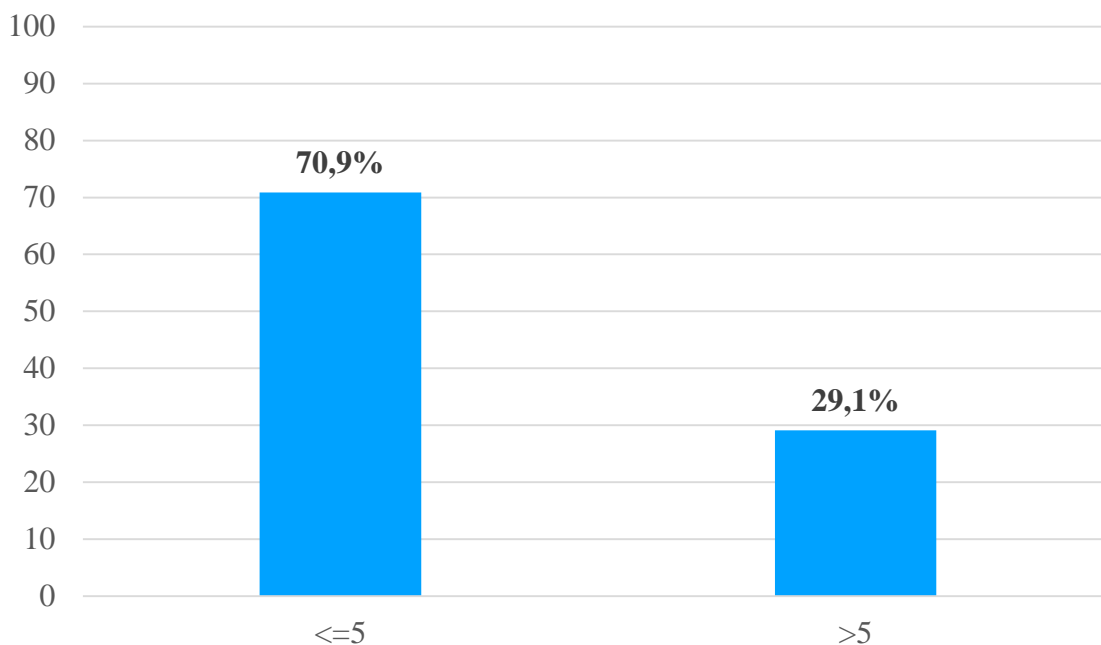


**Grafikon 16.** NEWS skor u studijskoj populaciji



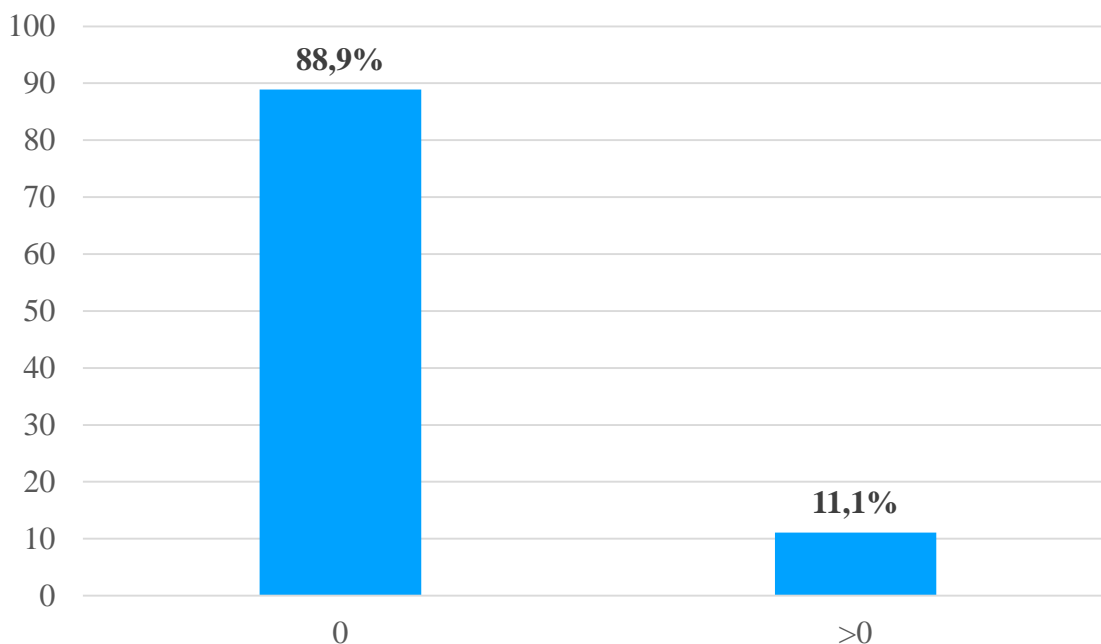
**Grafikon 17.** NEWS2 skor u studijskoj populaciji

Više od dve trećine (70,9%) bolesnika uključenih u istraživanje imalo je REMS skor manji ili jednak 5, dok je 29,1% studijske populacije imalo REMS skor veći od 5. Na Grafikonu 18. prikazana je učestalost REMS skora u studijskoj populaciji.



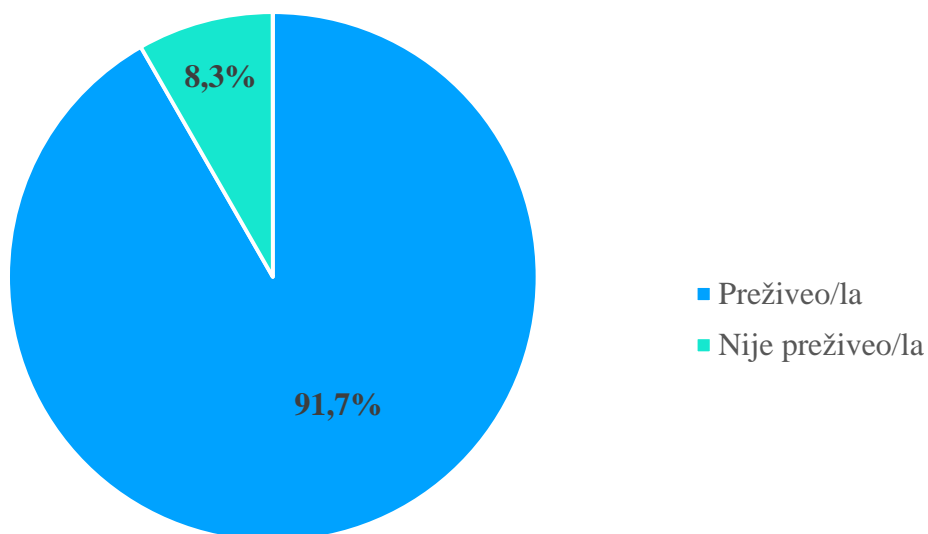
**Grafikon 18.** Učestalost REMS skora u studijskoj populaciji

Većina bolesnika uključenih u istraživanje (88,9%) imalo je qSOFA skor 0, dok je 11,1% studijske populacije imalo vrednost qSOFA skora veću od 0. Na Grafikonu 19. prikazana je učestalost qSOFA skora u studijskoj populaciji.



**Grafikon 19.** Učestalost qSOFA skora u studijskoj populaciji

Većina studijske populacije imala je pozitivan ishod (91,7%), dok 8,3% bolesnika nije preživelo. Na Grafikonu 20. prikazan je ishod u studijskoj populaciji.



**Grafikon 20.** Ishod u studijskoj populaciji

#### 4.2. Studijska populacija u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa, pri čemu su žene značajno češće imale negativan ishod u odnosu na muškarce ( $p=0,035$ ). Takođe, pronadana je značajna razlika u starosti između bolesnika koji su preživeli i koji nisu preživeli, pri čemu su bolesnici koji su imali negativan ishod bili značajno stariji u odnosu na preživjele bolesnike ( $p<0,001$ ). U Tabeli 8. prikazane su sociodemografske karakteristike studijske populacije u odnosu na ishod.

**Tabela 8.** Sociodemografske karakteristike studijske populacije u odnosu na ishod

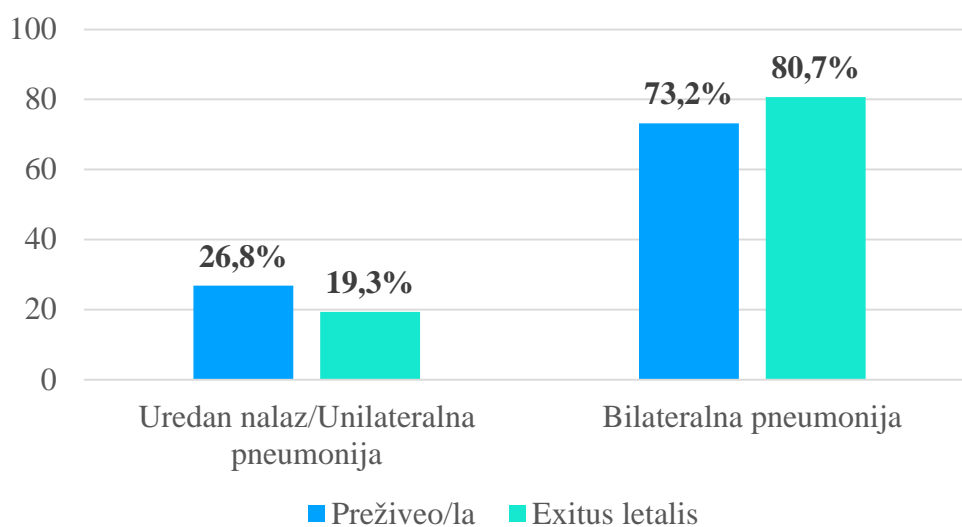
Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Pol, n (%)			
Muški	2075 (62,7)	169 (56,5)	<b>0,035</b>
Ženski	1234 (37,3)	130 (43,5)	
Starost, aritmetička sredina±standardna devijacija	57,9±14,9	73,4±11,7	<b>&lt;0,001</b>

Pronađena je značajna razlika u učestalosti komorbiditeta između ispitivanih grupa, pri čemu bolesnici koji nisu preživeli su značajno češće imali komorbiditete u odnosu na preživjele bolesnike ( $p<0,001$ ). Bolesnici koji nisu preživeli su značajno češće imali hipertenziju ( $p<0,001$ ), dijabetes melitus ( $p<0,001$ ), HOBP ( $p=0,003$ ), koronarnu bolest ( $p<0,001$ ), kardiomiopatiju ( $p<0,001$ ) i malignitet ( $p<0,001$ ) u odnosu na preživjele bolesnike. Nije pronađena značajna razlika u učestalosti gojaznosti ( $p=0,334$ ) i astme ( $p=0,782$ ) između ispitivanih grupa (Tabela 9).

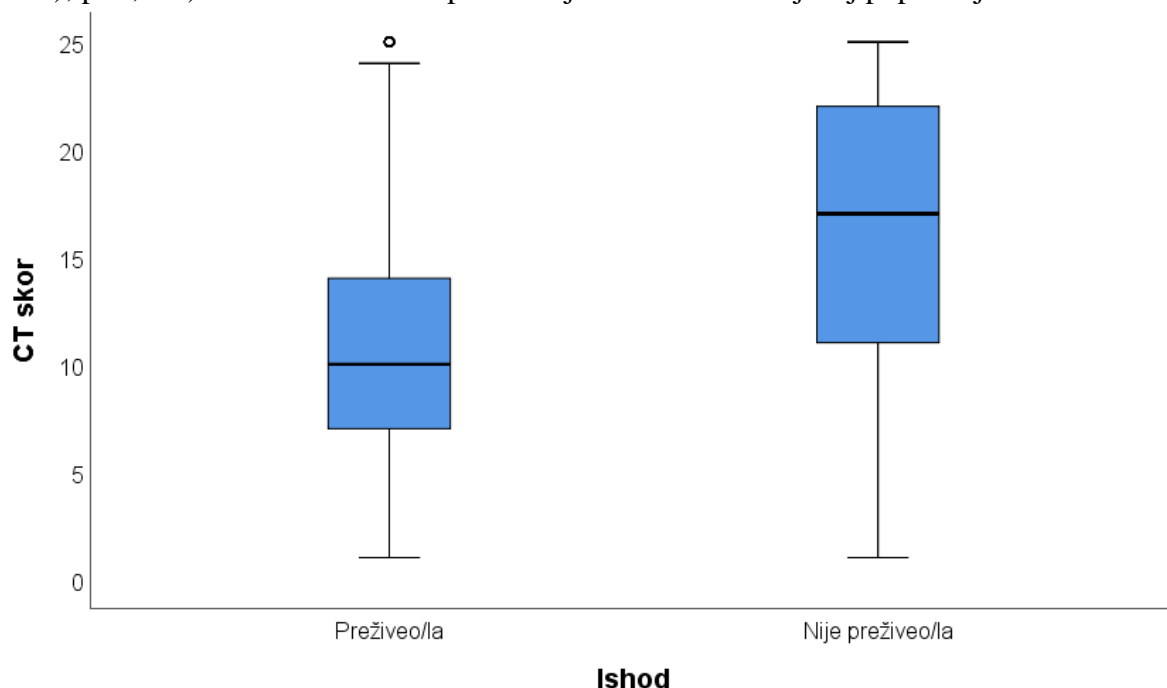
**Tabela 9.** Komorbiditeti studijske populacije u odnosu na ishod

Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Komorbiditeti, n (%)	1888 (57,1)	230 (76,9)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertenzija	1564 (47,3)	177 (59,2)	<b>&lt;0,001</b>
Dijabetes melitus	559 (16,9)	95 (31,8)	<b>&lt;0,001</b>
Gojaznost	188 (5,7)	21 (7,0)	0,334
HOBP	89 (2,7)	17 (5,7)	<b>0,003</b>
Astma	121 (3,7)	10 (3,3)	0,782
Koronarna bolest	276 (8,3)	62 (20,7)	<b>&lt;0,001</b>
Kardiomiopatija	148 (4,5)	51 (17,1)	<b>&lt;0,001</b>
Malignitet	149 (4,5)	42 (14,0)	<b>&lt;0,001</b>

Pronađena je značajna razlika u radiografskom nalazu između ispitivanih grupa, pri čemu bolesnici koji nisu preživeli su značajno češće imali bilateralnu pneumoniju u odnosu na preživjele bolesnike ( $p=0,005$ ). Na Grafikonu 21. prikazan je radiografski nalaz studijske populacije u odnosu na ishod.

**Grafikon 21.** Radiografski nalaz u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u CT skoru između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno viši CT skor u odnosu na bolesnike koji su preživeli (17 (11-22) vs 10 (7-14);  $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 22. prikazan je CT skor u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



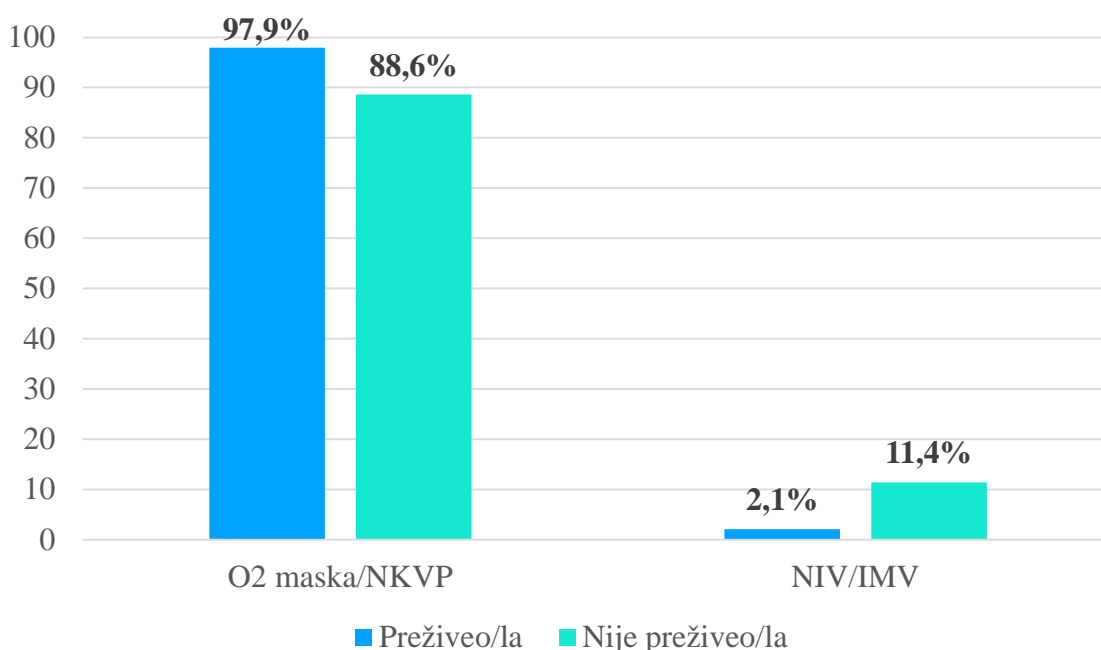
**Grafikon 21.** CT skor u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u učestalosti prijema u JIL između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće bili primljeni u JIL u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). U Tabeli 10. prikazana je učestalost prijema u JIL u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.

**Tabela 10.** Prijem u JIL u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Prijem u JIL, n (%)	166 (5,0)	197 (65,9)	<b>&lt;0,001</b>

Pronađena je značajna razlika u potrebi za kiseonikom između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće bili na NIV/IMV u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 22. prikazana je učestalost potrebe za kiseonikom u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



**Grafikon 22.** Učestalost potrebe za kiseonikom u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Učestalost tipa bolničke infekcije i bakterijske superinfekcije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod prikazana je u Tabeli 11. Pronađena je značajna razlika u učestalosti pneumonije povezane sa upotrebom ventilacije između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće imali pneumoniju povezanu sa upotrebom ventilacije u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Takođe, pronadana je značajna razlika u učestalosti bakterijske superinfekcije između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće imali bakterijsku superinfekciju u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 11.** Učestalost tipa bolničke infekcije i bakterijske superinfekcije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Tip bolničke infekcije, n (%)			
Pneumonija povezana sa zdravstvenom zaštitom	34 (70,8)	21 (31,8)	<b>&lt;0,001</b>
Pneumonija povezana sa upotrebom ventilacije	14 (29,2)	45 (68,2)	
Bakterijska superinfekcija, n (%)	111 (3,4)	121 (40,5)	<b>&lt;0,001</b>

U Tabeli 12. prikazana je učestalost ARDS-a u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u učestalosti ARDS-a između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće imali ARDS u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 12.** Učestalost ARDS-a u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
ARDS, n (%)	31 (1,1)	204 (70,3)	<b>&lt;0,001</b>

U Tabeli 13. prikazana je učestalost primenjene terapije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u učestalosti primenjene kortikosteroidne terapije i

vazopresornih lekova između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli značajno češće primali kortikosteroidnu terapiju i vazopresorne lekove u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p<0,001$  i  $p<0,001$ ).

**Tabela 13.** Učestalost primenjene terapije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Kortikosteroidna terapija, n (%)	2372 (71,7)	250 (83,6)	<b>&lt;0,001</b>
Antivirusna terapija, n (%)	805 (24,3)	78 (26,1)	0,496
Vazopresorni lekovi, n (%)	20 (0,7)	165 (56,7)	<b>&lt;0,001</b>

U Tabeli 14. prikazane su vrednosti laboratorijskih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u svim vrednostima laboratorijskih parametara u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno niže vrednosti eritrocita ( $p<0,001$ ), hemoglobina ( $p<0,001$ ), hematokrita ( $p<0,001$ ), limfocita ( $p<0,001$ ) i trombocita ( $p=0,021$ ) u odnosu na bolesnike koji su preživeli. Bolesnici koji nisu preživeli imali su značajno više vrednosti leukocita ( $p<0,001$ ), neutrofila ( $p<0,001$ ), i neutrofililimfociti odnos ( $p<0,001$ ) u odnosu na bolesnike koji su preživeli (Tabela 14).

**Tabela 14.** Vrednosti laboratorijskih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla medijana (25ti-75ti percentil)	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Eritrociti, $\times 10^{12}/l$	4,68 (4,33-5,03)	4,37 (3,86-4,82)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin, g/L	138 (127-148)	128,5 (111-140)	<b>&lt;0,001</b>
Hematokrit, l/l	0,41 (0,38-0,44)	0,39 (0,34-0,42)	<b>&lt;0,001</b>
Leukociti, $\times 10^9/l$	5,38 (4,52-7,71)	7,57 (5,38-11,64)	<b>&lt;0,001</b>
Neutrofili, /mL	3,65 (2,27-5,35)	5,71 (3,23-9,66)	<b>&lt;0,001</b>
Limfociti, /mL	1,22 (0,85-1,86)	0,83 (0,57-1,28)	<b>&lt;0,001</b>
Neutrofili/Limfociti odnos	3,11 (1,68-5,33)	6,57 (3,39-13,5)	<b>&lt;0,001</b>
Trombociti, $\times 10^9/l$	199 (158-255)	189 (136-266)	<b>0,021</b>

U Tabeli 15. prikazane su vrednosti biohemijskih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Bolesnici koji nisu preživeli imali su značajno više vrednosti uree ( $p<0,001$ ), kreatinina ( $p<0,001$ ), glukoze ( $p<0,001$ ), AST-a ( $p<0,001$ ), bilirubina ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), i feritina ( $p<0,001$ ) u odnosu na bolesnike koji su preživeli. Nije pronađena značajna razlika u vrednostima ALT-a između ispitivanih grupa ( $p=0,091$ ).

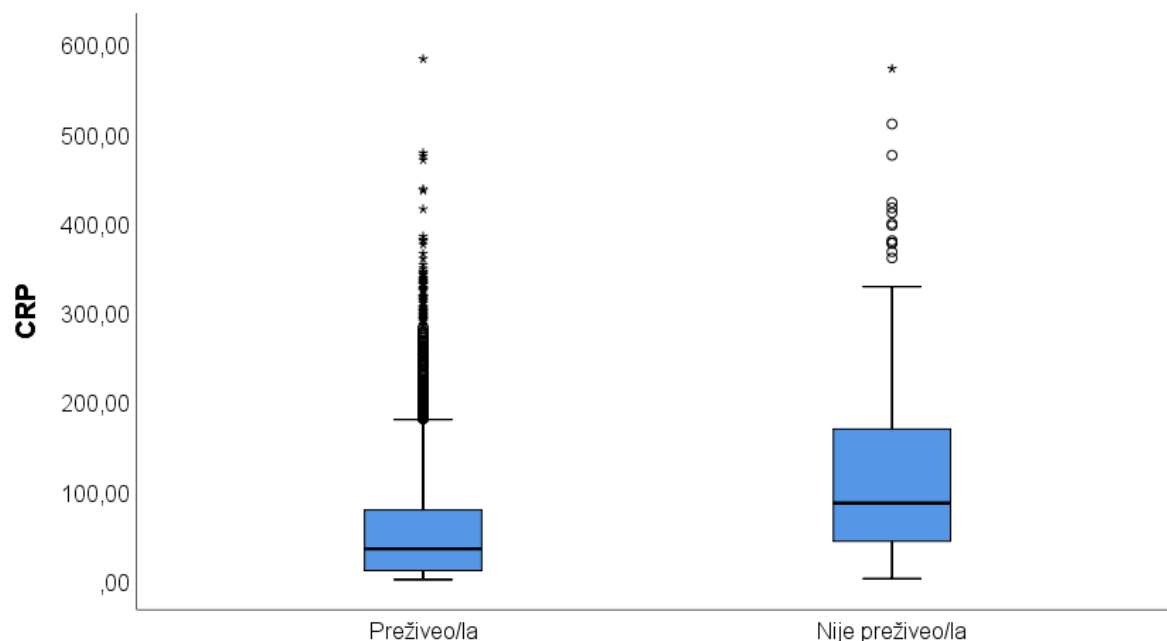
**Tabela 15.** Vrednosti biohemijskih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Varijabla medijana (25ti-75ti percentil)	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Urea, mmol/L	5,4 (4,3-7,1)	9,3 (6,3-14,6)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin, g/dL	88 (75-105)	108 (83-147)	<b>&lt;0,001</b>
Glukoza, mmol/L	6,3 (5,6-7,4)	7,6 (6,3-10,1)	<b>&lt;0,001</b>
AST, IJ/l	29 (22-42)	38 (27-57)	<b>&lt;0,001</b>
ALT, IJ/l	27 (18-43)	24 (17-42)	0,091
Bilirubin, mmol/L	8,4 (6,1-11,8)	9,6 (6,7-15,3)	<b>&lt;0,001</b>
LDH, U/L	454 (358-601)	650 (461-875)	<b>&lt;0,001</b>
Feritin, ng/mL	440 (243,5-754)	689 (371-1194)	<b>&lt;0,001</b>

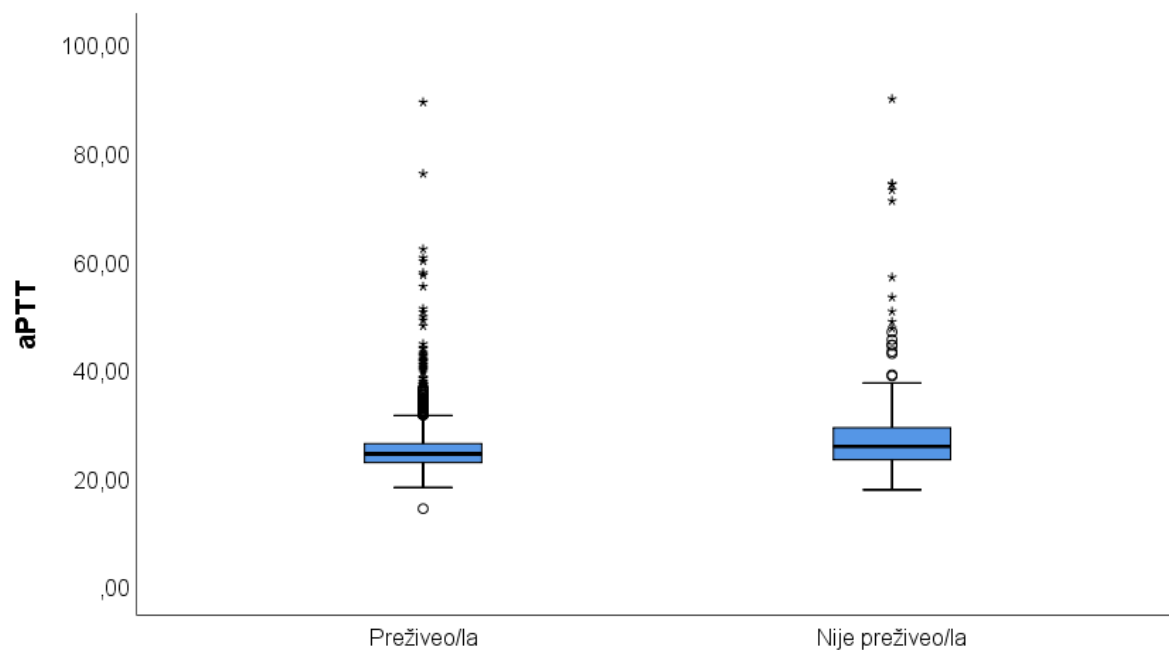
U Tabeli 16. prikazane su vrednosti inflamatornih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u svim vrednostima inflamatornih parametara u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno više vrednosti IL-6 ( $p < 0,001$ ), INR-a ( $p < 0,001$ ), aPTT-a ( $p < 0,001$ ), fibrinogena ( $p = 0,041$ ), D-dimera ( $p < 0,001$ ), PCT-a ( $p < 0,001$ ), i CRP-a ( $p < 0,001$ ) u odnosu na bolesnike koji su preživeli. Na Grafikonima 23, 24. i 25. prikazane su vrednosti CRP-a, aPTT-a i fibrinogena u odnosu na ispitivane grupe.

**Tabela 16.** Vrednosti inflamatornih parametara u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

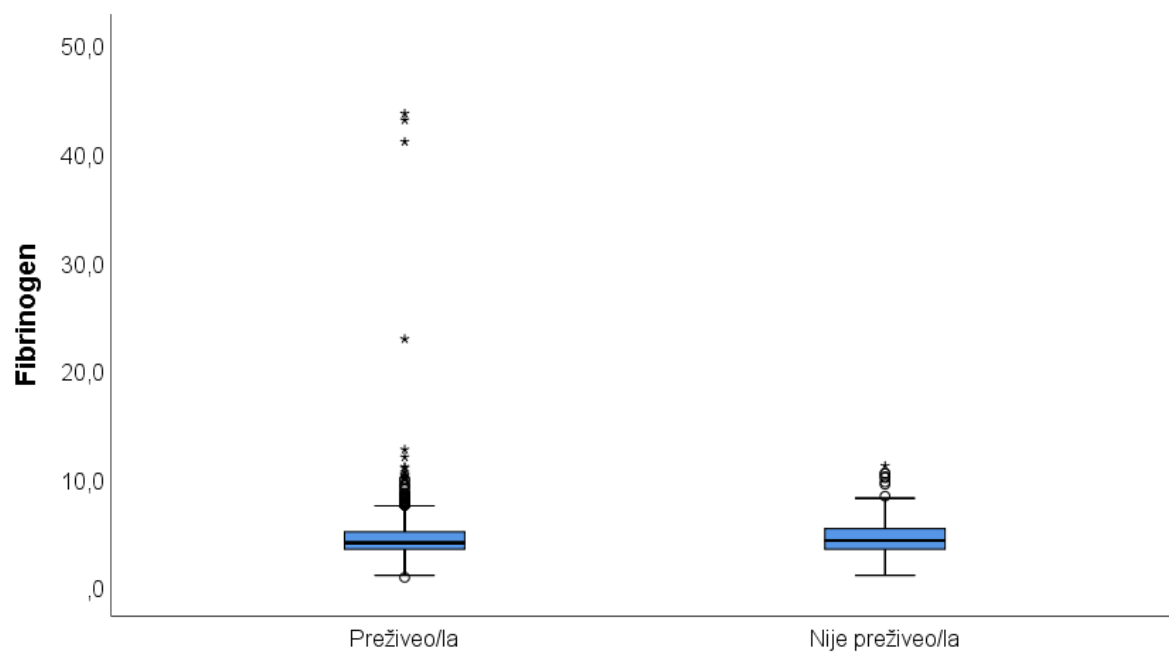
Varijabla medijana (25ti-75ti percentil)	Ishod		P
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
IL-6, pg/ml	23,9 (10,2-52,01)	81,1 (38,35-173,35)	<0,001
INR, s	1,04 (0,97-1,13)	1,13 (1,02-1,33)	<0,001
aPTT, s	24,2 (22,6-26,1)	25,6 (23,1-29,1)	<0,001
Fibrinogen, g/L	4,0 (3,4-5,0)	4,2 (3,4-5,3)	0,041
D-dimer, ng/mL	440 (253-820)	1125 (520-3022)	<0,001
PCT, ng/mL	0,08 (0,05-0,15)	0,27 (0,15-0,76)	<0,001
CRP, mg/l	34,7 (10,4-78,2)	85,7 (43,1-168,4)	<0,001



**Grafikon 23.** Vrednosti CRP-a u odnosu na ishod

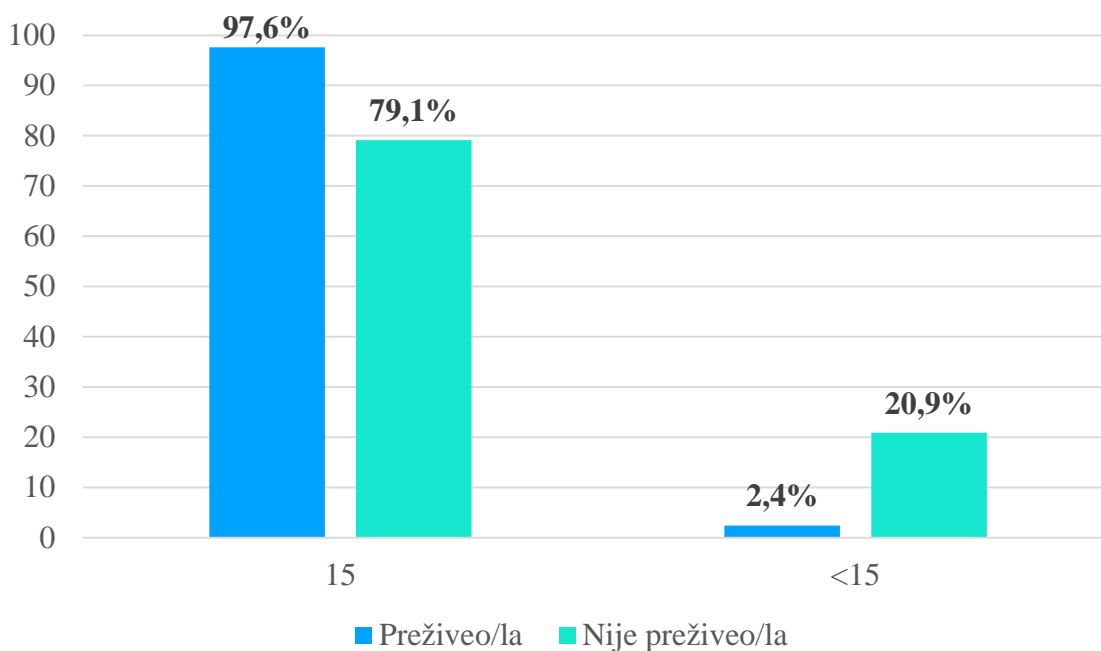


**Grafikon 24.** Vrednosti aPTT-a u odnosu na ishod



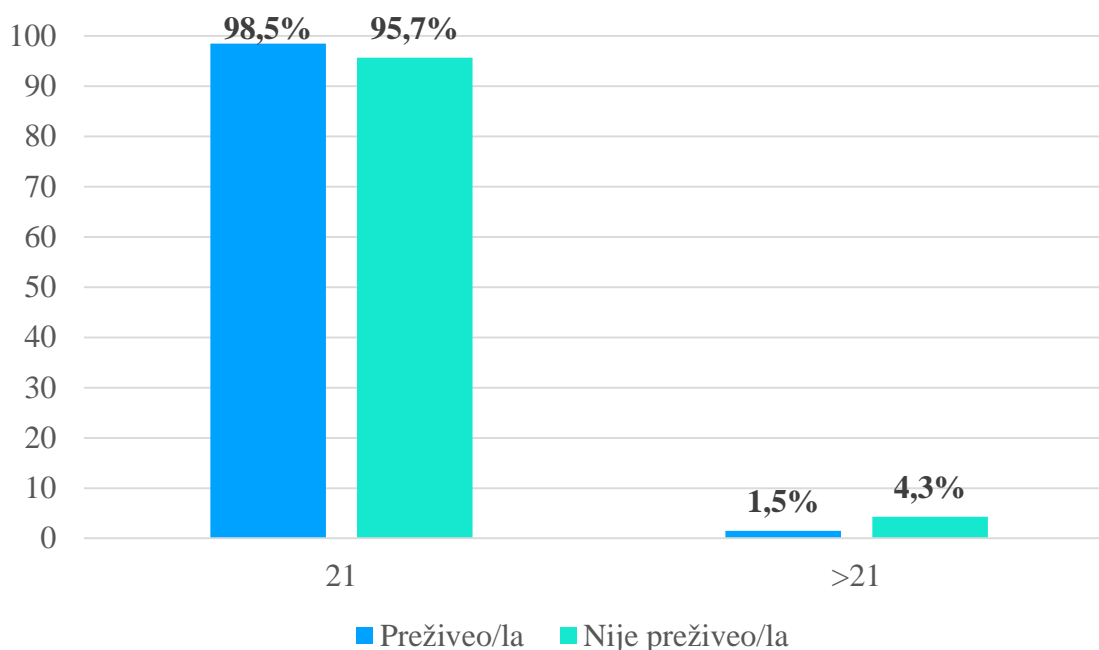
**Grafikon 25.** Vrednosti fibrinogena u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u vrednostima Glazgov koma skora između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno češće vrednosti Glazgov koma skora <15 u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 26. prikazan je Glazgov koma skor u odnosu na ishod.



**Grafikon 26.** Glazgov koma skor u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u vrednostima FiO<sub>2</sub> na prijemu u studijskoj populaciji u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno češće vrednosti FiO<sub>2</sub> na prijemu >21 u odnosu na bolesnike koji su preživeli (p<0,001). Na Grafikonu 27. prikazane su vrednosti FiO<sub>2</sub> na prijemu u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



**Grafikon 27.** Vrednosti FiO<sub>2</sub> na prijemu u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

U Tabeli 17. prikazani su parametri plućne funkcije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u broju respiracija u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno veći broj respiracija u odnosu na bolesnike koji su preživeli (p<0,001). Pronađena je značajna razlika u vrednostima SpO<sub>2</sub> između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno nižu vrednost SpO<sub>2</sub> u odnosu na bolesnike koji su

preživeli ( $p < 0,001$ ). Nije pronađena značajna razlika u vrednostima pO<sub>2</sub> između ispitivanih grupa ( $p = 0,431$ ).

**Tabela 17. Parametri plućne funkcije u studijskoj populaciji u odnosu na ishod**

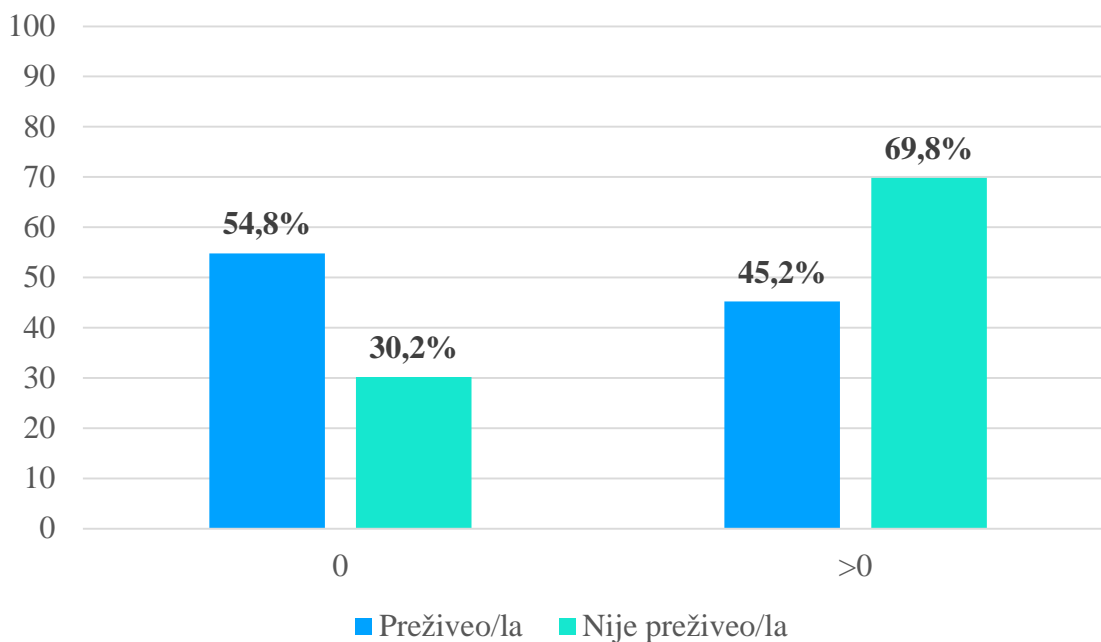
Varijabla	Ishod		p
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Broj respiracija, medijana (25 <sup>ti</sup> -75 <sup>ti</sup> percentil)	14 (14-15)	16 (14-18)	<b>&lt;0,001</b>
pO <sub>2</sub> , medijana (25 <sup>ti</sup> -75 <sup>ti</sup> percentil)	8,5 (7,83-10,0)	8,05 (6,3-10,36)	0,431
SpO <sub>2</sub> , aritmetička sredina±standardna devijacija	95,2±4,3	89,6±9,7	<b>&lt;0,001</b>

U Tabeli 18. prikazani su hemodinamski parametri u studijskoj populaciji u odnosu na ishod. Pronađena je značajna razlika u vrednostima dijastolnog krvnog pritiska i MAP-a u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno niži dijastolni krvni pritisak ( $p < 0,001$ ) i MAP ( $p < 0,001$ ) u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Bolesnici koji nisu preživeli imali su značajno višu srčanu frekvenciju (87,3/min vs 82,9/min) u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Nije pronađena razlika u vrednostima sistolnog krvnog pritiska između ispitivanih grupa ( $p = 0,089$ ).

**Tabela 18. Hemodinamski parametri u studijskoj populaciji u odnosu na ishod**

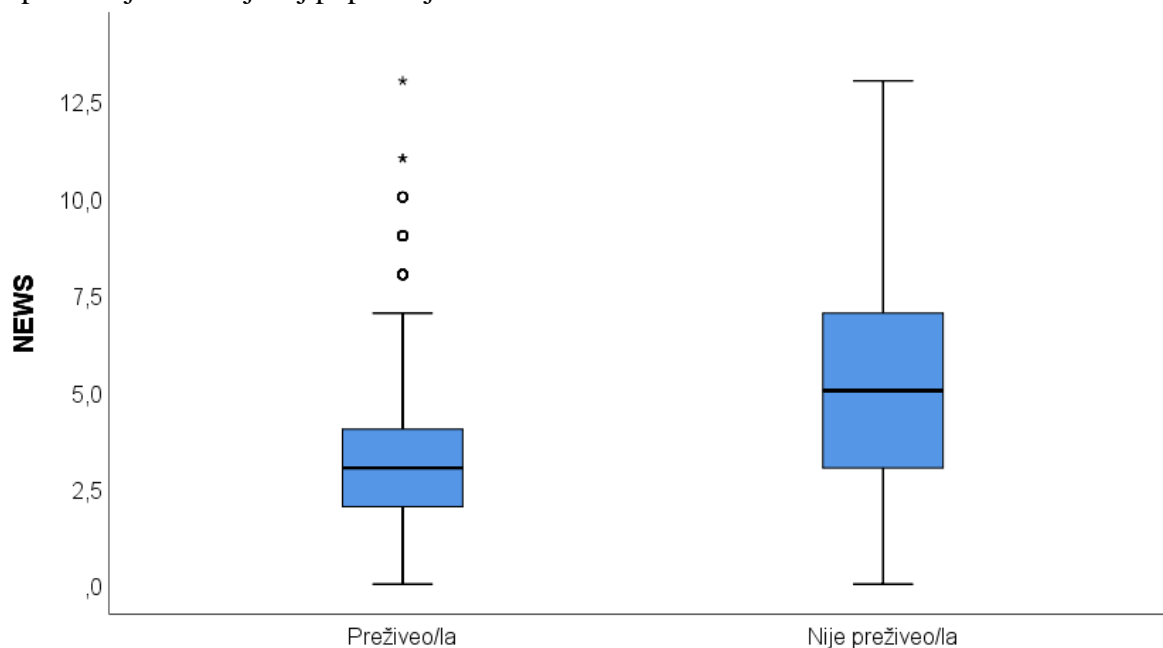
Varijabla aritmetička sredina±standardna devijacija	Ishod		p
	Preživeo/la (n=3311)	Nije preživeo/la (n=299)	
Sistolni krvni pritisak, mmHg	127,1±16,8	125,3±20,6	0,089
Dijastolni krvni pritisak, mmHg	79,4±10,8	76,0±12,7	<b>&lt;0,001</b>
MAP	95,2±11,6	92,4±14,1	<b>&lt;0,001</b>
Srčana frekvencija, /min	82,9±13,9	87,3±19,4	<b>&lt;0,001</b>

Pronađena je značajna razlika u učestalosti MEWS skora za predikciju između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno češće MEWS skor >0 u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 28. prikazan je MEWS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



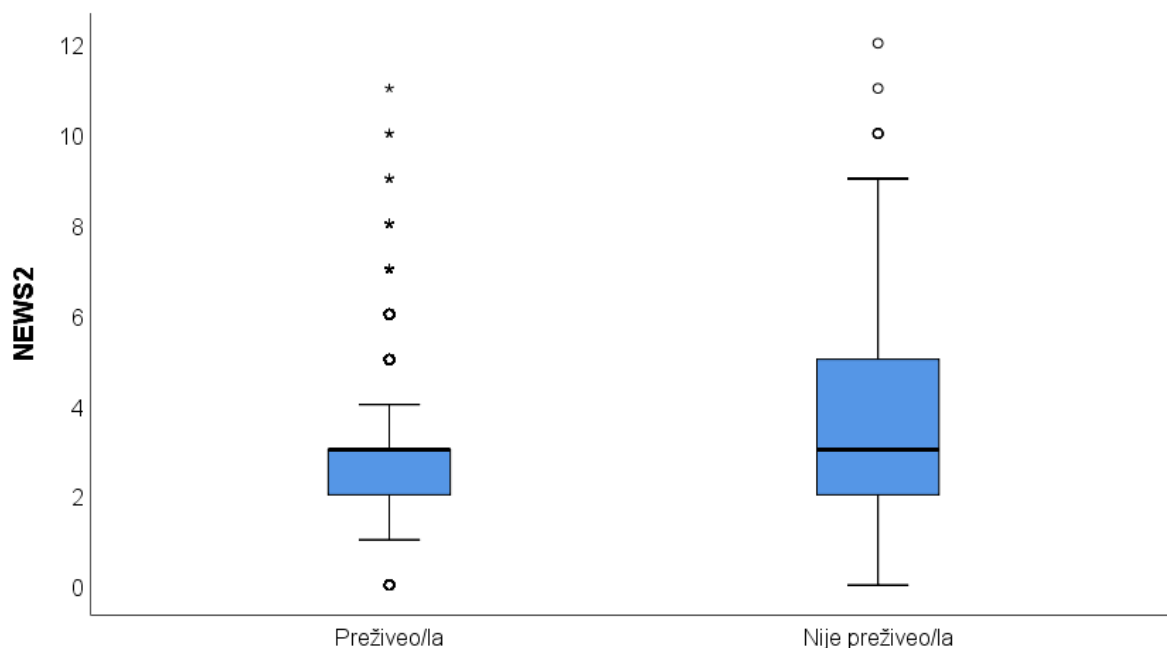
**Grafikon 28.** MEWS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u vrednostima NEWS skora za predikciju između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno više vrednosti NEWS skora u odnosu na bolesnike koji su preživeli (5 (3-7) vs 3 (2-4);  $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 29. prikazan je NEWS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



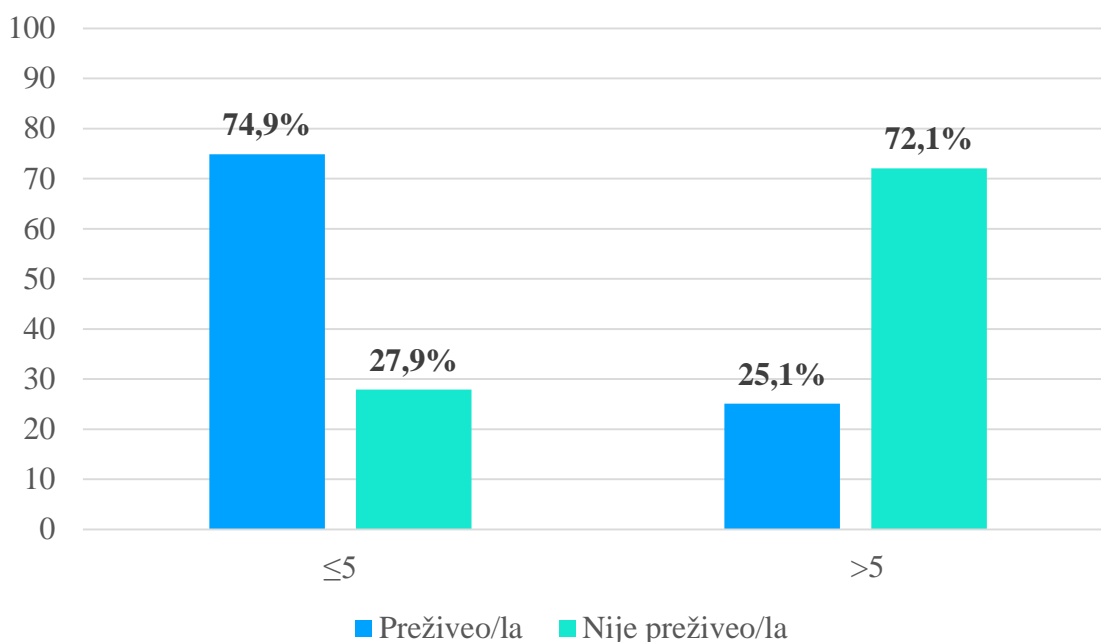
**Grafikon 29.** NEWS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u vrednostima NEWS2 skora za predikciju između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno više vrednosti NEWS2 skora u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 30. prikazan je NEWS2 skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



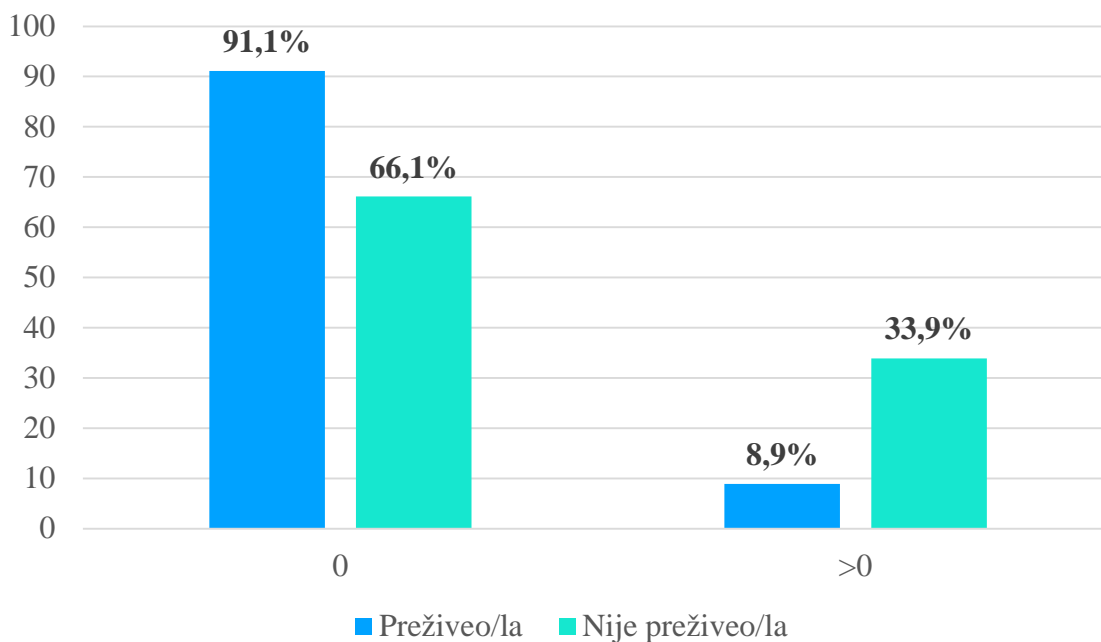
**Grafikon 30.** NEWS2 skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u učestalosti REMS skora za predikciju između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno češće REMS skor >5 u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 31. prikazan je REMS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



**Grafikon 31.** REMS skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Pronađena je značajna razlika u učestalosti qSOFA skora za predikciju između ispitivanih grupa, pri čemu su bolesnici koji nisu preživeli imali značajno češće qSOFA skor <0 u odnosu na bolesnike koji su preživeli ( $p < 0,001$ ). Na Grafikonu 32. prikazan je qSOFA skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod.



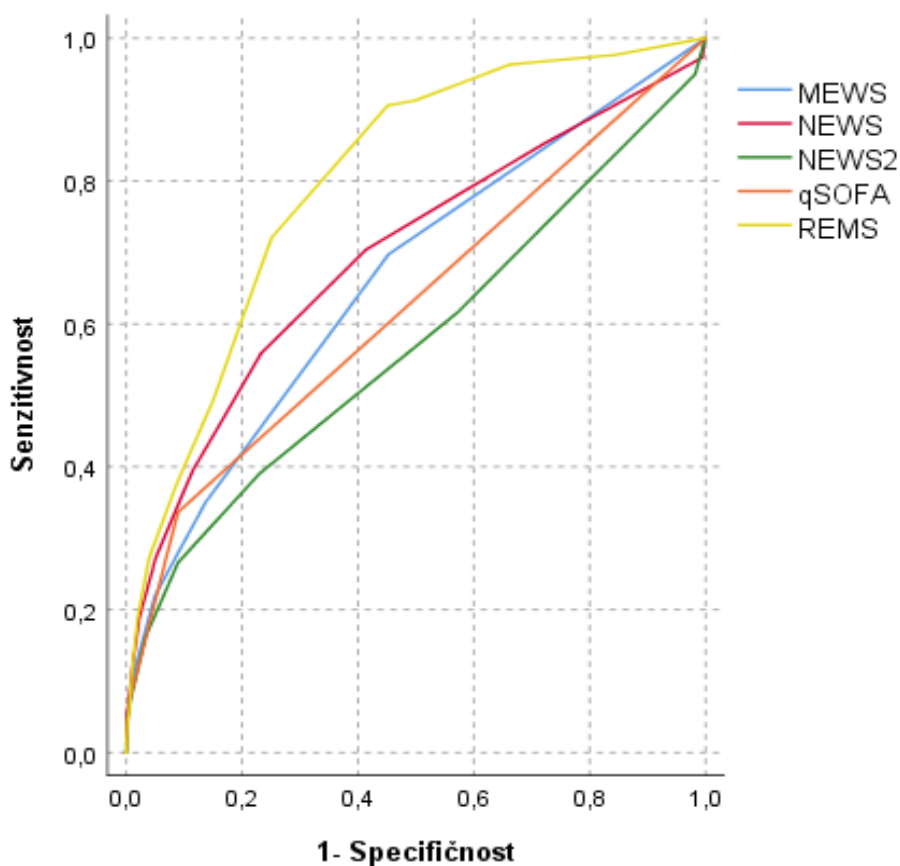
**Grafikon 32.** qSOFA skor za predikciju u studijskoj populaciji u odnosu na ishod

Mere dijagnostičke tačnosti skorova za predikciju negativnog ishoda prikazane su u Tabeli 19. Dijagnostičke performanse MEWS skora za predikciju u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 69,8%, 54,8%, 12,2% i 95,3%. Dijagnostičke performanse NEWS skora za predikciju u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 70,6%, 58,6%, 13,4% i 95,7%, dok su dijagnostičke performanse NEWS2 skora za predikciju bile: 61,9%, 42,8%, 8,9% i 92,6%. Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV REMS skora za predikciju iznosili su: 72,1%, 74,9%, 20,6% i 96,8%. Dijagnostičke performanse qSOFA skora za predikciju u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 33,9%, 91,1%, 25,4% i 93,9%.

**Tabela 19.** Mere dijagnostičke tačnosti skorova za predikciju negativnog ishoda

Varijabla	Ishod			
	Senzitivnost	PPV	Specifičnost	NPV
MEWS	69,8	12,2	54,8	95,3
NEWS	70,6	13,4	58,6	95,7
NEWS2	61,9	8,9	42,8	92,6
REMS	72,1	20,6	74,9	96,8
qSOFA	33,9	25,4	91,1	93,9

Na osnovu analize ROC analize (Grafikon 33), vrednost površine ispod krive (AUC) MEWS skora za predikciju iznosila je 0,662, NEWS skora za predikciju iznosila je 0,695, NEWS2 skora za predikciju iznosila je 0,572, AUC REMS skora za predikciju je iznosila 0,800, dok je AUC qSOFA skora za predikciju iznosila je 0,626 ( $p < 0,001$  za sve). Na Grafikonu 33. prikazana je ROC analiza skorova za predikciju.



**Grafikon 33.** ROC analiza skorova za predikciju; AUC: MEWS=0,662; NEWS=0,695; NEWS2=0,572; REMS=0,800; qSOFA=0,626

#### 4.3. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza sa ishodom kao zavisnom varijablom

U Tabeli 20. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa sociodemografskim karakteristikama i komorbiditetima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom. Ženski pol ( $p=0,035$ ), starost ( $p<0,001$ ), prisustvo komorbiditeta ( $p<0,001$ ), prisustvo hipertenzije ( $p<0,001$ ), dijabetes melitusa ( $p<0,001$ ), HOBP-a ( $p=0,004$ ), koronarne bolesti ( $p<0,001$ ), kardiomiopatije ( $p<0,001$ ), i maligniteta ( $p<0,001$ ) bili su značajni prediktori negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 20.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa sociodemografskim karakteristikama i komorbiditetima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Ženski pol	<b>0,035</b>	1,293	1,018-1,643
Starost	<b>&lt;0,001</b>	1,088	1,076-1,100
Prisustvo komorbiditeta	<b>&lt;0,001</b>	2,509	1,901-3,312
Hipertenzija	<b>&lt;0,001</b>	1,619	1,273-2,059
Dijabetes melitus	<b>&lt;0,001</b>	2,291	1,767-2,971
HOBP	<b>0,004</b>	2,180	1,280-3,715

Koronarna bolest	<b>&lt;0,001</b>	2,875	2,118-3,902
Kardiomiopatija	<b>&lt;0,001</b>	4,392	3,115-6,192
Maligniteti	<b>&lt;0,001</b>	3,465	2,405-4,992

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa radiografskim nalazima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 21. Prisustvo bilateralne pneumonije ( $p=0,006$ ) i viši CT skor ( $p<0,001$ ) bili su značajni prediktori negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 21.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa radiografskim nalazima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Bilateralna pneumonija	<b>0,006</b>	1,531	1,132-2,070
CT skor	<b>&lt;0,001</b>	1,187	1,155-1,219

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

U Tabeli 22. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa prijemom u JIL i potrebom za ventilacijom kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom. Prijem u JIL ( $p<0,001$ ) i potreba za NIV/IMV ( $p<0,001$ ) bili su značajni prediktori negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 22.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa prijemom u JIL i potrebom za ventilacijom kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Prijem u JIL	<b>&lt;0,001</b>	36,580	27,494-48,668
Potreba za NIV/IMV	<b>&lt;0,001</b>	5,952	3,878-9,136

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa tipom bolničke pneumonije i prisustvom bakterijske superinfekcije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 23. Pneumonija povezana sa upotrebom ventilacije ( $p<0,001$ ) i prisustvo bakterijske superinfekcije ( $p<0,001$ ) bili su značajni prediktori negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 23.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa tipom bolničke pneumonije i prisustvom bakterijske superinfekcije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Pneumonija povezana sa upotrebom ventilacije	<b>&lt;0,001</b>	5,204	2,316-11,695
Bakterijska superinfekcija	<b>&lt;0,001</b>	19,573	14,521-26,382

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa terapijom kao nezavisnom i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 24. Kortikosteroidna terapija ( $p<0,001$ ) je bila značajan prediktor negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 24.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa terapijom kao nezavisnom i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Kortikosteroidna terapija	<0,001	2,018	1,472-2,766

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

U Tabeli 25. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa laboratorijskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom. Niže vrednosti eritrocita ( $p<0,001$ ) i hemoglobina ( $p<0,001$ ), kao i više vrednosti leukocita ( $p=0,003$ ), neutrofila ( $p<0,001$ ) i viši neutrofililimfociti odnos ( $p<0,001$ ) predstavljali su značajne prediktore negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 25.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa laboratorijskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Eritrociti	<0,001	0,415	0,345-0,498
Hemoglobin	<0,001	0,971	0,966-0,977
Leukociti	0,003	1,017	1,006-1,029
Neutrofililimfociti odnos	<0,001	1,125	1,096-1,155
Neutrofililimfociti odnos	<0,001	1,087	1,072-1,101

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

U Tabeli 26. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa biohemijskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom. Više vrednosti uree ( $p<0,001$ ), kreatinina ( $p<0,001$ ), glukoze ( $p<0,001$ ), AST-a ( $p<0,001$ ), bilirubina ( $p=0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), i feritina ( $p<0,001$ ) predstavljali su značajne prediktore negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 26.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa biohemijskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Urea	<0,001	1,195	1,168-1,222
Kreatinin	<0,001	1,012	1,010-1,015
Glukoza	<0,001	1,103	1,075-1,131
AST	<0,001	1,004	1,002-1,006
Bilirubin	0,001	1,006	1,002-1,009
LDH	<0,001	1,002	1,001-1,002
Feritin	<0,001	1,001	1,001-1,001

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa inflamatornim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 27. Viši IL-6 ( $p<0,001$ ), INR ( $p<0,001$ ), aPTT ( $p<0,001$ ), D-dimer ( $p<0,001$ ), CRP ( $p<0,001$ ), i PCT ( $p=0,001$ ) bili su značajni prediktori negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 27.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa inflamatornim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO

IL-6	<b>&lt;0,001</b>	1,004	1,002-1,005
INR	<b>&lt;0,001</b>	1,482	1,284-1,711
aPTT	<b>&lt;0,001</b>	1,079	1,057-1,101
D-dimer	<b>&lt;0,001</b>	1,000	1,000-1,000
CRP	<b>&lt;0,001</b>	1,007	1,006-1,009
PCT	<b>0,001</b>	1,030	1,012-1,048

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa respiratornim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 28. FiO2 na prijemu >21 (p=0,001), veći broj respiracija (p<0,001), i niži SpO2 (p<0,001) predstavljali su značajne prediktore negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 28.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa respiratornim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
FiO2 na prijemu	<b>0,001</b>	2,906	1,562-5,406
Broj respiracija	<b>&lt;0,001</b>	1,308	1,255-1,363
SpO2	<b>&lt;0,001</b>	0,890	0,875-0,905

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

U Tabeli 29. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa hemodinamskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom. Niži dijastolni krvni pritisak (p<0,001), niži MAP (p<0,001) i viša srčana frekvencija (p<0,001) predstavljali su značajne prediktore negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 29.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa hemodinamskim parametrima studijske populacije kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Dijastolni krvni pritisak	<b>&lt;0,001</b>	0,971	0,960-0,982
MAP	<b>&lt;0,001</b>	0,979	0,969-0,990
Srčana frekvencija	<b>&lt;0,001</b>	1,019	1,011-1,026

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Univarijantna logistička regresiona analiza sa skorovima za predikciju kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom prikazana je u Tabeli 30. Viši MEWS (p<0,001), NEWS (p<0,001), NEWS2 (p<0,001), REMS (p<0,001) i qSOFA (p<0,001) skor za predikciju predstavljali su značajne prediktore negativnog ishoda u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

**Tabela 30.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa skorovima za predikciju kao nezavisnim i sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
MEWS	<b>&lt;0,001</b>	2,799	2,166-3,618
NEWS	<b>&lt;0,001</b>	1,507	1,424-1,596
NEWS2	<b>&lt;0,001</b>	1,372	1,272-1,480
REMS	<b>&lt;0,001</b>	7,740	5,937-10,090
qSOFA	<b>&lt;0,001</b>	5,220	3,993-6,824

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

Sve varijable koje su bile značajne u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi korišćene su u multivarijantnom modelu. Stariji bolesnici ( $p < 0,001$ ), viši CT skor ( $p < 0,001$ ), više vrednosti uree ( $p < 0,001$ ), prisustvo bakterijske superinfekcije ( $p < 0,001$ ) i REMS skor  $> 5$  bili su značajni nezavisni prediktori negativnog ishoda. U Tabeli 31. prikazana je multivarijantna logistička regresiona analiza sa ishodom kao zavisnom varijablom.

**Tabela 31.** Multivarijantna logistička regresiona analiza sa ishodom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Multivarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95%IP za UO
Starost	<b>&lt;0,001</b>	1,056	1,032-1,081
CT skor	<b>&lt;0,001</b>	1,135	1,096-1,174
Urea	<b>&lt;0,001</b>	1,082	1,038-1,128
Bakterijska superinfekcija	<b>&lt;0,001</b>	13,554	8,741-21,017
REMS skor	<b>0,002</b>	1,183	1,063-1,316

UO- unakrsni odnos, IP- interval poverenja

## 5. Diskusija

U ovoj studiji na 3608 pacijenata utvrđena je prognostička efikasnost različitih skorova ranog upozorenja u predviđanju smrtnog ishoda kod pacijenata sa kovid 19. Pored mnogobrojnih parametara za koje je utvrđeno postojanje korelacije sa kliničkim ishodima, u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi identifikovano je nekoliko nezavisnih prediktora mortaliteta, uključujući starost, CT skor, vrednost serumske uree i prisustvo bakterijske superinfekcije. Što se tiče prediktivnih skorova, REMS skor je identifikovan kao nezavisni prediktor mortaliteta, sa najvećom senzitivnošću i specifičnošću među svim evaluiranim skorovima ranog upozorenja (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS, qSOFA). Rezultati su pokazali da REMS skor ima najbolju ukupnu dijagnostičku performansu, sa osetljivošću od 72,1%, specifičnošću od 74,9%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 20,6% i izrazito visokom negativnom prediktivnom vrednošću od 96,8%, što ukazuje na njegov poseban klinički značaj u inicijalnoj stratifikaciji rizika.

Do sada je razvijeno nekoliko skorova ranog upozorenja za predviđanje mortaliteta i rizika od prijema u jedinicu intenzivnog lečenja i smrtnog ishoda. Iako je značaj ovih skorova dokazan u različitim oboljenjima i stanjima, prognostička efikasnost ovih skorova kod pacijenata sa kovid 19 tek treba da bude utvrđena. Nedostatak jedinstvenog kovid 19 skora sa visokom senzitivnošću i specifičnošću može se objasniti pre svega mnogobrojnim kliničkim prezentacijama same bolesti, različitim varijantama virusa i varijetetima u imunološkom odgovoru na virusnu infekciju. Stoga su pre svega identifikovani mnogobrojni prediktori mortaliteta, koje je izazovno integrisati u jedinstveni skor sa odličnom prediktivnom efikasnošću.

Korelaciju sa nepovoljnim kliničkim ishodima pokazali su različiti demografski, anamnestički, klinički, hemodinamski i laboratorijski parametri, kao i značajan broj skorova ranog upozorenja.

Starost je identifikovana kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda u našoj populaciji. U dosadašnjim epidemiološkim studijama, povezana je sa potrebom za hospitalizacijom, razvojem teških kliničkih formi, prijemom u jedinicu intenzivnog lečenja i mortalitetom [45]. Starenje je povezano sa smanjenom funkcijom adaptivnog imunog sistema, smanjenom produkcijom T-limfocita i oslabljenim odgovorom na izlaganje novim antigenima. Istovremeno, prisutno je stanje hronične inflamacije niskog intenziteta koje može doprineti razvoju citokinske oluje kod teških oblika kovid 19. Podaci iz velikih kohortnih i populacionih studija jasno pokazuju da mortalitet od kovid 19 raste eksponencijalno sa godinama starosti [46, 47]. Analiza više nacionalnih registara pokazala je da je stopa smrtnosti manja od 1% kod osoba mlađih od 50 godina, ali se nakon te granice povećava gotovo eksponencijalno, sa najvišim vrednostima kod osoba starijih od 80 godina [48]. U odnosu na mortalitet, pacijenti starosti preko 65 godina čine dominantan deo u ukupnom mortalitetu. Unutar ove grupe pacijenata, takođe postoje razlike u ishodima, gde stariji pacijenti nose značajno viši rizik. Iako starija populacija značajno češće boluje od hroničnih bolesti i mogu doprineti lošem ishodu, pokazano je da i starija populacija bez komorbiditeta ima povišen rizik od mortaliteta u odnosu na mlađu populaciju, stavljajući akcenat na starosnu dob kao nezavisni prediktor mortaliteta. Ovo je značajno i za planiranje i organizaciju sistema zdravstvene zaštite, s obzirom da su zemlje sa velikim procentom starijeg stanovništva bile značajno pogođene velikim brojem pacijenata sa teškom formom bolesti. Komorbiditeti u sinergiji sa starošću značajno povećavaju rizik i mogu dodatno komplikovati klinički tok i sprovođenje terapijskih režima. Posebno ranjivu grupu predstavljaju korisnici ustanova za dugotrajnu negu. Ovi pacijenti u velikom procentu učestvuju u ukupnom mortalitetu i predstavljaju zahtevnu populaciju za lečenje u bolničkim uslovima. Smatra se da u nekim populacijama gotovo 30% svih preminulih čine korisnici domova za stara lica [49]. Starost takođe utiče i na proces funkcionalnog oporavka nakon preležane infekcije. Stariji pacijenti imaju veću rizik od dugotrajnih posledica, uključujući smanjenje funkcionalnog kapaciteta i različite kognitivne poremećaje.

Komorbiditeti su u ovoj studiji bili značajno češći kod pacijenata sa nepovoljnim ishodom, što je u skladu sa drugim epidemiološkim studijama. Podaci ukazuju da su najčešći komorbiditeti kod pacijenata sa kovid 19 arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i kardiovaskularne bolesti [50]. Ređe,

ali klinički veoma značajne, su hronične plućne bolesti, maligniteti, cerebrovaskularne bolesti i hronična bubrežna insuficijencija. Patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju povezanost komorbiditeta i teškog oblika kovid 19 uključuju hroničnu inflamaciju, disfunkciju imunog sistema, endotelnu disfunkciju i povećanu sklonost ka mikro-i makro-trombozama [51]. Pokazano je da dijabetes melitus dvostruko povećava rizik od smrtnog ishoda, hipertenzija za 80-90%, dok kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti imaju još veći uticaj na ishode pacijenata [52]. Hronične plućne bolesti i bubrežna insuficijencija takođe značajno doprinose povišenom riziku od razvoja teških formi bolesti i mortaliteta. Metaboličke bolesti, dominantno dijabetes melitus i gojaznost, izazivanjem sistemske inflamacije i endotelne disfunkcije doprinose patofiziološkim mehanizmima bitnim za razvoj teških kliničkih formi [53]. Pacijenti sa koronarnom bolešću, srčanom insuficijencijom ili prethodnim cerebrovaskularnim insultom imaju značajno povećan rizik od komplikacija i smrti [54]. Mehanizmi uključuju povećanu sklonost ka trombembolijskim događajima, endotelnu disfunkciju i smanjenu rezervu kardiovaskularnog sistema. Pacijenti sa hroničnim bolestima imaju veći rizik od produženog oporavka nakon akutne infekcije i razvoja post-kovid sindroma [55].

Kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT) predstavlja bitnu metodu ne samo za potvrdu dijagnoze intersticijalne pneumonije, već i za stratifikaciju rizika, procenu potrebe za hospitalizacijom i predviđanje nepovoljnih ishoda, uključujući prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i mortalitet. Karakteristične promene obuhvataju promene u vidu opacifikacija po tipu mlečnog stakla, konsolidacija i fenomena popločavanja i retikularnih promena. Na osnovu karakterističnih promena može se postaviti dijagnoza kovid 19 pneumonije, ali i proceniti stadijum bolesti, što može imati implikacije za primenu različitih terapijskih modeliteta i potencijalnu procenu odgovora na terapiju. Najčešće korišćen CT skor sistem zasniva se na proceni zahvatanja svakog od pet plućnih režnjeva, pri čemu se svakom režnju dodeljuje skor od 0 do 5, u zavisnosti od procenta zahvaćenosti. Ukupan skor kreće se od 0 do 25 i doprinosi uvidu u stepen težine intersticijalne pneumonije [56]. Kao što je pokazano i ranijim studijama, CT skor odlično korelira sa težinom bolesti i ishodima, što je zaključeno i na osnovu rezultata naše studije u kojoj je CT skor nezavisni prediktor ishoda. Prethodnim studijama definisane su i vrednosti CT skora koje su najjače povezane sa lošim kliničkim ishodom ili rizikom od razvoja teških formi bolesti. Određene studije su pokazale da pacijenti sa CT skorom većim od 15 imaju značajno viši rizik od potrebe za intenzivnim lečenjem i mehaničkom ventilacijom [57]. U pojedinim kohortama, prag od 18 bio je povezan sa visokom specifičnošću za predviđanje smrtnog ishoda [58]. Ovi zaključci ukazuju da CT skor može biti koristan alat za ranu identifikaciju pacijenata koji zahtevaju intenzivniji monitoring i agresivniji terapijski pristup. Više studija je pokazalo da povećanje CT skora za svaku jedinicu nosi proporcionalno povećanje rizika od smrti. U multivarijantnim analizama, CT skor je često identifikovan kao nezavisan prediktor mortaliteta, čak i nakon korekcije za starost, komorbiditete i laboratorijske parametre uključujući C-reaktivni protein, D-dimer i vrednost limfocita [59]. Važan aspekt predstavlja i mogućnost CT skora za integraciju u multimodalne prognostičke modele koji obuhvataju kliničke, laboratorijske i radiografske parametre, što može značajno poboljšati prognostičke performanse modela. U određenim istraživanjima je pokazano da modeli koji uključuju CT skor zajedno sa D-dimerom i CRP-om pokazuju visoku diskriminativnu sposobnost za predviđanje smrtnog ishoda [60]. Imajući u vidu da je kovid infekcija varijabilnog kliničkog toka sa čestim rapidnim pogoršanjem stanja pacijenta, dinamika CT skora može imati vitalan značaj u praćenju pacijenata i pravovremenom započinjanju terapije. Pokazano je da maksimalna vrednost CT skora obično nastupa između 9. i 13. dana od početka simptoma, što odgovara fazi intenzivne inflamacije. Pacijenti kod kojih dolazi do progresivnog povećanja CT skora imaju značajno lošiju prognozu u odnosu na one sa stabilnim ili vrednostima nižim od inicijalnih [61]. Sa tehničkog aspekta, studije pokazuju da je reproducibilnost metode relativno visoka, posebno kada se koriste standardizovani protokoli i obučeni radiolozi. Razvoj veštačke inteligencije i automatizovanih algoritama dodatno unapređuje objektivnost i preciznost kvantifikacije plućnih promena, čime se smanjuje mogućnost razlike u subjektivnoj proceni. U poređenju sa drugim prognostičkim modelima, CT skor pokazuje komplementarnu

vrednost. Dok klinički skorovi pre svega odražavaju patofiziološku osnovu bolesti i odgovor organizma, CT skor pruža uvid u anatomske opseg plućnog oštećenja. Pored uloge CT grudnog koša u postavljanju dijagnoze i stratifikaciji rizika, pregled je značajan i u identifikaciji potencijalnih komplikacija toka bolesti, uključujući bakterijsku superinfekciju, razvoj apscesa, tromboembolije pluća, atelektaze, pneumotoraksa ili hemotoraksa [62]. Pravovremena dijagnostika ovih komplikacija omogućava hitno lečenje i sprečavanje potencijalnog fatalnog ishoda. Bitno je imati u vidu da potreba CT skora mora biti racionalna, pre svega zbog izloženosti zračenju, dostupnosti metode i mogućnosti da se pregled uradi velikom broju pacijenata.

Bakterijska superinfekcija predstavlja značajnu komplikaciju kod pacijenata sa kovid infekcijom, naročito kod hospitalizovanih i kritično obolelih bolesnika. Epidemiološke studije su pokazale da je njihova učestalost u trenutku prijema relativno niska, dok se značajno povećava tokom hospitalizacije, posebno u jedinicama intenzivnog lečenja. Podaci ukazuju da se bakterijske infekcije pri prijemu javljaju kod približno 3-8% pacijenata sa kovid 19, dok se sekundarne bakterijske infekcije razvijaju kod 10-30% hospitalizovanih bolesnika, a kod kritično obolelih čak i do 50% [63]. Meta-analize su pokazale da je ukupna prevalencija bakterijskih infekcija značajno niža u poređenju sa prethodnim pandemijama gripa, ali da je njihov uticaj na ishod bolesti i dalje značajan. Bitno je naglasiti da se većina bakterijskih superinfekcija javlja kasnije tokom hospitalizacije ukazujući na njihovu povezanost sa bolničkim okruženjem i invazivnim procedurama [64]. Najčešće kliničke forme kod kovid 19 pacijenata uključuju pneumoniju povezanu sa ventilatorom (VAP), bolnički stečenu pneumoniju (HAP), bakterijemiju i sepsu. Pneumonija povezana sa ventilatorom predstavlja dominantan oblik infekcije kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, sa incidencijom koja varira između 20% i 50% u zavisnosti od studije i trajanja ventilatorne podrške [65]. Produžena hospitalizacija, primena kortikosteroida i imunosupresivne terapije dodatno povećava rizik od razvoja ovih komplikacija. Nozokomijalni patogeni predstavljaju dominantne uzročnika stečene pneumonije. Najčešće izolovani gram-negativni patogeni uključuju *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli*. Među gram-pozitivnim bakterijama dominiraju *Staphylococcus aureus* (uključujući MRSA) i *Enterococcus spp* [66]. Epidemiološke studije ukazuju da postoji visok stepen antimikrobne rezistencije kod ovih patogena, naročito u jedinicama intenzivnog lečenja. Zanimljivo je da su rane bakterijske koinfekcije, koje se javljaju u trenutku prijema, češće uzrokovane tipičnim respiratornim patogenima kao što su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dok kasnije superinfekcije gotovo uvek uključuju multirezistentne nozokomijalne bakterije, što može imati značajne terapijske implikacije [67]. Patofiziološki mehanizmi koji doprinose razvoju bakterijskih superinfekcija kod kovid 19 uključuju oštećenje respiratornog epitela, poremećaj mukocilijarnog klirensa i disfunkciju lokalnog imunog sistema. SARS-CoV-2 dovodi do destrukcije alveolarnog epitela i endotelne disfunkcije, čime se stvara pogodno okruženje za bakterijsku kolonizaciju i invaziju. Istovremeno, limfopenija i disfunkcija T-limfocita smanjuju sposobnost organizma za optimalan odgovor na bakterijsku superinfekciju. Primena kortikosteroida i drugih imunomodulatornih lekova može dodatno povećati rizik od superinfekcije. Dijagnostika može biti izazovna, s obzirom da povišeni inflamatorni markeri, kao što su C-reaktivni protein i prokalcitonin, mogu imati ograničenu specifičnost. Mikrobiološka potvrda putem hemokultura, sputuma ili bronhoalveolarnog lavaža, iako zlatni standard, često je otežana u uslovima pandemije. Brojne studije su pokazale da prisustvo sekundarne bakterijske infekcije značajno povećava rizik od smrtnog ishoda kod kovid 19 pacijenata [68, 69]. U našoj studiji pojava bakterijske superinfekcije predstavlja nezavisni prediktor smrtnog ishoda. U pojedinim kohortama, mortalitet kod pacijenata sa bakterijskom superinfekcijom bio je i do dva puta veći u poređenju sa onima bez infekcije. Ove infekcije su povezane sa produženim trajanjem hospitalizacije i većom potrebom za mehaničkom ventilacijom [70]. Pneumonija povezana sa ventilatorom posebno je povezana sa lošom prognozom. Studije pokazuju da razvoj VAP značajno povećava mortalitet, naročito kada su uzročnici multirezistentni patogeni, dok prisustvo bakterijemije i sepse dodatno pogoršava ishod. Starost, prisustvo komorbiditeta i težina kovid infekcije značajno doprinose ishodu pacijenata sa bakterijskom superinfekcijom [71]. Racionalna upotreba antibiotika, adekvatne mere

sepsa i antiseptika i minimizacija trajanja mehaničke ventilacije predstavljaju bitne aspekte u prevenciji bakterijske superinfekcije kod kovid 19 pacijenata.

Mnogobrojni laboratorijski parametri pokazali su statistički značajnu povezanost sa ishodom u ovoj studiji. Pored različitih inflamatornih parametara, uključujući CRP, PCT i IL-6, za koje je ranijim studijama pokazano da imaju statistički značajnu povezanost sa nepovoljnim ishodom, u ovoj studiji je multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđena značajnost uree kao značajnog prediktora mortaliteta, naročito kod pacijenata koji su lečeni u jedinicama intenzivnog lečenja. Prednost integracije uree kao biomarkera u skorovima za stratifikaciju rizika je ta što se radi o široko dostupnoj analizi i nespecifičnom markeru koji se može serijski pratiti. Vrednost serumske uree odražava interakciju između bubrežne funkcije, kataboličkog statusa i hemodinamskih promena [72]. Vrednosti serumske uree prepoznata je kao marker lošeg kliničkog ishoda u različitim oboljenjima, kako infektivnih, tako i neinfektivnih [73]. Značajno je povezana sa težinom bolesti, rizikom od razvoja komplikacija i smrtnog ishoda. U odnosu na ishode kovid 19 pacijenata, različite opservacione studije su do sada pokazale da je vrednost serumske uree nezavisni prediktor težine bolesti, rizika za prijem u Jedinicu intenzivnog lečenja i smrtnog ishoda [74, 75]. Može poslužiti i kao marker rizika na prijemu u bolnicu, gde je pokazano da kovid 19 pacijenti sa povišenih vrednostima uree u trenutku prijema imaju viši rizik za razvoj teže forme bolesti loš klinički ishod [76]. U smislu serijskog praćenja, pokazano je da svaki porast vrednosti serumske uree tokom hospitalizacije dobro kolerira sa kliničkim ishodom. Patofiziološki, mehanizmi povišene serumske uree kod kovid 19 pacijenata je multifaktorijalan. Urea je marker bubrežne funkcije, te stoga svaki porast vrednosti može ukazivati na određeni stepen oštećenja bubrežne funkcije, što je čest slučaj kod teških oblika bolesti. SARS-CoV-2 može direktno oštetiti bubrežno tkivo putem ACE2 receptora, dok dodatni mehanizmi mogu uključivati i sistemsku inflamaciju, hipoksiju, hemodinamsku nestabilnost ili efekat različitih lekova koji se primenjuju [77]. Pokazano je da vrednost uree korelira sa stepenom zahvaćenosti pluća, težinom hipoksemije i rizikom za razvoj akutnog respiratornog distres sindroma [78]. Urea je takođe marker katabolizma i razgradnje proteina, što u teškim oblicima kovid 19 infekcije može biti pojačano razvojem citokinske oluje. Značaj serumske uree već je dokazan u kontekstu pneumonija. Vrednost serumske uree predstavlja jedan od parametara CURB-65 skora, jednog od najčešće korišćenih skorova za procenu težine bolesti i rizika od smrtnog ishoda vanbolničkih pneumonija [79]. U određenim studijama koje su se bavile prediktivnim modelima kod kovid 19 pacijenata, integracija vrednosti serumske uree značajno je poboljšala prognostičku tačnost. Odnos vrednosti serumske uree sa vrednostima drugih parametara pokazao se kao nezavisni prediktor ishoda kod kovid 19 pacijenata. Najčešće korišćeni predstavljaju odnos serumske uree i kreatinina, kao serumske uree i vrednosti serumskog albumina [80, 81]. Pokazano je da je odnos serumske uree i albumina preko 12.17 povezan sa dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda [82].

Kao što je već naglašeno, imajući u vidu mnogobrojne patofiziološke mehanizme i nepredvidljivost same kovid 19 infekcije, formiranje visoko senzitivnog i specifičnog skora za procenu rizika predstavlja ozbiljan klinički izazov. Skorovi ranog upozorenja (eng. early warning score – EWS) su pored svoje primene u stratifikaciji kritično obolelih pacijenata sa različitim patologijom, svoju primenu našli i kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom. Različite studije bavile su se do sada skorovima ranog upozorenja kao značajnim prognostičkim alatima za stratifikaciju rizika kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom. Značajno je naglasiti da je u ovoj studiji svaki od ispitivanih skorova ranog upozorenja pokazao statističku značajnost povezanu sa ishodom, dok je REMS skor prema merama dijagnostičke tačnosti pokazao najvišu senzitivnost i specifičnost za predikciju nepovoljnog kliničkog ishoda.

REMS (Rapid Emergency Medicine Score) skor, pored standardnih parametara koji su zajednički i za druge skorove (frekvencija disanja, zasićenost kiseonikom, srednji arterijski pritisak), uključuje i funkciju rizika kojom je postignut značajan dijagnostički performans ovog skora kod pacijenata koji se leče u jedinicama intenzivnog lečenja. Ovaj skor je lako primenljiv u svakodnevnoj kliničkoj praksi jer kombinuje standardne parametre u proceni stanja pacijenata, bez potrebe za određenim dodatnim procedurama ili laboratorijskim parametrima. Superioran je u predviđanju

bolničkog mortaliteta i nije inferioran u odnosu na neke druge često korišćene skorove (APACHE-II i RASP skor). *Imhoff* i saradnici evaluirali su REMS u svojoj retrospektivnoj studiji i otkrili da je povećanje skora za 1 poen na REMS skali od ukupno 26 poena povezano sa odnosom verovatnoće od 1,40 za hospitalni mortalitet [83]. Moguće je da je superiornost REMS-a u odnosu na druge prediktivne skorova možda posledica implementacije starosti kao komponente. Analize pacijenata starijih od 70 godina pokazale su bolji dijagnostički i diskriminacioni kapacitet za kliničke ishode nego kod mlađih pacijenata. Ovo je važno naglasiti, imajući u vidu da je starost bila nezavisni prediktor mortaliteta u našoj studijskoj kohorti, dok je REMS pokazao najveću senzitivnost i specifičnost među evaluiranim skorovima (72,1 i 74,9%, pojedinačno), uz najvišu negativnu prediktivnu vrednost od 96,8. Određene studije su takođe dokazale prognostički značaj ovog skora kod pacijenata sa kovid 19. *Ruangsomboon* i saradnici zaključili su da je REMS imao najveću prognostičku vrednost u odnosu na qSOFA, MEWS i NEWS skor u predviđanju bolničkog mortaliteta kod pacijenata sa kovid 19 [84]. Bitno je istaći da REMS skor uključuje parametre koji direktno reflektuju respiratorni i hemodinamski status pacijenta, ali i starost. Upravo uključivanje starosti predstavlja ključnu razliku u odnosu na druge skorove ranog upozorenja i verovatno objašnjava njegovu superiornu prognostičku vrednost kod kovid 19 pacijenata. U ovoj studiji starost se pokazala kao snažan nezavisan prediktor nepovoljnog ishoda, pri čemu su pacijenti sa smrtnim ishodom bili značajno stariji u odnosu na preživjele. Ovaj nalaz je u potpunosti u skladu sa postojećim epidemiološkim podacima iz opservacionih kovid 19 studija. Visoka negativna prediktivna vrednost REMS skora ima posebno značajne kliničke implikacije. Ona omogućava pouzdanu identifikaciju pacijenata sa niskim rizikom od nepovoljnog ishoda, što je vrlo bitno u uslovima pandemije, kada je zdravstveni sistem suočen sa prilivom velikog broja pacijenata i ograničenim resursima. U takvim okolnostima, mogućnost brze i jednostavne trijaže pacijenata na one koji zahtevaju intenzivno lečenje i one koji mogu biti bezbedno praćeni van JIL-a ima značajan uticaj na organizaciju zdravstvene službe i ishode lečenja pacijenata. Sa druge strane, relativno niska pozitivna prediktivna vrednost ukazuje pre svega na ograničenje REMS skora u preciznom identifikovanju pacijenata sa visokim rizikom od smrtnog ishoda, što sugerise potrebu za implementacijom dodatnih parametara u prognostičkim modelima.

MEWS ima svoje prednosti jer se zasniva na 4 fiziološka parametra i jednom opservacionom skoru i oslikava kardiovaskularni i respiratorni status pacijenta (uključuje sistolni krvni pritisak, puls, respiratornu frekvencu, kao i telesnu temperaturu i APVU (eng. *Alert, Voice, Pain, Unresponsive*) skor). Ukupan rezultat od 5 ili više povezan je sa većom incidencom prijema u jedinicu intenzivnog lečenja ili smrtnim ishodom. Prednost MEWS-a u odnosu na druge rezultate, uglavnom SOFA i qSOFA, je implementacija telesne temperature, respiratorne frekvence, terapije kiseonikom i zasićenosti kiseonikom, koji su važni parametri kod pacijenata sa kovid 19. *Barnett i saradnici* predstavili su prilagođeni MEWS skor za predviđanje bolničkog mortaliteta kod pacijenata sa kovid 19 primenom dodatnih respiratornih parametara u cilju povećanja osetljivosti i specifičnosti (CEWS) [85].

NEWS (National Early Warning Score) određuje stepen težine bolesti koristeći šest fizioloških parametara i jedan opservacioni skor. U poređenju sa MEWS, uključuje saturaciju kiseonika i potrebu za oksigenoterapijom. Senzitivnost i specifičnost ovog skora kod pacijenata sa kovid 19 je, prema malom broju studija koje su ga ispitavale, nizak [86]. Razlog ovakvog dijagnostičkog performansa je činjenica da ovaj skor ne može sa sigurnošću da stratifikuje pacijente u riziku u ranoj fazi bolesti i inicijalnom stadijumu intersticijalne pneumonije, jer ne uključuje parametre koji oslikavaju različite patogenetske mehanizme bolesti, pre svega inflamatorne i tromboembolijske. Stoga je još uvek nedovoljno dokaza u vezi sa značajem ovog skora kod pacijenata sa kovid 19, te se u većini dostupnih studija pretežno koristi prilagođeni, NEWS2 skor.

NEWS2 (National Early Warning Score 2), modifikovana verzija originalnog NEWS skora, ima implementirane parametre koji se tiču postojanja respiratorne insuficijencije, uključujući parcijalni pritisak ugljen dioksida, u poređenju sa standardnim NEWS skorom, što doprinosi boljoj stratifikaciji pacijenata sa kovid 19 infekcijom. *Carr* i saradnici su pokazali da vrednost NEWS2  $\geq 6$

identifikuje pacijente sa kovid 19 infekcijom kojima je potreban prijem u jedinicu intenzivnog lečenja sa 78,1% osetljivosti i 56,3% specifičnosti [87]. Ovaj rezultat je donekle sličan u poređenju sa našom kohortom, ali na značajno manjem uzorku. Iako je prediktivna moć ovog skora dokazana u našoj studiji, NEWS2 skor je pokazao najnižu osetljivost i specifičnost među svim procenjenim skorovima. Ovakav rezultat može se donekle objasniti i velikim varijacijama trenutka skorovanja u odnosu na stadijum bolesti. Zato su određene studije procenjivale i efikasnost inicijalnog i maksimalnog skora u predviđanju nepovoljnih kliničkih ishoda, imajući u vidu nepredvidivost kliničkog toka kovid 19 infekcije [88]. Rizik od mortaliteta i prijema u jedinicu intenzivnog lečenja takođe je bio povezan sa varijacijom inicijalnog u odnosu na maksimalni skor, što pokazuje dobru predvidljivost skora u pogledu kratkoročnog (dvodnevnog) mortaliteta.

qSOFA (brzi SOFA skor) identifikuje pacijente sa sumnjom na infekciju i visokim rizikom od mortaliteta van jedinice intenzivnog lečenja (skor veći ili jednak 2). Prethodne studije su pokazale zadovoljavajuće rezultate u predikciji mortaliteta kod hospitalizovanih pacijenata sa kovid 19 [89, 90]. Pokazano je da pacijenti sa qSOFA skorom iznad 2 imaju jedanaest puta veći rizik od mortaliteta u poređenju sa pacijentima sa skorom ispod 2. Međutim, ovaj rezultat se ne može koristiti za predikciju u uslovima stabilne (nekritične) forme bolesti kod kovid 19, uglavnom zbog njegove niske osetljivosti, što je izuzetno bitno imajući u vidu značajan procenat pacijenata koji imaju rapidno pogoršanje respiratorne funkcije iz stabilne faze bolesti.

Važno je naglasiti da je razvoj specifičnih prediktivnih kovid 19 skorova bio tema određenog broja studija. Kada se rezultati ove studije uporede sa kovid 19 specifičnim skorovima, kao što su 4C Mortality Score, CALL score i COVID-GRAM, može se uočiti da ovi modeli generalno imaju bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na skorove ranog upozorenja [41, 42, 43]. Razlog za to leži u implementaciji određenih laboratorijskih parametara koji reflektuju patofiziološku osnovu bolesti. Međutim, njihova primena u svakodnevnoj kliničkoj praksi može biti ograničena zbog potrebe za dodatnim analizama. U tom smislu, REMS skor predstavlja koristan skor za stratifikaciju rizika jer je lak za korišćenje na velikom broju pacijenata i ne zahteva različite laboratorijske analize. Pored gore navedenih specifičnih kovid 19 skorova, u toku pandemije razvijeni su i određeni brzi skorovi za ranu stratifikaciju rizika koji su implementirali nekoliko parametara, što je olakšalo njihovu iskoristljivost u svakodnevnoj praksi. *Zdravković* i saradnici razvili su jednostavan i efikasan skor za predviđanje mortaliteta kod pacijenata primljenih u jedinicu intenzivnog lečenja. Skor ima visoku diskriminativnu vrednost sa osetljivošću od 82,4% (95% CI 76,7% do 87,1%), specifičnošću od 41,0% i vrednošću C statistike od 0,863 [91]. Lako se primenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi, jer uključuje samo 4 važna parametra (starost, IL-6, D-dimer i serumski albumin), koji odražavaju glavne patofiziološke mehanizme bolesti (zapaljenje, poremećaj koagulacije i citokinsku oluju). *Haimovich* i saradnici razvili su brzi skor sa visokom senzitivnošću i specifičnošću za procenu kritičnog respiratornog pogoršanja kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom koristeći samo tri parametra (respiratornu frekvencu, perifernu saturaciju kiseonikom i stepen kiseonične potpore) [92]. *Klén* i saradnici razvili su specifičan kovid 19 skor ranog upozorenja (COEWS) za procenu rizika od smrtnog ishoda ili potrebe za mehaničkom ventilacijom u prvih 48h [93]. Ovaj skor obuhvata dominantno laboratorijske parametre, lak je za upotrebu i ima visoku senzitivnost i specifičnost, dok je eksterna validacija sprovedena na gotovo 8000 ispitanika. U poređenju ovog skora sa drugim skorovima ranog upozorenja, pokazan je bolji dijagnostički performans ovog skora u odnosu na široko-prihvaćeni NEWS2 skor.

Razvoj novih prognostičkih modela treba da bude usmeren ka integraciji kliničkih, laboratorijskih i radioloških podataka, uz primenu savremenih statističkih metoda. Veštačka inteligencija i algoritmi mašinskog učenja imaju potencijal da dodatno unaprede preciznost predikcije naročito u slučajevima pandemijskih bolesti.

Ova studija ima određena ograničenja koja treba uzeti u obzir. Studija je sprovedena kao jednocentrična opservaciona kohortna studija, što ograničava mogućnost generalizacije rezultat na širu populaciju. Međutim, iako nije sprovedena kao multicentrična, veličina uzorka studije obuhvatila je gotovo 4000 pacijenata, te se rezultati ove studije mogu tumačiti kao relevantni za predikciju ishoda

kod kovid 19 pacijenata. S obzirom da su svi pacijenti lečeni u jednom centru u različitim fazama pandemije, kriterijumi za prijem i terapijski protokoli mogu predstavljati bitnu razliku u odnosu na druge centre, te imati uticaja na prognostičke performanse evaluiranih skorova. Takođe, subjektivna procena određenih varijabli u okviru skorova, kao što je stanje svesti, može direktno uticati na izračunavanje više skorova (MEWS, NEWS, qSOFA, REMS). Nisu sve potencijalno relevantne varijable uključene u analizu, kao što su detalji o vremenu od pojave simptoma do hospitalizacije, varijacije u terapijskim pristupima, kao ni uticaj različitih sojeva virusa tokom posmatranog perioda. Uticaj vakcinacije je takođe neutvrđen, s obzirom da većina populacije nije završila imunizaciju do kraja perioda istraživanja. Tokom pandemije dolazilo je do značajnih promena u standardima lečenja, te je heterogenost terapijskih protokola mogla imati potencijalno značajan uticaj u ishodima pacijenata. Bitno je naglasiti da postoji disproporcija između grupa prema ishodu uz relativno mali procenat smrtnih ishoda, što može uticati na stabilnost prediktivnog modela i preciznost procene pozitivne prediktivne vrednosti, što se najviše ogleda u niskoj pozitivnoj prediktivnoj vrednosti REMS skora, uprkos dobroj ukupnoj diskriminatornoj sposobnosti. Iako je korišćena multivarijantna logistička regresija za identifikaciju nezavisnih prediktora, model nije eksterno validiran, što predstavlja značajno ograničenje u primenljivosti rezultata u kliničkoj praksi. Buduća istraživanja treba da budu usmerena ka multicentričnim, prospektivnim studijama sa dinamičkim praćenjem kliničkih parametara, eksternom validacijom prognostičkih modela, kao i poređenjem nespecifičnih sa specifičnim kovid 19 skorovima visokih dijagnostičkih performansi.

## 6. Zaključak

1. Među procenjenim, široko korišćenim skorovima ranog upozorenja za predikciju mortaliteta i prijema u jedinicu intenzivnog lečenja, svi procenjeni prediktivni skorovi (MEWS, NEWS, NEWS2, REMS, SOFA) pokazali su značajne dijagnostičke performanse kod pacijenata sa kovid 19 infekcijom.
2. Na osnovu procenjene prediktivne tačnosti skora na 3608 pacijenata, REMS skor je identifikovan kao najosetljiviji i najspecifičniji.
3. Pored REMS skora, multivarijantnom regresionom analizom kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda kod kovid 19 pacijenata identifikovani su i starost, CT skor, vrednost serumske uree i postojanje bakterijske superinfekcije.
4. Potrebne su veće, multicentrične studije da bi se pružili definitivni dokazi o prognostičkoj vrednosti ovih skorova u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Imajući u vidu varijacije u dijagnostičkoj efikasnosti ovih skorova, razvoj novih, kovid 19 specifičnih skorova je neophodan. Na ovaj način se može omogućiti svrsishodnija stratifikacija rizika, manja potrošnja resursa zdravstvene zaštite i povoljniji klinički ishodi ne samo u pogledu kovid 19, već i kod drugih bolesti sa globalnim uticajem.

## 7. Dodatne tabele

**Dodatna tabela 1.** Kriterijumi za izračunavanje REMS skora

<b>Godine starosti</b>	< 45	0
	45-54	2
	55-64	3
	65-74	5
	>74	6
<b>Srednji arterijski pritisak, mmHg</b>	>159	4
	130-159	3
	110-129	2
	70-109	0
	50-69	2
	≤ 49	4
<b>Srčana frekvenca/po minutu</b>	>179	4
	140-179	3
	110-139	2
	70-109	0
	55-69	2
	40-54	3
<b>Respiratorna frekvenca</b>	≤ 39	4
	>49	4
	35-49	3
	25-34	1
	12-24	0
	10-11	1
	6-9	2
<b>Periferna saturacija kiseonika</b>	≤ 5	4
	<75%	4
	75-85%	3
	86-89%	1
<b>Glazgov koma skala</b>	>89%	0
	<5	4
	5-7	3
	8-10	2
	11-13	1
	>13	0

**Dodatna tabela 2.** Kriterijumi za izračunavanje MEWS skora

<b>Respiratorna frekvenca</b>	$\leq 8$	3
	9-11	1
	12-20	0
	21-24	2
	$\geq 25$	3
<b>Telesna temperatura u C°</b>	$\leq 35.0$	3
	35.1-36	1
	36,1-38	0
	38,1-39	1
	$\geq 39$	2
<b>Sistolni krvni pritisak</b>	$\leq 90$	3
	91-100	2
	101-110	1
	111-219	0
	$\leq 220$	3
<b>Srčana frekvenca</b>	$\leq 40$	3
	41-50	1
	51-90	0
	91-110	1
	111-130	2
	$\geq 131$	3
<b>AVPU</b> A-alert V-verbal P-pain U-unresponsive	A	0
	V, P, U	3

**Dodatna tabela 3.** Kriterijumi za izračunavanje NEWS skora

<b>Respiratorna frekvenca</b>	≤ 8	3
	9-11	1
	12-20	0
	21-24	2
	≥25	3
<b>Periferna saturacija (%)</b>	≤91	3
	92-93	2
	94-95	1
	≥96	0
<b>Kiseonična potpora</b>	DA	1
	NE	0
<b>Telesna temperatura u C°</b>	≤35.0	3
	35.1-36	1
	36,1-38	0
	38,1-39	1
	≥39	2
<b>Sistolni krvni pritisak</b>	≤90	3
	91-100	2
	101-110	1
	111-219	0
	≤220	3
<b>Srčana frekvenca</b>	≤40	3
	41-50	1
	51-90	0
	91-110	1
	111-130	2
	≥131	3
<b>Stanje svesti (AVPU)</b> A-alert V-verbal P-pain U-unresponsive	A	0
	V, P, U	3

**Dodatna tabela 4.** Kriterijumi za izračunavanje NEWS 2 skora

<b>Respiratorna frekvenca</b>	$\leq 8$	3
	9-11	1
	12-20	0
	21-24	2
	$\geq 25$	3
<b>Hiperkapnijska respiratorna insuficijencija</b>	DA	1
	NE	0
<b>Kiseonična potpora</b>	DA	2
	NE	0
<b>Telesna temperatura u C°</b>	$\leq 35.0$	3
	35.1-36	1
	36,1-38	0
	38,1-39	1
	$\geq 39$	2
<b>Sistolni krvni pritisak</b>	$\leq 90$	3
	91-100	2
	101-110	1
	111-219	0
	$\leq 220$	3
<b>Srčana frekvenca</b>	$\leq 40$	3
	41-50	1
	51-90	0
	91-110	1
	111-130	2
	$\geq 131$	3
<b>AVPU</b> A-alert V-verbal P-pain U-unresponsive	A	0
	V, P, U	3

**Dodatna tabela 5.** Kriterijumi za izračunavanje qSOFA skora

Stanje svesti GCS <15	NE	DA
Respiratorna frekvenca $\geq 22$	NE	DA
Sistolni krvni pritisak $\leq 100$	NE	DA

## 8. Literatura

1. Maison DP, Tasissa H, Deitchman A, Peluso MJ, Deng Y, Miller FD, et al. COVID-19 clinical presentation, management, and epidemiology: a concise compendium. *Front Public Health*. 2025;13:1498445. doi: 10.3389/fpubh.2025.1498445.
2. Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Global Estimates of COVID-19 Morbidity and Mortality: A Cohort Study and Mathematical Model Analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2025;19(12):e70154. doi: 10.1111/irv.70154.
3. Gebremeskel GG, Tadesse DB, Haile TG. Mortality and morbidity in critically ill COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2024;17(10):102533. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102533.
4. Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Global Estimates of COVID-19 Morbidity and Mortality: A Cohort Study and Mathematical Model Analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2025;19(12):e70154. doi: 10.1111/irv.70154.
5. Pizzato M, Gerli AG, La Vecchia C, Alicandro G. Impact of COVID-19 on total excess mortality and geographic disparities in Europe, 2020-2023: a spatio-temporal analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:100996. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100996.
6. Guo ZY, Tang YQ, Zhang ZB, Liu J, Zhuang YX, Li T. COVID-19: from immune response to clinical intervention. *Precis Clin Med*. 2024;7(3):pbae015. doi: 10.1093/pcmedi/pbae015.
7. Korobova ZR, Arsentieva NA, Butenko AA, Kudryavtsev IV, Rubinstein AA, Turenko AS, et al. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. *Int J Mol Sci*. 2025;26(15):7258. doi: 10.3390/ijms26157258.
8. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
9. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.
10. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
11. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755-788. doi: 10.1007/s10456-021-09805-6.
12. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. *SSRN*. 2020:3566166. doi: 10.2139/ssrn.3566166.
13. Moslehi N, Jahromy MH, Ashrafi P, Vatani K, Nemati MAH, Moghadam PA, et al. Multi-organ system involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A mega review. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(9):5014-5023. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_1570\_21.
14. Lam E, Gomez-Paz S, Gonzalez-Mosquera LF, Mirabella S, Cardenas-Maldonado D, Fogel J, et al. Multi-Organ Systems Involvement in COVID-19 is Associated With a Worse Prognosis. *J Acute Med*. 2024;14(2):61-73. doi: 10.6705/j.jacme.202406\_14(2).0002.
15. Ufuk F, Savaş R. COVID-19 pneumonia: lessons learned, challenges, and preparing for the future. *Diagn Interv Radiol*. 2022;28(6):576-585. doi: 10.5152/dir.2022.221881.
16. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-360. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP.

17. Hussain M, Khurram Syed S, Fatima M, Shaukat S, Saadullah M, Alqahtani AM, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res.* 2021;14:7225-7242. doi: 10.2147/JIR.S334043.
18. König S, Vaskyte U, Boesing M, Lüthi-Corridori G, Leuppi JD. The Role of Comorbidities in COVID-19 Severity. *Viruses.* 2025;17(7):957. doi: 10.3390/v17070957.
19. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023;29(2):334-343. doi: 10.1038/s41591-022-02156-9.
20. Battistoni A, Volpe M, Morisco C, Piccinocchi G, Piccinocchi R, Fini M, et al. Persistent increase of cardiovascular and cerebrovascular events in COVID-19 patients: a 3-year population-based analysis. *Cardiovasc Res.* 2024;120(6):623-629. doi: 10.1093/cvr/cvae049.
21. Iqbal A, Iqbal MK, Hoda F, Najmi AK, Haque SE. COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(9):1083-1092. doi: 10.1080/14787210.2021.1893692.
22. Kunal S, Sharma SM, Sharma SK, Gautam D, Bhatia H, Mahla H, et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. *Indian Heart J.* 2020;72(6):593-598. doi: 10.1016/j.ihj.2020.10.005.
23. Ahmad SA, Mayasi Y, Kelly TL, White N, Suen J, Battaglini D, et al. Neurological Complications and Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19: Results From International Neurological Study Group From the COVID-19 Critical Care Consortium. *Neurohospitalist.* 2025;15(2):113-123. doi: 10.1177/19418744241292487.
24. Mehta D, Kelkar R, Patel N, Trivedi PD, Dawoodi S, Patel D, et al. Gastrointestinal Manifestations and Outcomes of COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus.* 2023;15(10):e47028. doi: 10.7759/cureus.47028.
25. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
26. Honarmand K, Fiorini K, Chakraborty D, Gillett D, Desai K, Martin C, et al. Clinical characteristics, multiorgan dysfunction and outcomes of patients with COVID-19: a prospective case series. *CMAJ Open.* 2022;10(3):E675-E684. doi: 10.9778/cmajo.20210151.
27. Vranas KC, Golden SE, Mathews KS, Schutz A, Valley TS, Duggal A, et al. The Influence of the COVID-19 Pandemic on ICU Organization, Care Processes, and Frontline Clinician Experiences: A Qualitative Study. *Chest.* 2021;160(5):1714-1728. doi: 10.1016/j.chest.2021.05.041.
28. Chen L, Zheng H, Chen L, Wu S, Wang S. National Early Warning Score in Predicting Severe Adverse Outcomes of Emergency Medicine Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:2067-2078. doi: 10.2147/JMDH.S324068.
29. Veldhuis LI, Visser MA, Verweij LM, Nanayakkara PWB, Ludikhuizen J. Modified Early Warning Score scores in the emergency department: Factors associated with changing scores to evaluate clinical improvement or deterioration. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2025;15(1):16-20. doi: 10.4103/ijciis.ijciis\_43\_24.
30. Williams B. The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation. *Clin Med (Lond).* 2022;22(6):499-505. doi: 10.7861/clinmed.2022-news-concept.
31. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):260. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-260.

32. Günaydın YK, Kocaşaban DÜ, Güler S, Demirtaş E, Çövüt Y, Öztürk MC, et al. Importance of qSOFA Score in Terms of Prognosis and Mortality in Critical Care Patients. *Yonago Acta Med.* 2024;67(3):225-232. doi: 10.33160/yam.2024.08.009.
33. Crowe RP, Bourn SS, Fernandez AR, Myers JB. Initial Prehospital Rapid Emergency Medicine Score (REMS) as a Predictor of Patient Outcomes. *Prehosp Emerg Care.* 2022;26(1):55-65. doi: 10.1080/10903127.2020.1862944.
34. Martín-Rodríguez F, Martín-Conty JL, Sanz-García A, Rodríguez VC, Rabbione GO, Cebrián Ruíz I, et al. Early Warning Scores in Patients with Suspected COVID-19 Infection in Emergency Departments. *J Pers Med.* 2021;11(3):170. doi: 10.3390/jpm11030170.
35. Bartolomeu VC, Piacezzi LHV, Costa KALD, Batista REA, Campanharo CRV, Lopes MCBT. Assessment of the performance of early warning scores in patients with COVID-19. *Rev Esc Enferm USP.* 2025;59:e20240371. doi: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2024-0371en.
36. Martín-Rodríguez F, Martín-Conty JL, Sanz-García A, Rodríguez VC, Rabbione GO, Cebrián Ruíz I, et al. Early Warning Scores in Patients with Suspected COVID-19 Infection in Emergency Departments. *J Pers Med.* 2021;11(3):170. doi: 10.3390/jpm11030170.
37. Tsai W, Chen C, Jo SY, Hsiao CH, Chien DK, Chang WH, et al. Evaluation of Early Warning Scores on In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Tertiary Hospital Study from Taiwan. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):464. doi: 10.3390/medicina59030464.
38. Veldhuis L, Ridderikhof ML, Schinkel M, van den Bergh J, Beudel M, Dormans T, et al. Early warning scores to assess the probability of critical illness in patients with COVID-19. *Emerg Med J.* 2021;38(12):901-05. doi: 10.1136/emered-2020-211054.
39. Morani I, Shibli H, Karasik D, Edelstein M. Determining population-specific risk factors for COVID-19 susceptibility and severity to inform future individual-level integrated risk scoring. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):977. doi: 10.1186/s12879-025-11357-9.
40. Chen Z, Chen J, Zhou J, Lei F, Zhou F, Qin JJ, et al. A risk score based on baseline risk factors for predicting mortality in COVID-19 patients. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(6):917-927. doi: 10.1080/03007995.2021.1904862.
41. Pelagatti L, Fabiani G, De Paris A, Lagomarsini A, Paolucci E, Pepe F, et al, Innocenti F. 4C mortality score and COVID-19 mortality risk score: an analysis in four different age groups of an Italian population. *Intern Emerg Med.* 2024;19(6):1717-1725. doi: 10.1007/s11739-024-03551-5.
42. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1393-1399. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
43. Sebastian A, Madziarski M, Madej M, Proc K, Szymala-Pędzik M, Żórawska J, et al. The Usefulness of the COVID-GRAM Score in Predicting the Outcomes of Study Population with COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12537. doi: 10.3390/ijerph191912537.
44. Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Pavlovic V, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Development and Validation of a Multivariable Predictive Model for Mortality of COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow at Admission to ICU: AIDA Score. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6654388. doi: 10.1155/2021/6654388.
45. Farshbafnadi M, Kamali Zonouzi S, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol.* 2021 Oct;154:111507. doi: 10.1016/j.exger.2021.111507.
46. Santella B, Aliberti SM, Fortino L, Donato A, Andretta V, Santoro E, et al. Age Differences and Prevalence of Comorbidities for Death and Survival in Patients with COVID-19: A

- Single-Center Observational Study in a Region of Southern Italy. *Life (Basel)*. 2024;14(11):1376. doi: 10.3390/life14111376.
47. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
  48. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):154-164. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.154.
  49. Aguilar-Palacio I, Maldonado L, Malo S, Castel-Feced S, Cebollada A, Aguilar-Latorre A, et al. Differences in healthcare use and mortality in older adults during the COVID-19 pandemic: Exploring long-term care users' vulnerability. *Heliyon*. 2024;10(14):e34840. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34840.
  50. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069-1076. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.
  51. Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, Sharma N, Singh AA, Malim FM, et al. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023;6(3):334-354. doi: 10.1021/acscptsci.2c00181.
  52. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4.
  53. Azevedo RB, Wandermurem DCR, Libório FCF, Machado MK, Ushijima NM, Narde RS, et al. Impact of Metabolic Risk Factors on COVID-19 Clinical Outcomes: An Extensive Review. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(6):e090522204452. doi: 10.2174/1573403X18666220509154236.
  54. Fisher M. Cardiovascular disease and cardiovascular outcomes in COVID-19. *Practical Diabetes*. 2020;37(5):191–193a. doi: 10.1002/pdi.2294.
  55. Ashmawy R, Hammouda EA, El-Maradny YA, Aboelsaad I, Hussein M, Uversky VN, et al. Interplay between Comorbidities and Long COVID: Challenges and Multidisciplinary Approaches. *Biomolecules*. 2024;14(7):835. doi: 10.3390/biom14070835.
  56. Almasi Nokiani A, Shahnazari R, Abbasi MA, Divsalar F, Bayazidi M, Sadatnaseri A. CT severity score in COVID-19 patients, assessment of performance in triage and outcome prediction: a comparative study of different methods. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022;53(1):116. doi: 10.1186/s43055-022-00781-5.
  57. Jayachandran AK, Nelson V, Shajahan ME. Chest CT severity score as a predictor of mortality and short-term prognosis in COVID-19. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4363-4367. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_209\_22.
  58. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6808-6817. doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
  59. Prakash J, Kumar N, Saran K, Yadav AK, Kumar A, Bhattacharya PK, et al. Computed tomography severity score as a predictor of disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2023;54(2):364-375. doi: 10.1016/j.jmir.2023.02.003.
  60. Majrashi NA, Alhulaibi RA, Nammazi IH, Alqasi MH, Alyami AS, Ageeli WA, et al. A Systematic Review of the Relationship between Chest CT Severity Score and Laboratory Findings and Clinical Parameters in COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2223. doi: 10.3390/diagnostics13132223.

61. Zakariaee SS, Salmanipour H, Naderi N, Kazemi-Arpanahi H, Shanbehzadeh M. Association of chest CT severity score with mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Imaging*. 2022;10(6):663-676. doi: 10.1007/s40336-022-00512-w.
62. Garg M, Prabhakar N, Bhalla AS, Irodi A, Sehgal I, Debi U, et al. Computed tomography chest in COVID-19: When & why? *Indian J Med Res*. 2021;153(1 & 2):86-92. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_3669\_20.
63. Moreno-Torres V, de Mendoza C, de la Fuente S, Sánchez E, Martínez-Urbistondo M, Herráiz J, et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2022;17(2):431-438. doi: 10.1007/s11739-021-02824-7.
64. Daliu P, Bogdan I, Rosca O, Aelenei AL, Sîrbu I, Bica MC, et al. Bacterial Superinfections After SARS-CoV-2 Pneumonia: Antimicrobial Resistance Patterns, Impact on Inflammatory Profiles, Severity Scores, and Clinical Outcomes. *Diseases*. 2025;13(5):145. doi: 10.3390/diseases13050145.
65. Wicky PH, Dupuis C, Cerf C, Siami S, Cohen Y, Laurent V, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality-A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network. *J Clin Med*. 2023;12(4):1298. doi: 10.3390/jcm12041298.
66. Yoon SM, Lee J, Lee SM, Lee HY. Incidence and clinical outcomes of bacterial superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1079721. doi: 10.3389/fmed.2023.1079721.
67. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol*. 2021;29(10):930-941. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018.
68. Duan Y, Wang J, Wang S, Zhang R, Hu J, Li W, et al. Risk factors, outcomes, and epidemiological and etiological study of hospitalized COVID-19 patients with bacterial co-infection and secondary infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(3):577-586. doi: 10.1007/s10096-024-04755-5.
69. Hedberg P, Serwin K, Francesca Greco M, P V Pereira J, Juozapaite D, De Benedittis S, et al. Bacterial and Viral Coinfections in Adult Patients Hospitalized With COVID-19 Throughout the Pandemic: A Multinational Cohort Study in the EuCARE Project. *J Infect Dis*. 2025;231(6):e1091-e1101. doi: 10.1093/infdis/jiaf167.
70. Patton MJ, Orihuela CJ, Harrod KS, Bhuiyan MAN, Dominic P, Kevil CG, et al. COVID-19 bacteremic co-infection is a major risk factor for mortality, ICU admission, and mechanical ventilation. *Crit Care*. 2023;27(1):34. doi: 10.1186/s13054-023-04312-0.
71. He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668.
72. Zhu HC, Cao RL. The relationship between serum levels of uric acid and prognosis of infection in critically ill patients. *World J Emerg Med*. 2012;3(3):186-90. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.005.
73. Gundpatil DB, Somani BL, Saha TK, Banerjee M. Serum urea:albumin ratio as a prognostic marker in critical patients with non-chronic kidney disease. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(1):97-100. doi: 10.1007/s12291-012-0274-z.
74. Yin J, Wang Y, Jiang H, Wu C, Sang Z, Sun W, et al. Blood urea nitrogen and clinical prognosis in patients with COVID-19: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8):e37299. doi: 10.1097/MD.00000000000037299.
75. Acehan S. Acute kidney injury and COVID-19: the predictive power of BUN/albumin ratio for renal replacement therapy requirement. *Ir J Med Sci*. 2024;193(6):3015-3023. doi: 10.1007/s11845-024-03772-9.

76. Liu YM, Xie J, Chen MM, Zhang X, Cheng X, Li H, et al. Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. *Med.* 2021;2(1):38-48.e2. doi: 10.1016/j.medj.2020.09.001.
77. Aklilu AM, Kumar S, Nugent J, Yamamoto Y, Coronel-Moreno C, Kadhim B, et al. COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. *JAMA Intern Med.* 2024 Apr 1;184(4):414-423. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8225.
78. Kutluhan MA, Taş A, Şahin A, Ürkmez A, Topaktas R, Ataç Ö, et al. Assessment of clinical features and renal functions in Coronavirus disease-19: A retrospective analysis of 96 patients. *Int J Clin Pract.* 2020;74(12):e13636. doi: 10.1111/ijcp.13636.
79. Carlos P, Gomes R, Coelho J, Chaves C, Tuna C, Louro M. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients. *Cureus.* 2023;15(3):e36052. doi: 10.7759/cureus.36052.
80. Regolisti G, Rebora P, Occhino G, Lieti G, Molon G, Maloberti A, et al. Elevated Serum Urea-to-Creatinine Ratio and In-Hospital Death in Patients with Hyponatremia Hospitalized for COVID-19. *Biomedicines.* 2023;11(6):1555. doi: 10.3390/biomedicines11061555.
81. Alirezaei T, Hooshmand S, Irilouzadian R, Hajimoradi B, Montazeri S, Shayegh A. The role of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in the prediction of severity and 30-day mortality in patients with COVID-19. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e606. doi: 10.1002/hsr2.606.
82. Rodrigues HCN, Silva ML, Mantovani MDS, Silva JMD, Domingues MFP, Tanni SÉ, et al. Higher urea-to-albumin ratio is associated with mortality risk in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;56:9-12. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.04.017.
83. Imhoff BF, Thompson NJ, Hastings MA, Nazir N, Moncure M, Cannon CM. Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in the trauma population: a retrospective study. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004738. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004738.
84. Ruangsomboon O, Boonmee P, Limsuwat C, Chakorn T, Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg Med.* 2021 ;21(1):2. doi: 10.1186/s12873-020-00396-x.
85. Barnett WR, Radhakrishnan M, Macko J, Hinch BT, Altorok N, Assaly R. Initial MEWS score to predict ICU admission or transfer of hospitalized patients with COVID-19: A retrospective study. *J Infect.* 2021;82(2):282-327. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.047.
86. Baker KF, Hanrath AT, Schim van der Loeff I, Kay LJ, Back J, Duncan CJ. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):84-89. doi: 10.7861/clinmed.2020-0688.
87. Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.* 2021;19(1):23. doi: 10.1186/s12916-020-01893-3/
88. Haj Husin A, Ahrari H, Keep J. Predicting COVID-19 Patient Disposition Using the National Early Warning Score 2: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 2025;17(2):e79610. doi: 10.7759/cureus.79610.
89. Heydari F, Abbasi S, Shirani K, Zamani M, Masoumi B, Majidinejad S, et al. Predictive performance of qSOFA in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency department. *Tzu Chi Med J.* 2023;35(2):182-187. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_132\_22.
90. Heldt S, Neuböck M, Kainzbauer N, Shao G, Tschoellitsch T, Duenser M, et al. qSOFA score poorly predicts critical progression in COVID-19 patients. *Wien Med Wochenschr.* 2022;172(9-10):211-219. doi: 10.1007/s10354-021-00856-4.
91. Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Pavlovic V, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Development and Validation of a Multivariable Predictive Model for Mortality of COVID-19

- Patients Demanding High Oxygen Flow at Admission to ICU: AIDA Score. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6654388. doi: 10.1155/2021/6654388.
92. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, Wilson FP, van Dijk D, et al. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):442-53. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.07.022.
93. Klén R, Purohit D, Gómez-Huelgas R, Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Núñez-Cortés JM, et al. Development and evaluation of a machine learning-based in-hospital COVID-19 disease outcome predictor (CODOP): A multicontinental retrospective study. *Elife.* 2022;11:e75985. doi: 10.7554/eLife.75985.

## BIOGRAFIJA

Dr Milica Brajković diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2005. god. sa prosečnom ocenom 8,00. Specijalističke akademske studije iz Pulmologije završila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2011.godine. U maju 2017. godine položila je specijalistički ispit iz Interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a 2018. upisala subspecijalizaciju iz oblasti Pulmologije. Godine 2023. upisala je doktorske studije iz Pulmologije. Na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 28.01.2025. doneta je odluka da se odobri tema doktorske disertacije pod nazivom „ Ispitivanje prediktivne vrednosti sistema skorovanja za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i ishod lečenja pacijenata obolelih od kovid-19 bolesti“, a za mentora je imenovana prof. dr Marija Zdravković, za komentora imenovan je doc. dr Miodrag Vukčević. Trenutno je zaposlena kao specijalista Interne medicine u KBC „Bežanijska kosa“, a od marta 2022.god. načelnik je odeljenja internističkog intenzivnog lečenja. Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu jula 2023.god. i od tada učestvuje u izvođenju nastave. Učestvovala je na brojnim nacionalnim i internacionalnim kongresima, pohađala veći broj stručnih usavršavanja u zemlji i inostranstvu, autor je i koautor 25 stručno-naučnih radova objavljenih u međunarodnim časopisima indeksiranim u JCR listi.

## **Radovi objavljeni iz doktorske disertacije:**

1. **Brajkovic M**, Vukcevic M, Nikolic S, Dukic M, Brankovic M, Sekulic A, Popadic V, Stjepanovic M, Radojevic A, Markovic-Denic L, Rajovic N, Milic N, Tanasilovic S, Todorovic Z, Zdravkovic M. **The Predictive Value of Risk Factors and Prognostic Scores in Hospitalized COVID-19 Patients.** *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(16):2653. doi: 10.3390/diagnostics13162653.
2. **Brajkovic M.** “COVID-19 - related bilateral pneumonia” Vol. 79 Br. 2 (2028), *Medicinski podmladak* 10.5937/mp79-55049

образак изјаве о ауторству

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Milica Brajković

Број индекса 5089/2023

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Ispitivanje prediktivne vrednosti sistema skorovanja za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i ishod lečenja pacijenata obolelih od kovid-19 bolesti"

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

#### Потпис аутора

У Београду, 29.01.2026.

Dr Milica Brajković

*Milica Brajković*

10

Scanned with CamScanner

образец изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Milica Brajković  
Број индекса 5089/2023  
Студијски програм pulmologija  
Наслов рада "Ispitivanje prediktivne vrednosti sistema skorovanja za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i ishod lečenja pacijenata obolelih od covid-19 bolesti"  
Ментор Prof. dr Marija Zdravković

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

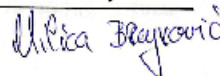
Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

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

Потпис аутора

У Београду, 29.01.2026.

Dr Milica Brajković



11

Scanned with CamScanner

### Изјава о коришћењу

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

“Испитивање предиктивне вредности система скоровања за пријем у јединицу интензивног лечења и исход лечења пацијената оболеlih од covid-19 болести”

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

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

Потпис аутора

У Београду, 29.01.2026.

Dr Milica Brajković

