

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Miodrag Đ. Lalošević

POVEZANOST RADIOLOŠKIH NALAZA
SALIPIDNIM I REDOKS STATUSOM KOD
PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

doktorska disertacija

Beograd, 2026.

MENTOR 1:

Prof. dr Jovica Šaponjski, vanredni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu

MENTOR 2:

Prof. dr Nataša Bogavac Stanojević, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Polina Pavićević, vanredni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Beogradu, predsednik komisije;
2. Prof. dr Jelena Vekić, redovni profesor na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu, član komisije;
3. Prof. dr Sanja Stojanović, redovni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerzitet u Novom Sadu, član komisije.

Datum odbrane:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, *prof. dr Jovici Šaponjskom*, na neizmernoj pomoći i podršci tom izrade disertacije.

Komentoru, *prof. dr Nataši Bogavac Stanojević*, na stručnim savetima i bezrezervnoj podršci tokom izrade disertacije.

Članovima komisije:

- *Prof. dr Polini Pavićević*
- *Prof dr Jeleni Vekić*
- *Prof dr Sanji Stojanović*

Na pomoći prilikom realizacije disertacije, kako i obrade i tumačenja statističkih podataka.

Prim. dr Đorđu Laloševiću, na svemu što je dosad učinio za mene.

Svim zaposlenima na *odeljenju Radiologije KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“*, i starijim i mlađim kolegama, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Porodici, supruzi Uni, i deci Đorđu i Vukanu, što su moja najveća podrška, i što su deo mog života.

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

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Jovica Šaponjski, prof. dr Nataša Bogavac Stanojević, dr Tijana Kosanović;*
2. Prikupljanju podataka: *dr Marjana Đorđević, dr Lejla Hajdarpašić, dr Violeta Đekić, dr Danilo Jeremić, dr Aleksa Petković, dr Marija Mihajlović, dr Aleksandra Zeljković, dr Sanja Erceg, dr Sanja Vujčić, dr Jelena Marjanović, dr Jovana Milijić Jovanović;*
3. Formalnoj analizi: *prof. dr Polina Pavićević, prof. dr Jelena Vekić, prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević, prof. dr Manfredi Rizzo;*
4. Istraživanju: *prof. dr Nataša Bogavac Stanojević, prof. dr Jelena Vekić, prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević, dr Iva Perović Blagojević, dr Tijana Kosanović;*
5. Metodologiji: *prof. dr Jovica Šaponjski, prof. dr Nataša Bogavac Stanojević;*
6. Superviziji: *prof. dr Jovica Šaponjski, prof. dr Nataša Bogavac Stanojević;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. dr Jovica Šaponjski, prof. dr Nataša Bogavac Stanojević;*
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: *prof. dr Jovica Šaponjski, prof. dr Nataša Bogavac Stanojević*

POVEZANOST RADIOLOŠKIH NALAZA SA LIPIDNIM I REDOKS STATUSOM KOD PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

SAŽETAK

Uvod: Od pojave pandemije oboljenja COVID-19 sproveden je veliki broj istraživanja u ovoj oblasti, ali još uvek nema dovoljno podataka o ulozi oksidativnog stresa u toj infekciji. Jedno od glavnih pitanja jeste kakva je veza i uloga slobodnih radikala u ovoj virusnoj infekciji, kakva je povezanost virusa sa njihovim receptorima, kao i šta pokreće citokinsku oluju i oluju slobodnih radikala u već izmenjenom imunskom sistemu usled delovanja virusa. Poznato je da pacijenti mogu imati blage, srednje teške ili teške kliničke slike, a kod svih je ispitivana povezanost prooksidanasa (superoksidni anjon, totalni oksidativni status, prooksidativno-antioksidativni balans), produkata njihovog delovanja, parametara antioksidativne zaštite (enzim superoksid-dismutaza, enzim paraoksonaza 1, ukupne proteinske SH grupe, totalni antioksidantni status) i lipidnog statusa sa težinom bolesti, kao i njihova povezanost sa nalazom kompjuterizovane tomografije (CT) grudnog koša.

Materijali i metode: Ova prospektivna studija je uključila 98 pacijenata iz "KBC Dr Dragiša Mišović Dedinje" sa blagom i srednje teškom i teškom kliničkom slikom COVID 19 infekcije u vremenu od jula 2021. do oktobra 2021. godine. Svim pacijentima je urađen bris nosa i grla po preporukama Svetske Zdravstvene organizacije, i svi ispitanici imali su pozitivan PCR test. Svim pacijentima je na početku radjen CT pregled grudnog koša, bez kontrasta, po „low dose" tehnici. Na osnovu nalaza skenera pacijenti su bili podeljeni u 3 grupe: blaga, srednje teška i teška klinička slika. Svi CT nalazi su bili pregledani od strane dva iskusna radiologa na radnim stancima sa multiplanarnom rekostrukcijom. Kod pacijenata kod kojih nije bilo moguće uraditi CT (zbog njihovog teškog stanja, pacijenti koji su bili na ventilatornoj podršci) radjen je rendgen pluća i srca u bolesničkoj postelji sa portabilnim rendgen aparatom. RTG se radio zavisno od pacijentovog stanja. Uzorci krvi uzimani su u stadijumu progresije bolesti (na osnovu CT nalaza) i nakon 7 dana. Odmah po vadenju krvi, uzorci su centrifugirani i odvojena je plazma, koja je čuvana na -80C do analiziranja.

Rezultati: Registrovane su promene u dinamici vrednosti svih ispitivanih parametara inflamacije, inflamatornih promena pluća, kao i njihovo poređenje kroz tačke praćenja. Uočena je kod ispitanika veza promena na multidetektorskoj kompjuterizovnoj tomografiji (MDCT) sa parametrima oksidativnog oštećenja makromolekula i time ukazali na razlike između lakih, srednje teških i teških pacijenata.

Zaključci: Na osnovu radiološke slike dobijene CT pregledom može se proceniti težina bolesti, a u kombinaciji sa parametrima oksidativnog oštećenja lipida, DNK i proteina može se doprineti boljem razumevanju uloge oksidativnog stresa u razvoju kliničkih manifestacija nakon infekcije. Praćenje promena na MDCT-u toraksa tokom vremena, uz istovremeno praćenje lipidnog i redoks statusa i njihove povezanosti sa laboratorijskim parametrima inflamacije, moglo bi omogućiti pouzdaniju predikciju ishoda COVID-19 infekcije.

Ključne reči: COVID-19, oksidativni stres, lipidni status, MDCT toraksa

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i biohemija

UDK broj:

RELATIONSHIP OF RADIOLOGICAL FINDINGS WITH LIPID AND REDOX STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

SUMMARY

Introduction: Since the emergence of the COVID-19 pandemic, a large number of studies have been conducted in this field; however, there is still insufficient data on the role of oxidative stress in this infection. One of the main questions concerns the relationship and role of free radicals in this viral infection, the association of the virus with their receptors, and what triggers the cytokine storm and the surge of free radicals in an immune system already altered by the virus. It is known that patients may present with mild, moderate, or severe clinical forms, and in all patients attempts have been made to determine the association between prooxidants (superoxide anion, total oxidant status, prooxidant-antioxidant balance), the products of their activity, parameters of antioxidant defense (the enzyme superoxide dismutase, the enzyme paraoxonase 1, total protein SH groups, total antioxidant capacity), lipid status, other biochemical markers, as well as their correlation with chest computed tomography (CT) findings.

Materials and methods: This prospective study included 98 patients from "KBC Dr. Dragiša Mišović Dedinje" with mild, moderate and severe clinical picture of covid 19 infection in the period from July 2021 to October 2021. All patients underwent a nose and throat swab according to World Health Organization parameters, and all subjects had a positive PCR test. At the beginning, all patients underwent a CT scan of the chest, without contrast, according to the "low dose" technique. Based on the findings of the scanner, the patients were divided into 3 groups: mild, medium and severe clinical picture. All CT findings were reviewed by two experienced radiologists at workstations with multiplanar reconstruction. In the case of patients in whom it was not possible to perform CT (due to their serious condition, patients who were on ventilatory support), X-rays of the lungs and heart were performed in the patient's bed with a portable X-ray machine. X-ray was done depending on the patient's condition. Blood samples were taken at the stage of disease progression (based on CT findings) and after 7 days. Immediately after blood collection, samples were centrifuged and plasma was separated, which was stored at -80C until analysis.

Results: Changes in the dynamics of all examined inflammatory parameters, inflammatory alterations in the lung parenchyma, as well as their correlations across follow-up time points were recorded. Markers of oxidative damage to macromolecules showed an association with changes on thoracic MDCT in the examined patients, thereby indicating differences among patients with mild, moderate, and severe disease.

Conclusions: Based on the radiological image obtained by CT examination, the severity of the disease can be assessed, and in combination with parameters of oxidative damage to

lipids, DNA, and proteins, this may contribute to a better understanding of the role of oxidative stress in the development of clinical manifestations after infection. Monitoring changes on thoracic MDCT over time, along with simultaneous assessment of lipid and redox status and their association with laboratory parameters of inflammation, could enable a more reliable prediction of COVID-19 outcomes.

Keywords: COVID-19, oxidative stress, lipid status, Chest CT

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Radiology and biochemistry

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	10
1.1 Epidemiologija	10
1.2 Karakteristike virusa	10
1.3 Imunski odgovor	12
1.4 Oksidativni stres	14
1.5 Lipidni status	18
1.6 Dijagnostika	22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	30
3. MATERIJAL I METODE	31
3.1 Dizajn studije	31
3.2 Selekcija ispitanika	31
3.3 Materijal	32
3.4 Metode	32
3.5 Statistička analiza	33
4. REZULTATI	35
4.1 Demografski podaci, kliničke karakteristike I terapija kod pacijenata	35
4.2 Laboratorijski parametri kod pacijenata	37
4.3 Promene ispitivanih parametara tokom vremena	40
4.4 Poređenje dobijenih rezultata kod preživelih I umrlih pacijenata	49
4.5 Veza ispitivanih parametara I radioloških nalaza	58
5. DISKUSIJA	60
6. ZAKLJUČCI	69
7. LITERATURA	70

1. UVOD

1.1 Epidemiologija Coronaviridae infekcije

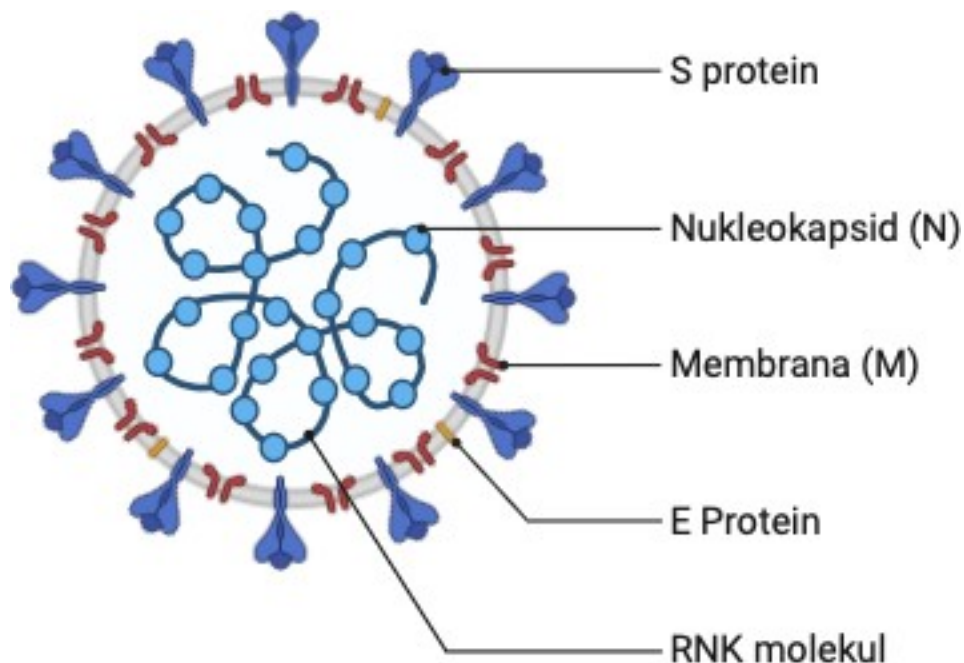
U gradu Vuhan u provinciji Hubei u Kini decembra 2019. godine prijavljen je veći broj pacijenata sa simptomima sličnim gripu. Pacijenti su imali povišenu temperaturu, kašalj, umor, bolove u mišićima, kod velikog broja je dijagnostikovana pneumonija, dok je uzrok bio nepoznat (1). Kasnije je otkriveno da se radi o koronavirusu (coronaviridae) koji je klasifikovan kao koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (*engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV 2*). Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) se brzo širila širom sveta, delom zbog visoke infektivnosti SARS-CoV-2, virusa koji uzrokuje ovu bolest, i postala je jedna od najrasprostranjenijih infekcija u svetu u relativno kratkom vremenskom periodu. U martu 2020. godine proglašena je epidemija SARS-CoV-2 virusom od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (2). Za virus je karakteristično da se uglavnom prenosi kapljičnim putem, ali se može prenositi i preko kontaminiranih površina. Ovo je doprinelo njegovom brzom širenju, naročito u gustim urbanim područjima i zajednicama gde je teško održavati fizičku distancu. Stariji ljudi i osobe sa postojećim medicinskim stanjima (poput hroničnih oboljenja ili imunodeficijencije) bili su u većem riziku od težih oblika bolesti ili smrtnosti. Tokom vremena, virus je mutirao i razvijao nove varijante, od kojih su neke bile zaraznije ili imale sposobnost izbegavanja imunološkog odgovora, što je dodatno otežalo kontrolu pandemije.

Prema dosadašnjim podacima zaključno sa 11. januarom 2023. godine registrovano je 669.827.498 obolelih od COVID-19 i 6.718.653 smrtnih slučajeva (3).

Prvi registrovani slučaj COVID-19 u Republici Srbiji otkriven je 6. maja 2020. godine, a do početka 2023. godine je registrovano 2.456.293 obolelih, od kojih je 17.577 preminulo (4).

1.2 Karakteristike SARS-CoV-2 virusa

SARS-CoV-2 je beta-koronavirus, pripada porodici Coronaviridae. Ovi virusi poseduju jednolančanu RNK (5). Njegova struktura uključuje 4 vrste proteina: Spike protein (šiljak) – S protein, proteine membrane – M protein, proteine omotača (envelope) – E protein i protein nukleokapsida – N protein (6). Pod mikroskopom ovaj virus ima izgled šiljaka koji podseća na krunu i upravo taj izgled daje S protein. S protein sadrži i receptor vezujući domen preko koga dolazi do interakcije sa receptorima proteina domaćina (7), Slika 1.



Slika 1. Izgled strukture SARS-CoV-2 virusa; Pripremljeno u www.biorender.com, sa dozvolom izdavača

Sojevi virusa

SARS-CoV-2 virus ima visok stepen mutacije, konstatno stvara nove sojeve virusa od kojih neki mogu biti veoma infektivni. Virus pre razvoja mutacije predstavlja soj "divljeg tipa" (*engl. wild type*) (8). Svi sojevi virusa su dobili svoje oznake, ali zbog lakšeg paćenja SZO je u maju 2021. godine preimenovala stručne nazive u slova grčkog alfabeta (alfa, beta, gama). Za virusologe, epidemiologe, kao i naučnike koji se bave izučavanjem ovog virusa su ostale naučne oznake (9). Na osnovu infektivnosti određenih sojeva SZO je određene sojeve navela kao zabrinjavajuće varijante (*engl. variants of concern, VOC*) (10), i to su sojevi omicron, alfa, beta, gama i delta.

Transmisija

SARS-CoV-2 se prenosi direktnim ili indirektnim putem sa zaraženom osobom, direktno preko izlučevina kao što su saliva, sekret iz disajnih puteva, koji se širi pri kašljanju, kihanju ili razgovoru (11). Zavisno od dijametra respiratornih kapljica, postoje dva tipa prenosa, jedan putem aerosola, kada su kapljice manje od 5 μm , a drugi je kapljični put prenošenja kada su kapljice 5-10 μm . Indirektni put prenošenja podrazumeva prenos virusa

sa kontaminiranog predmeta do usta, nosa ili očiju. Izvor infekcije su osobe sa simptomima ali i asimptomatske osobe ali u nešto manjem procentu. (12). Potvrđen je vertikalni put transmisije sa majke na dete, sa niskom stopom prenosa, i uočena je povezanost težine bolesti ovim načinom transmisije (13, 14).

Patogeneza

Angiotenzin konvertujući enzim 2 (*engl. angiotensin 2 converting enzyme, ACE2*) je glavni receptor za SARS-CoV-2, i nalazi na membrani ciljnih ćelija zaražene osobe. Virus se vezuje preko svog domena za vezivanje receptora (*engl. Receptor-binding domain, RBD*) uz pomoć enzima iz grupe proteaza (15, 16). ACE2 se nalazi u bronhijama i alveolarnom prostoru, kao i ćelijama proksimalnih tubula bubrega, enterocitima, endotelnim ćelijama arterija i vena. U bronhijama deluje na bronhijalni epitel i pneumocite tip-2, što dovodi do inflamatornih promena, a u endotelnim ćelijama može uzrokovati sistemski vaskulitis, diseminovanu intravaskularnu koagulopatiju i tromboemboliju. Dijareje se javljaju kad se virus veže za epitelne ćelije (17). Replikacija virusa počinje čim uđe u ćelije domaćina, a pre prepoznavanja od imunskog sistema. Infekcija susednih ćelija kao i viremija nastaje kad se oslobodi veliki broj viriona, i nastaje takozvana sistemska infekcija (16).

Inkubacija

Oko 5 dana je srednji period inkubacije COVID-19, a prvi simptomi bolesti se u 95% slučajeva javlja u periodu od 10 dana (18,19). Hospitalizacija pacijenta se u proseku dešava između drugog i osmog dana od pojave simptoma. Pacijenti koji imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom najčešće je dobijaju oko 11 dana od početka prvih simptoma (20, 21).

1.3 Imunski odgovor

Urođeni imunski odgovor igra ključnu ulogu u početnoj borbi protiv SARS-CoV-2 virusa. Ulazak virusa u ćeliju domaćina: SARS-CoV-2 virus ulazi u ćelije domaćina putem katapsina L ili endocitozom nakon vezivanja SARS-CoV-2 S proteina za receptore domaćina, poput ACE2. Nakon što virus uđe u ćeliju, molekularni obrasci udruženi s patogenom (PAMPs), molekularni obrasci udruženi s oštećenjem (DAMPs) i drugi molekuli virusa prepoznaju se preko receptora za prepoznavanje obrazaca (PRR) ili receptora sličnih Tollu (TLR). Nakon formiranja kompleksa receptor-ligand, intracelularni signalni putevi se

aktiviraju, što rezultira aktivacijom ključnih transkripcijskih faktora kao što su regulatorni faktor interferona (*engl. interferon regulatory factor - IRF*), Nuklearni faktor kapa B (*engl. Nuclear Factor Kappa B - NF- κ B*) i aktivator proterina 1 (*engl. Activator protein 1 - AP-1*). Ovi transkripcijski faktori iniciraju sintezu interferona tipa I i III (IFN I, IFN III) i drugih citokina (22). Interferoni igraju ključnu ulogu u ograničavanju replikacije virusa i aktivaciji anti-virusnog imunskog odgovora. Navedeni citokini privlače različite ćelije urođenog imunskog odgovora, poput polimorfonukleara, monocita, prirodnih ćelija ubica (*engl. natural killer cells - NK cells*) i dendritičnih ćelija, koje proizvode hemokine poput monokina indukovanog gama interferonom (MIG), hemokin liganda 10 (IP-10) i monocitnog hemoatraktanta proteina 1 (MCP-1). Ove ćelije dalje angažuju limfocite koji mogu prepoznati virusne antigene (23, 24). Sistem komplementa takođe igra ulogu u urođenom imunskom odgovoru protiv virusa (25). Međutim, kod pacijenata sa COVID-19, prekomerna aktivacija sistema komplementa može biti povezana s ozbiljnim komplikacijama poput intravaskularne koagulacije i endotelijalne disfunkcije. Imunotromboza je interakcija između urođenog imunskog odgovora i sistema koagulacije, i igra važnu ulogu u patofiziologiji COVID-19. Aktiviranje makrofaga, monocita i neutrofila, kao i njihova interakcija s komponentama sistema koagulacije, dovodi do protrombotičnih stanja (26). Ovaj kompleksan mehanizam pokazuje kako imunski odgovor reaguje na infekciju SARS-CoV-2 virusom i kako ta interakcija može uticati na tok bolesti.

Stecheni imunski odgovor je druga linija odbrane organizma od virusa poput SARS-CoV-2, koja uključuje specifične odgovore B-ćelija i T-ćelija. B-ćelije proizvode specifična antitela koja mogu neutralizirati virus, dok CD4⁺ T-ćelije pomažu u aktiviranju B-ćelija (27). CD4⁺ tipovi T-ćelija pomažu u aktiviranju drugih delova imunskog sistema, uključujući B-ćelije i CD8⁺ T-ćelije. CD8⁺ T-ćelije su citotoksične i mogu direktno eliminisati ćelije koje su zaražene virusom. Tfh T-ćelije su specijalizovane za pomoć B-ćelijama i igraju ključnu ulogu u razvoju neutralizirajućih antitela. Serokonverzija je proces u kojem organizam razvija detektirajuća antitela na virus. Kod COVID-19, tose obično dešava između petog i petnaestog dana nakon pojave simptoma (28). IgM, IgG i IgA su različiti tipovi antitela koja igraju ulogu u imunskom odgovoru. IgA je posebno važan u zaštiti mukoznih površina respiratornog trakta. Citokini su signalni proteini koji igraju ulogu u regulaciji imunskog odgovora. Neki citokini, poput IL-6, mogu biti povezani sa težim oblicima infekcije (29). Ovaj imunološki odgovor predstavlja složen sistem koji omogućava organizmu da se bori protiv infekcije virusom SARS-CoV-2, ali i da reguliše inflamatorne procese kako bi se izbegle preterane imunske reakcije koje mogu uzrokovati dodatnu štetu tkivu.

Citokinska oluja, koja se često javlja kod težih slučajeva COVID-19, označava sistemski upalni odgovor organizma na invaziju virusa SARS-CoV-2. Ovaj odgovor karakterišu prekomerna aktivacija imunskih ćelija i nekontrolisano oslobađanje proinflamatornih citokina, što može dovesti do širokog spektra komplikacija, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) i multiorgansku disfunkciju. Virus SARS-CoV-2 ima tendenciju da cilja respiratorne ćelije, što rezultira čestom manifestacijom pneumonije kod zaraženih pacijenata. Citokini, kao što su IL-6, faktor nekroze tumora (TNF), i drugi, igraju ključnu

ulogu u regulaciji imunskog odgovora i upalnog procesa (30). Studije su pokazale da citokinska oluja može izazvati intenzivnu upalu u plućima, što dovodi do oštećenja alveola i formiranja infiltrata limfocita. Osim što utiče na respiratorni sistem, citokinska oluja može imati ozbiljne posledice i na druge organe kao što su srce, jetra i bubrezi (31). Ova nekontrolisana upalna reakcija može izazvati vaskularne poremećaje i hiperkoagulabilno stanje, što povećava rizik od tromboembolijskih događaja. IL-6 se izdvaja kao jedan od ključnih citokina u patogenezi COVID-19. Njegova multifunkcionalnost obuhvata stimulaciju proinflammatoryh odgovora, regulaciju aktivnosti T-ćelija i uopšteno održavanje imunološke ravnoteže. Povećane koncentracije IL-6 povezuju sa težim oblicima bolesti i lošijim ishodom. Razumevanje mehanizama koji leže u osnovi citokinske oluje kod COVID-19 od suštinskog je značaja za razvoj efikasnih terapijskih pristupa. Identifikacija ključnih citokina i njihovih interakcija može pomoći u usmeravanju terapije i smanjenju rizika od ozbiljnih komplikacija kod zaraženih pacijenata (32).

1.4 Oksidativni stres

Oksidativni stres izaziva modifikacije proteina, lipida i DNK, a njihova povećana oksidacija proizilazi iz većeg stvaranja reaktivnih kiseoničnih vrsta (*engl. reactive oxygen species - ROS*) ili poremećaja u metaboličkim putevima proteina ili lipida. Oštećeni proteini se uklanjaju proteolitičkom degradacijom putem proteazoma, lizozoma i mitohondrija (33).

Poremećaj redoks-ravnoteže aktivira redoks-osetljive transkripcione faktore, što dovodi do nakupljanja proinflammatoryh medijatora (citokina, hemokina, iNOS) (34). Ovi molekuli stvaraju ROS i reaktivne vrste azota (*engl. reactive nitrogen species - RNS*), pogoršavajući bolesti povezane sa oksidativnim stresom. Hidroksil radikal ($\cdot\text{OH}$) je najštetniji ROS jer direktno oštećuje biomolekule. Vodonik peroksid (H_2O_2) i superoksidni anjon ($\text{O}_2^{\cdot-}$) deluju indirektno preko Fentonove ili *Haber-Weiss* reakcije. Normalna metabolička aktivnost ćelija uključuje kontrolisanu proizvodnju slobodnih radikala (35). Međutim, poremećaji u ovom procesu, kao što su disbalansi između prooksidanasa i antioksidanasa ili izlaganje ćelija eksternim faktorima kao što su zračenje, zagađenje ili toksini, mogu dovesti do povećane proizvodnje ROS i/ili RNS (34). Oksidativni stres može imati ozbiljne posledice, uključujući oštećenje ćelijskih struktura i funkcija, kao i učešće u razvoju različitih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, inflamatorne bolesti, dijabetes i kancer (33).

$\text{O}_2^{\cdot-}$, je hemijski anjon koji se sastoji od dva atoma kiseonika povezanih jednom dvostrukom vezom. Naziva se "superoksid" jer je stabilan oblik molekula kiseonika koji sadrži dodatni elektron. Anjon se formira kada kiseonik reaguje sa elektronski bogatim elementima ili jedinjenjima, kao što su alkalni metali ili zemnoalkalni metali. $\text{O}_2^{\cdot-}$ ima važnu ulogu jer se formira tokom metaboličkih procesa u ćelijskom respiratornom lancu, posebno u mitohondrijama. Tamo se $\text{O}_2^{\cdot-}$ može dalje pretvoriti u H_2O_2 ili slobodne radikale, što može

imati toksične efekte ako se ne neutrališe odgovarajućim antioksidansima. U medicinskim istraživanjima se O_2^- koristi kako bi se razumeli procesi koji uključuju oksidativni stres (34).

U COVID-19 infekciji dolazi do masovne produkcije ROS koja izaziva lipidnu peroksidaciju polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) u membranskim fosfolipidima, generišući malondialdehid (MDA) kao krajnji proizvod razgradnje arahidonske kiseline (36). Formirani MDA gradi adukte sa proteinima i DNK, izazivajući sekundarne štetne reakcije koje menjaju biohemijska svojstva biomolekula, stimulišu vezivanje C3a za oksidovani LDL (oxLDL), aktiviraju sistem komplementa i protein kinaze C (PKC) u aterosklerotskom plaku, a aktivirana PKC fosforiliše inhibitor NF- κ B, oslobađajući ga za transkripciju gena inflamatornih proteina u monocitima, makrofagima, i endotelu.

Marker čijim se merenjem procenjuje nivo ukupnog oksidativnog statusa, totalni oksidativni status (TOS), pokazuje zbirni uticaj svih oksidanasa u organizmu (H_2O_2 , lipidni hidroperoksidi). Merenje TOS-a može pružiti informacije o stanju oksidativnog stresa u organizmu i pomoći u proceni rizika od različitih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti i kancer. Postoje različite metode za merenje TOS-a, uključujući kolorimetrijske, spektrofotometrijske i elektrohemijske tehnike. Ove tehnike omogućavaju kvantifikaciju ukupne oksidacione sposobnosti uzoraka, pružajući korisne informacije o biološkom statusu organizma. Antioksidansi neutrališu ove procese.

Antioksidansi

Proteini sa tiol grupama i albumini predstavljaju glavne endogene antioksidanse krvi zahvaljujući slobodnim sulfhidrilnim grupama, pri čemu je merenjem ukupnih proteina tiolne grupe (SH-grupe) omogućeno praćenje antioksidativnog kapaciteta organizma. SH grupe, mogu reagovati sa ROS kao što su slobodni radikali ili peroksidi. Time se smanjuje štetni efekat ROS na strukturu i funkciju proteina. Određene aminokiseline u proteinima, poput cisteina, mogu delovati kao antioksidansi jer SH grupe mogu donirati elektrone i neutralizovati slobodne radikale. Disulfidne veze koje se formiraju između cisteinskih ostataka takođe mogu biti uključene u antioksidativne procese jer stabilizuju proteinsku strukturu.

Neki od drugih parametara antioksidativne zaštite su: enzim superoksid-dismutaza (SOD), enzim paraoksonaza 1 (PON1), i totalni antioksidantni kapacitet (TAS).

Enzim superoksid dismutaza (SOD) je jedan od glavnih antioksidativnih enzima koji se nalazi u ljudskom i mnogim drugim organizmima. Glavna funkcija SOD-a je da štiti ćelije od oksidativnog oštećenja koje uzrokuju slobodni radikali, posebno O_2^- . SOD katalizuje

reakcije dizmutacije, pretvarajući $O_2^{\cdot-}$ u H_2O_2 i kiseonik. Iako je H_2O_2 takođe reaktivna vrsta koja može oštetiti ćelije, telo ima druge enzime poput katalaze i glutation peroksidaze za njeno neutralisanje. Postoje različiti oblici SOD-a koji se nalaze u različitim delovima ćelije, uključujući: SOD mangan (Mn-SOD) koja se prvenstveno nalazi u mitohondrijama, ćelijskim organelama odgovornim za proizvodnju energije u obliku ATP-a. Mn-SOD štiti mitohondrije od oštećenja koja prouzrokuju slobodni radikali nastali tokom procesa metabolizma. SOD bakar-cink (CuZn-SOD) se prvenstveno nalazi u citoplazmi. CuZn-SOD se takođe nalazi u malim količinama u mitohondrijama. Ona ima ulogu u zaštiti ćelija od oksidativnog oštećenja koje prouzrokuju slobodni radikali izvan mitohondrija. Kada funkcija SOD-a bude narušena ili nivo SOD-a u telu opadne, to može dovesti do povećanog oksidativnog stresa, što je povezano sa raznim bolestima, uključujući i smanjene odbrambene kapacitete u COVID-19 infekciji (37). Konzumiranje hrane bogate antioksidansima i zdrav način života mogu pomoći u održavanju nivoa antioksidativnih enzima poput SOD-a.

Paraoksonaza 1 (PON1) je enzim koji se nalazi u ljudskom telu i drugim sisarima. Poznat je po sposobnosti da razlaže i detoksifikuje određene potencijalno štetne hemijske spojeve, uključujući organske fosforne spojeve koji se nalaze u nekim insekticidima i herbicidima (38). Pored toga, PON1 takođe može imati ulogu u sprečavanju oksidacije LDL holesterola (lipoproteina niske gustine), što bi moglo pomoći u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti. Ovaj enzim se proizvodi u jetri i nalazi se u krvi povezan sa lipoproteinima visoke gustine (HDL), poznatim i kao "dobar holesterol". Njegova aktivnost u organizmu može varirati među pojedincima zbog genetskih i spoljašnjih faktora. Neke genetske varijante mogu uticati na količinu proizvedene PON1 i njen efikasnost u detoksikaciji hemijskih spojeva. Istraživanje o PON1 i njenom odnosu sa ljudskim zdravljem, uključujući njenu ulogu u bolestima poput ateroskleroze i izlaganju pesticidima, i dalje je aktivno područje proučavanja ubiomedicini.

TAS se koristi za procenu sposobnosti supstanci ili sistema da neutrališu slobodne radikale i spreče oštećenje ćelija uzrokovano oksidativnim stresom. Oksidativni stres je stanje koje nastaje kada je ravnoteža između proizvodnje slobodnih radikala i sposobnosti organizma da ih neutrališe ili eliminiše narušena u korist slobodnih radikala (39). TAS se meri u laboratorijskim uslovima koristeći različite metode, uključujući spektrofotometriju i hemiluminiscenciju. Obično se izražava u jedinicama kao što su mikromoli vitamina C ekvivalenta po litru ($\mu\text{mol/L}$) ili milimoli po kilogramu (mmol/kg). Što je viši TAS, to je veća sposobnost supstanci ili sistema da neutrališe slobodne radikale. Namirnice bogate antioksidansima, poput voća, povrća, orašastih plodova i semenki, doprinose povećanju TAS u organizmu.

Prooksidativni antioksidativni balans (PAB) se odnosi na ravnotežu između prooksidativnih i antioksidativnih procesa u organizmu. Prooksidativni procesi uključuju stvaranje slobodnih radikala i drugih reaktivnih molekula koje mogu oštetiti ćelije i tkiva (40). S druge strane, antioksidativni procesi obuhvataju mehanizme koji neutrališu ove

slobodne radikale i štite ćelije od oksidativnog stresa. Kada je prooksidativni i antioksidativni balans poremećen u korist prooksidativnih procesa, to može dovesti do oksidativnog stresa, što može imati štetne posledice za zdravlje. Održavanje ravnoteže između prooksidativnih i antioksidativnih procesa je ključno za očuvanje zdravlja i sprečavanje razvoja bolesti. Ishrana bogata antioksidansima, kao što su vitamini C i E, beta-karoten, flavonoidi i drugi fitohemikalije, može pomoći u podržavanju ovog balansa. Takođe, redovna fizička aktivnost i izbegavanje faktora koji povećavaju oksidativni stres, poput pušenja i izloženosti zagađivačima, takođe su važni faktori.

MDA je visoko reaktivno organsko jedinjenje koje nastaje kao krajnji produkt lipidne peroksidacije polinezasićenih masnih kiselina (41). Ovaj proces se odvija pod dejstvom slobodnih radikala i ROS, koji napadaju dvostruke veze u strukturi masnih kiselina, dovodeći do njihove degradacije i formiranja sekundarnih produkata, među kojima je MDA jedan od najznačajnijih biomarkera oksidativnog stresa. MDA može nastati razgradnjom arahidonske kiseline i drugih polinezasićenih masnih kiselina prisutnih u membranskim fosfolipidima, i to putem enzimskih i neenzimskih procesa. Jednom formiran, MDA može biti dalje metabolisan, ali i stupiti u interakciju sa proteinima i nukleinskim kiselinama, formirajući stabilne adukte (42). Ovi adukti imaju značajan biološki efekat jer menjaju strukturu i funkciju biomolekula, čime doprinose razvoju sekundarnih oštećenja tkiva i organa. Posebno je značajna uloga MDA u modifikaciji lipoproteina niske gustine, pri čemu dolazi do formiranja oxLDL. MDA-adukti na LDL česticama povećavaju njihovu imunogenost i omogućavaju vezivanje komponenti komplementa, kao što je C3a, čime se dodatno potencira inflamatorni odgovor.

Ovakvi modifikovani lipoproteini aktiviraju ćelije prisutne u aterosklerotskom plaku, uključujući monocite, makrofage i endotelne ćelije. U ovom procesu značajnu ulogu ima aktivacija PKC, koja učestvuje u intracelularnoj signalnoj transdukciji povezanoj sa proliferacijom, diferencijacijom, migracijom i inflamacijom. Aktivirana PKC dovodi do fosforilacije inhibitora NF- κ B, omogućavajući njegovo oslobađanje i translokaciju u jedro, gde deluje kao transkripcioni faktor za gene uključene u inflamatorni odgovor.

Povećana produkcija MDA i posledična formacija oxLDL imaju važnu ulogu u različitim patološkim stanjima, naročito u kardiovaskularnim bolestima (43). Na primer, u ishemičnom miokardu dolazi do pojačanog stvaranja ROS, što dovodi do intenzivne lipidne peroksidacije i akumulacije MDA. U kontekstu infekcije virusom SARS-CoV-2, poremećaji lipidnog metabolizma i pojačan oksidativni stres predstavljaju značajne patofiziološke mehanizme. Povećani nivoi MDA i oxLDL povezani su sa inflamacijom, endotelnom disfunkcijom i progresijom bolesti COVID-19 (44). Oksidativno modifikovani lipidi mogu dodatno pojačati imunski odgovor i doprineti razvoju komplikacija, uključujući trombozu i oštećenje kardiovaskularnog sistema.

1.5 Lipidni status

Lipidni status u kontekstu infekcije virusom SARS-CoV-2 odnosi se na promene u koncentracijama lipida u krvi kod obolelih od COVID-19 (45). Brojna istraživanja ukazuju da ova infekcija može dovesti do značajnih poremećaja lipidnog profila, naročito kod pacijenata sa težim kliničkim oblicima bolesti. Najčešće uočene promene uključuju povećanje koncentracije triglicerida i smanjenje koncentracije HDL holesterola, što se dovodi u vezu sa izraženim inflamatornim odgovorom i sistemskim oksidativnim stresom. Ove promene mogu imati značajne posledice po kardiovaskularni sistem i doprineti nepovoljnijem ishodu bolesti (46).

Mehanizmi koji stoje u osnovi ovih poremećaja uključuju dejstvo proinflamatornih citokina, promene u funkciji jetre, kao i povećanu oksidaciju lipoproteina, uključujući formiranje oxLDL. U tom kontekstu, lipidni poremećaji povezani sa COVID-19 mogu dodatno pojačati endotelnu disfunkciju i aktivaciju imunskog odgovora. Pored kvantitativnih promena u lipidima, značajnu ulogu imaju i kvalitativne promene, odnosno raspodela lipoproteinskih subklasa.

HDL i LDL lipoproteini sastoje se od različitih subklasa koje se razlikuju po veličini, gustini i biološkoj funkciji. HDL se deli na HDL2 i HDL3 subklase. HDL2 čestice (HDL2a i HDL2b subklase) su veće i manje gustine i smatraju se efikasnijim u reverznom transportu holesterola, odnosno uklanjanju viška holesterola iz perifernih tkiva i njegovom transportu do jetre. Nasuprot tome, HDL3 čestice (HDL3a, HDL3b i HDL3c subklase) su manje i gušće, ali takođe učestvuju u metabolizmu lipida.

LDL lipoproteini obuhvataju više subklasa (LDL I-IV), pri čemu se male, guste LDL čestice (posebno LDLIII i LDLIV) smatraju najaterogenijim. Ove čestice imaju veću sposobnost penetracije kroz endotel, sklonije su oksidaciji i imaju produžen boravak u cirkulaciji, što doprinosi formiranju aterosklerotskog plaka. Suprotno tome, veće i manje guste LDL čestice (LDL I) smatraju se manje štetnim. Analiza subklasa lipoproteina može pružiti dodatne informacije o kardiovaskularnom riziku u odnosu na standardno određivanje ukupnog LDL i HDL holesterola (47). Prisustvo povećanog udela malih, gustih LDL čestica može ukazivati na povećan rizik od ateroskleroze čak i kada su ukupne koncentracije LDL holesterola u preporučenim granicama. Slično tome, veći udeo HDL2 subklase povezuje se sa protektivnim efektima na kardiovaskularni sistem.

Kada je reč o trigliceridima, dostupni podaci ukazuju da kod određenog broja pacijenata sa COVID-19 dolazi do njihovog povećanja, što može biti posledica inflamacije, insulinske rezistencije i promena u metabolizmu lipida tokom akutne faze bolesti. Ipak, rezultati studija nisu u potpunosti konzistentni, te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se precizno definisala uloga triglicerida u patogenezi i prognozi COVID-19.

Infekcija SARS-CoV-2 može uticati i na koncentracije LDL i HDL holesterola, ali ovi efekti variraju među pacijentima. U nekim slučajevima zabeleženo je povećanje koncentracije

LDL holesterola, što se može dovesti u vezu sa inflamatornim procesima i oksidativnim modifikacijama lipoproteina. Istovremeno, smanjenje HDL holesterola, koje je primećeno u pojedinim studijama, može dodatno doprineti povećanom kardiovaskularnom riziku, s obzirom na njegovu zaštitnu ulogu (48). Važno je naglasiti da promene u lipidnom statusu tokom COVID-19 infekcije nisu uniformne i zavise od brojnih faktora, uključujući težinu bolesti, prethodno postojeće komorbiditete i primenjenu terapiju (49). Takođe, određeni lekovi koji se koriste u lečenju COVID-19 mogu dodatno uticati na lipidni profil pacijenata.

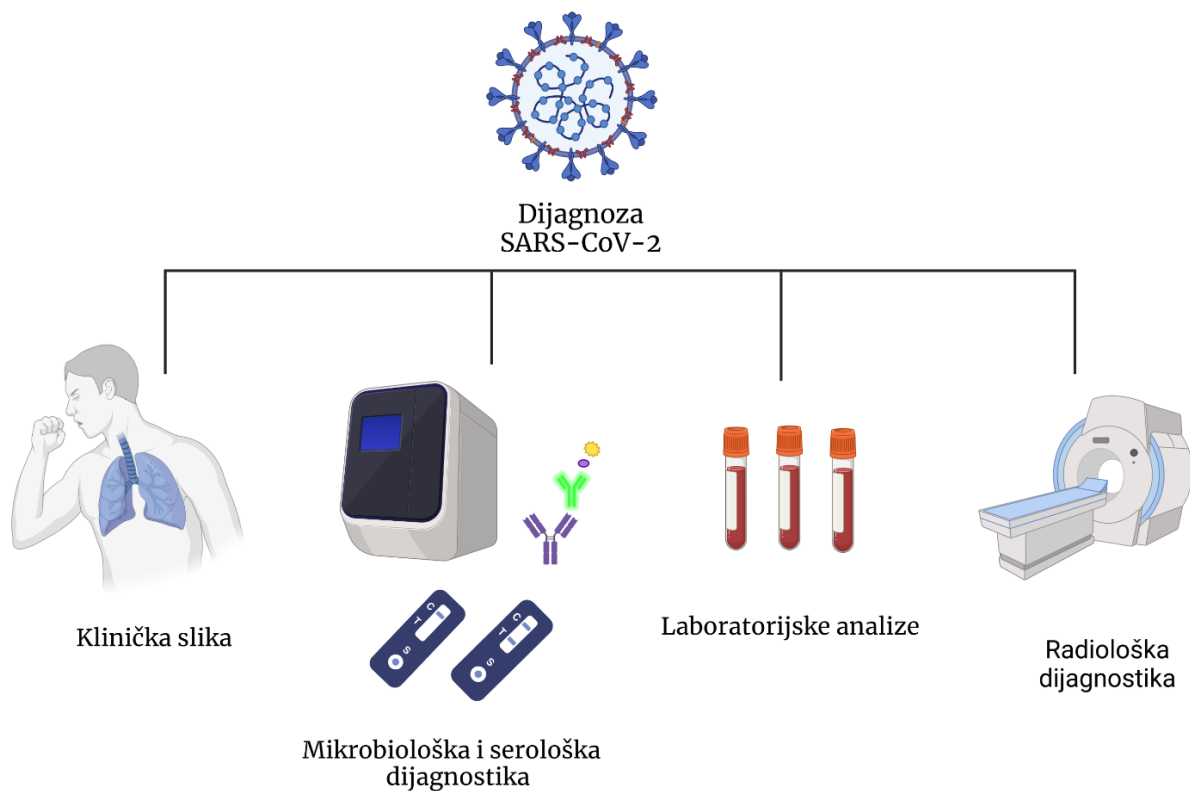
Klinička slika

Klinična slika može da bude asimptomastka ali i vrlo teška upala pluća, kod koje može doći do fatalnog ishoda. Simptomi koji se javljaju su visoka temperatura, kašalj, umor, migrena, mijalgija, curenje iz nosa, bol u grlu, gubitak čula mirisa i ukusa, mučnina, dijareja, povraćanje, bolovi u trbuhu (50, 51). Klinički oblici COVID-19 mogu biti u vidu asimptomatskog oblika, blage kliničke slike, umereno teške i veoma teške kliničke slike (52). Blaga klinička slika karakteriše pacijente koji imaju blage kliničke simptome, nemaju potrebu za kiseoničnom potporom, nemaju komorbiditete, i na radiografiji su bez verifikovane pneumonije. Umereno teška klinička slika je karakteristična za pacijente koji imaju srednje teške kliničke simptome, temperaturu, mogu da imaju potrebu za kiseoničnom potporom, na radiografiji je verifikovana pneumonija, mogu imati komorbiditete, i imaju porast inflamatornih parametara u laboratorijskim pretragama. Veoma teška klinička slika započinje citokinskom olujom ili razvojem *ARDS*. Komplikacije ove infekcije se javljaju u najvećem procentu kod pacijenata lečenim u jedinicama intenzivne nege (53), kao i pacijentima sa komorbiditetom. Neke od komplikacija koje se javljaju su sepsa, respiratorna i srčana insuficijencija, i akutna bubrežna insuficijencija, koagulopatije, akutne venske tromboembolije i plućne embolije, razvoj akutnog koronarnog sindroma, aritmije, srčani zastoj i sl (54-57).

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, mikrobiološke i serološke

dijagnostike, laboratorijskih analiza i radiološke dijagnostike (Slika 2).



Slika 2. Metode utvrđivanja postojanja SARS -CoV-2 infekcije u humanojoj populaciji; prilagođeno po da Silva i sar , sa dozvolom izdavača

T-PCR test (*engl. reverse- transcriptase polymerase chain reaction*) je zlatni standard u dijagnostici SARS-CoV-2 infekcije (51). Uzima se nazofaringelani bris i detektuju se specifične sekvence virusnog genoma. Ova metoda je veoma specifična, ali njegoja senzitivnost iznosi 89%, te se javlja veliki broj lažno negativnih testova, te je potrebno ponoviti test nekoliko puta (52, 53). Lažno negativni rezultati se javljaju ukoliko se u uzetom uzorku ne nalazi dovoljna količina virusa. Potrebno je da pacijent bude u akutnoj fazi bolesti, zbog grešaka prilikom uzimanja brisa, rukovanja ili transporta materijala (54).

Postoje testovi gde se detektuju specifični antigeni SARS-CoV-2 virusa, to su N i S proteini. Za ove testovi se isto kao uzorak uzima saliva, nazofaringealni ili nazalni bris (55, 56). Prednost u odnosu na PCR test je taj što su ovi testovi znatno brži, nakon 15 do 30 min je

moгуće izdavanje rezultata, jeftiniji su, ali imaju nešto manju osetljivost koja je 81%, dok je specifičnost visoka 99% (57,58). Takođe se rade u akutnoj fazi bolesti.

Pored ova dva testa preporučeni su i serološki testovi kojima se detektuje prisustvo antitela, tj. određenih klasa imunoglobulina (IgM, IgA i IgG) u krvi (59), ali oni ukazuju na skorašnju ili prošlu infekciju, te nemaju značaj u akutnoj fazi bolesti (60).

Pored prethodno navedenog, laboratorijska dijagnostika ima veliki uticaj i u prognozi SARS-CoV-2 infekcije, kada se analiziraju parametri inflamacije, kao i biohemijski markeri oštećenja organa (61, 62). Od parametara inflamacije od značaja su: povišena brzinu sedimentacije eritrocita (SE), povećana koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina, feritina ili je smanjen broj limfocita uz blagu trombocitopeniju. D-dimer, ukoliko je povećan, važan je prognostički znak za progresiju bolesti. Biohemijski markeri oštećenja organa kao što su enzim laktat dehidrogenaze (LDH), alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (ALT) i kreatin kinaze (CK) su povišeni. Povišene su i koncentracije ukupnog bilirubina i kreatinina dok su koncentracije albumina snižene (63, 64).

Istorija rendgen i CT aparata

Wilhelm Conrad Röntgen, nemački fizičar, slučajno je otkrio rendgenske zrake 1895. godine dok je istraživao elektronske zrake (65,66). Do otkrića je došlo kada je primetio da fluorescentni materijal u blizini cevi s vakuumom sjaji kad je cev uključena, čak i kad je bila omotana papirima. Nedugo nakon otkrića rendgenskih zraka, počele su se koristiti fotografske ploče za snimanje slika. Kasnije su razvijeni rendgenski filmovi koji su omogućili jasnije slike. Tokom vremena, tehnologija rendgenskih aparata se razvijala, omogućujući preciznije i brže snimanje slika (67). Digitalni rendgen postao je uobičajen u mnogim zdravstvenim ustanovama. Vremenom su se rendgenski aparati digitalizirali, što je omogućilo brže i učinkovitije snimanje, obradu i deljenje slika (68). Digitalni rendgen omogućuje lekarima brže donošenje dijagnoza i smanjuje izlaganje pacijenata zračenju.

Godine 1972., britanski inženjer Godfrey Hounsfield i američki fizičar Allan Cormack razvili su CT (kompjuterizovana tomografija) skener, koji je omogućio trodimenzionalno snimanje tela (69). Prvi CT skeneri bili su prilično ograničeni u brzini i kvalitetu slika. Međutim, s vremenom su se razvijale nove tehnologije, omogućujući brže skeniranje i veću rezoluciju slika. Multidetektorski CT (MDCT) je postalo dostupno 1990-ima, omogućio je još brže skeniranje i bolji kvalitet slika. MDCT skeneri koriste više detektora koji istovremeno snimaju slike iz različitih uglova. Razvoj softvera omogućio je naprednije analize slika dobijenih CT skeniranjem, uključujući rekonstrukcije u više ravni i trodimenzionalne rekonstrukcije (70).

Danas su rendgen i CT aparati nezamenljivi alati u medicinskoj dijagnostici, omogućujući lekarima da brzo i precizno dijagnostikuju mnoga medicinska stanja i bolesti. Nastavlja se istraživanje i razvoj ove tehnologije kako bi se poboljšao kvalitet dijagnostike i lečenja.

1.6 Dijagnostika

Rentgen aparat

Rendgenski aparat je medicinski aparat koji koristi rendgenske zrake radi produkcije slika unutrašnjih struktura tela, kao što su kosti i organi (67). Ovi uređaji su ključni alati u dijagnostici različitih medicinskih stanja i bolesti. U Srbiji, kao i u drugim zemljama, rendgenski aparati su širokoraštrani u medicinskim ustanovama, kao što su bolnice, klinike i dijagnostički centri. Mogu se koristiti i u stomatologiji i veterini, kako bi se dobile slike zuba ili životinja. Iako termin "roentgen aparat" može varirati u upotrebi u različitim delovima sveta, osnovna funkcija ovih uređaja je ista.

Koriste se za dobijanje slika unutrašnjih struktura tela radi dijagnostike i praćenja stanja pacijenata.

CT aparat

CT aparat je medicinski uređaj koji se koristi za dobijanje detaljnih trodimenzionalnih slika unutrašnjih struktura tela (71). Ovi aparati koriste rendgenske zrake i sofisticirane računarske tehnike kako bi stvorili precizne slike organa, kostiju, krvnih sudova i drugih tkiva. CT skeniranje se često koristi za dijagnostiku različitih medicinskih stanja, kao i za praćenje napretka terapije. Ovi uređaji su ključni alati u dijagnostici različitih bolesti, uključujući tumore, infekcije, traume i vaskularne bolesti. CT skeniranje se često koristi jer pruža detaljne slike i omogućava lekarima da bolje razumeju stanje pacijenta. Takođe može biti korisno u planiranju hirurških zahvata i praćenju odgovora na terapiju.

Uloga CT i rendgen aparata u dijagnostici Covid-19 infekcije

Kada je izbila velika pandemija Covid-19 infekcije 2020 godine, počela je i velika zdravstvena borba, kako u lečenju same bolesti, tako i u dijagnostikovanju same bolesti (72, 73). Velika uloga u dijagnostikovanju bolesti imala je i radiologija, CT grudnog koša postao je zlatni standard u otkrivanju jačine bolesti, korišćena je tehnika „low dose“ skenera, koja je zbog smanjene rezolucije same slike imala manju dozu zračenja po pacijenta, ali sasvim

dovoljnu za adekvatnu interpretaciju grudnog koša (74). Pregledi su ponavljani po nekoliko puta zavisno od faze bolesti pacijenta, kao i od stanja pacijenta. CT je bila superiornija metoda od samog rendgena, ali kada nije bilo moguće raditi CT, što zbog nemanja istog, ili nemogućnosti pacijenta da se spusti na CT aparat, zbog teškog opšteg stanja pacijenta, tada je rađen rendgen pluća i srca. On je pokazivao manje informacija od CT pregleda, ali i dalje je bio važan instrument u praćenju stanja pacijenta, i zbog niže doze zračenja moglo se ponavljati više puta u odnosu na CT pregled.

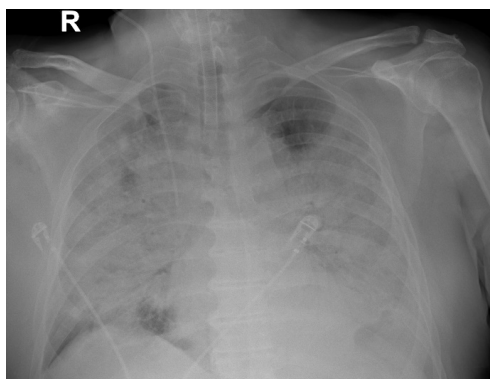
Radiološka dijagnostika COVID-19 infekcije

Uzimajući u obzir da je COVID-19 vrlo raznolika bolest i da se može kretati od asimptomatskih formi, do vrlo teških, i da su pluća organ koji je prvi zahvaćen, radiologija je jedna od glavnih metoda izbora u dijagnostici i prognozi ove bolesti. Uloga radioloških metoda može biti višestruka. Flajšnerovo udruženje u svojim preporukama navodi da je radiološka dijagnostika indikovana ukoliko postoji pogoršanje respiratorne funkcije, ili ukoliko postoji rizik za progresiju bolesti kod pacijenata, a nije indkovana kod pacijenata sa blagom formom bolesti, kao i kod onih pacijenata gde ne postoji rizik od progresije bolesti (72). Ukoliko RT-PCR test je nedostupan ili je negativan, a pacijent ima simptome, tada se mogu koristiti radiološke procedure radi dijagnostikovanja COVID-19 po preporukama SZO (73, 74). Pored dijagnostikovanja radiološke metode imaju ulogu i u proceni jačine bolesti pacijenta. Razvijeni su sistemi bodovanja koji značajno koreliraju sa potrebom za hospitalizacijom, suplementacijom kiseonikom ili mehaničkom ventilacijom, pa čak i mortalitetom (75, 76). Hospitalizovani pacijenti iziskuju ponovljena snimanja grudnog koša, kao bi se pratilo stanje pacijenta i njihove komplikacije, a pogotovo kod teških (77, 78). Od radioloških metoda koje su se koristile za detekciju i prognozu COVID-19 infekcije rađene su radiografija grudnog koša i CT toraksa.

Radiografija grudnog koša

Radiologija pluća i srca je široko dostupna, jeftina metoda, koja se koristila za prognozu bolesti i praćenje pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Zbog svoje niske osjetljivosti, koja je oko 25%, nije bilo moguće uvrstiti je u skirning metodu, ali vrlo je bila korisna za procenu progresije bolesti kod već teških pacijenata (79). Portabilni rendgen aparat je od velikog značaja, jer pacijenti sa teškim simptomima, na kiseoničnoj i ventilatornoj podršci, pacijenti u intenzivnim negama, kod svih njih jedino je bilo moguće odraditi dijagnostiku upravo portabilnim rendgen aparatom, jer pacijenti nisu bili u mogućnosti da dođudo radiološkog odeljenja. Takođe rendgen je imao vrlo značajnu ulogu u otkrivanju komplikacija kao što su pneumotoraks, pneumomediastinum, potkožni emfizem, pleuralni izliv, apsces (72).

Radiografski znaci koji se najčešće vide kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom su naglašena intersticijalna šara sa zonama smanjene transparencije plućnog parenhima po tipu "mlečnog stakla" (*engl. ground glass opacification, GGO*) i konsolidacije (*engl. consolidation, CON*) koje su najčešće kružnog oblika, mogu biti stopljene, sa nepravilnom, multifokalnom distribucijom (slika 3). Promene se mogu videti obostrano, najčešće u perifernim delovima donjih plućnih polja (80). Progresija na radiografiji se vidi između prve i treće nedelje od početka simptoma. Radiografija ima manju senzitivnost u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju kod tumačenja nalaza (8)



(B) Naglašena intersticijalna šara sa zonama smanjene transparencije plućnog parenhima potipu "mlečnog stakla"



(A) Naglašena intersticijalna šara sa zonama smanjene transparencije plućnog parenhima potipu "mlečnog stakla" i konsolidacija

Slika 3. Radiografija grudnog koša pacijenata sa COVID-19 pneumonijom na kojima se vide inflamatorne promene (Slika A i Slika B); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović – Dedinje", uz dozvolu ustanove i pacijenta

Kompjuterizovana tomografija toraksa

U početku je CT rađen samo simptomatskim pacijentima i pacijentima sa pogoršanjem kliničke slike, ali kako je dolazilo do čestih komplikacija, došlo je do značajnog porasta upotrebe CT. CT je korišćen radi procenestanja bolesti, kao i njihovih komplikacija kao što su plućna tromboembolija ili bakterijska superinfekcija (72, 82).

CT ima visoku osetljivost (97%), ali nisku specifičnost (25%) za razliku od RT-PCR, i kombinacija obe metode je nekada davala najbolje rezultate (83).

Promene koje se vide na skeneru grudnog košavkod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom su opacifikacije po tipu „mlečnog stakla“, konsolidacija i opacifikacije po tipu popločavanja (*engl. crazy paving pattern, CP*). Ove promene su najčešće viđene obostrano, više ih je bilo, i dominantno su bile pozadi i lateralno (84-88).

Promene koje su viđene kod COVID-19 pneumonije mogu se videti i kod upala pluća izazvane drugim izazivačima, kao i kod drugih bolesti kao što su bolesti vezivnog tkiva ili oštećenja pluća izazvane lekovima (82). Udruženje radiologa Severne Amerike (*engl. Radiological Society of North America, RSNA*) klasifikovalo je obrasce koji se mogu javiti u plućnom parenhimu u nekoliko kategorija, kao obrasce tipičnog izgleda, nedeterminisane obrasce i obrasce atipičnog izgleda za postojanje COVID-19 pneumonije (89).

CT scoring sistem za COVID-19 je predložen od strane Holandskog udruženja radiologa (*engl. Dutch Association for Radiology*), i nazvan je CO-RADS (*engl. COVID-19 Reporting and Data System*). Pomoću ovog sistema olakšano je prepoznavanje ove bolesti, ukoliko CT nalaz nije odgovarao promena koje se vide kod COVID-19 pneumonije taj nalaz je skorovan kao CO-RADS 1, a ukoliko su promene u plućima u skladu sa ovom virusnom infekcijom, tada bi skor bio CO-RADS 5. CO-RADS 6 predstavlja dokazanu COVID-19 pneumoniju koja je potvrđena laboratorijskim dijagnostičkim metodama (90-92) (Tabela 1).

Tabela 1. CO-RADS klasifikacija

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

Prilagođeno prema *Prokop i saradnici* (99), sa dozvolom izdavača

Pored promena koje su karakteristične za ovu bolest, brojne studije su pokazale da postoje i faze bolesti koje ih prate, i koje se menjaju zavisno od faze. Opisane su četiri faze kroz koje bolest prolazi (94).

Inicijalna faza je prva faza, i javlja se u prva četiri dana od trenutka pojave simptoma, a promene koje se vide na CT grudnog koša su opacifikacije po tipu "mlečnog stakla" (Slika 4.-A), ali mogu se javiti i zone "popločavanja" ili CP (Slika 4.-B), tipično obostrane i multilobularne distribucije.

Progresivna faza se kao druga faza javja od petog do osmog dana od početka simptoma. U progresivnoj fazi se vide opacifikacije po tipu popločavanja, kao i konsolidacije koje mogu biti na terenu prethodnih opacifikacija po tipu „mlečnog stakla“. Može doći i do progresije bolesti, kada je površina zahvaćenog plućnog parenhima veća nego u inicijalnoj fazi. U progresivnoj fazi promene se pretežno vide subpleuralno i peribronhovaskularno, češće u donjim lobusima, mada plućni parenhim može biti u celosti zahvaćen (Slika 4.-C).

Faza pikavse javlja od devetog do trinaestog dana i to je treća faza (Slika 5.). U ovoj fazi bolest je u vrhuncu, i pored svih navedenih promena pretežno dominira konsolidacija, ali mogu sresti i drugi obrasci kao što su reverzni halo znak (*engl. reversed halo sign*),

bronhiektazije i perilobularne opacifikacije.

Faza rezolucije je četvrta faza i javlja se dve nedelje nakon pojave simptoma. U ovoj fazi vide se opacifikacije po tipu "rezidualnog mlečnog stakla" (rGGO), rezidualni oblici konsolidacije i fibrozne trake. Kod lakših oblika bolesti može doći do potpune rezolucije inflamatornih promena u plućnom parenhimu.

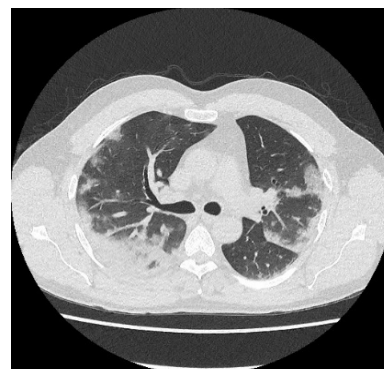
Naravno da su postojala odstupanja u danima kad je koja faza, i to se najpre dešavalo kod teških pacijenata, gde se faza rezolucije dešavala kasnije nego inače (96, 97).



(A) Opacifikacija
po tipu "mlečnog
stakla"

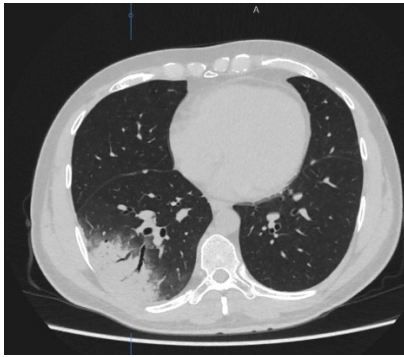


(B) Opacifikacija
po tipu "mlečnog
stakla" i
popločavanja

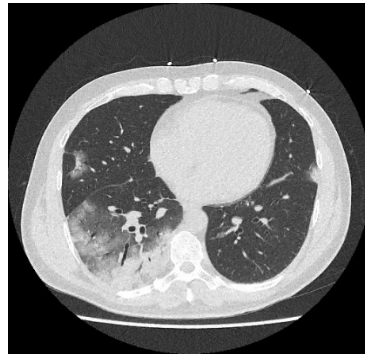


(C) Opacifikacija
po tipu
"mlečnog
stakla" i
popločavanja
sa
konsolidacijom

Slika 4. Prikaz inicijalne faze (Slika A, Slika B) i faze progresije (Slika C); Izvor: Arhiva KBC "DrDragiša Mišović – Dedinje", uz dozvolu ustanove i pacijenta



(A) Konsolidacija



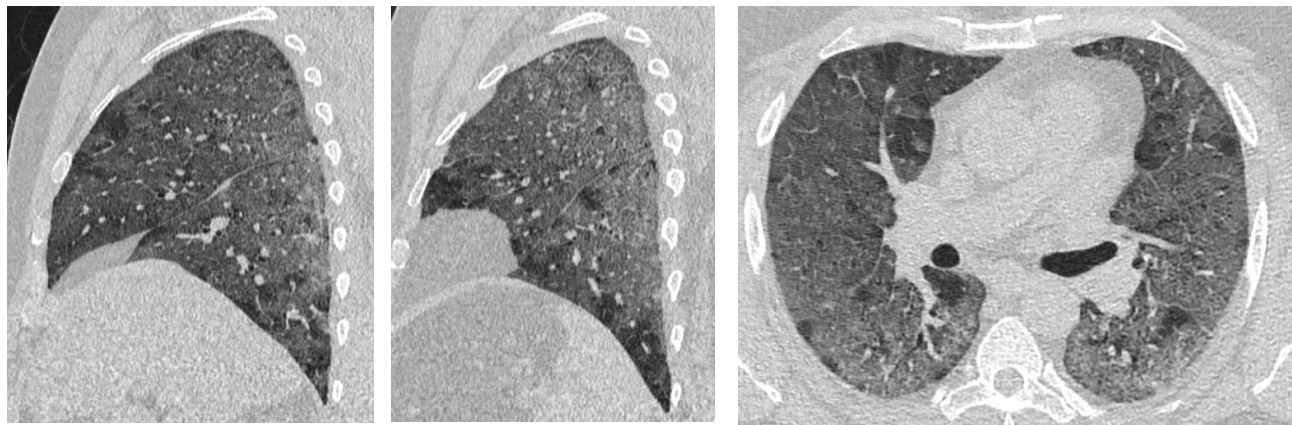
(B) Konsolidacija
sa opacifikacijom
po tipu "mlečnog
stakla"



(B) Opacifikacija
po tipu rezidualnog
"mlečnog
stakla"

Slika 5. Prikaz faze pika (Slika A, Slika B) i faze rezolucije (Slika C); Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove i pacijenta

CT skor težine bolesti (*engl. CT severity score, CTSS*, (Slika 6.) je uveden radi lakše procene težine bolesti (93-95). Ovim skorom se vidi kolika je površina plućnog parenhima zahvaćena inflamacijom. Svaki rezanj pluća se posebno računa na osnovu sledećih kriterijumima: ako nema inflamatornih promena u plućima skor je 0, ako je površina zahvaćenog plućnog parenhima 1-5% skor je 1, ako je 5-25% skor je 2, 25-50% skor je 3, 50-75% skor je 4, i skor 5 je kad je plućni parenhim zahvaćen više od 75% inflamatornim promenama. Sabiranjem vrednosti CTSS svih lobuda dobijama kupan CTSS, i maksimalan CTSS je 25 (98-100).



(A) Desni plućni parenhim (B) Levi plućni parenhim (C) CT SS 25 (max 25)

Slika 6. Primer određivanja CT SS (*engl. CT severity score, CT SS*) (Slika A, Slika B i Slika C);
Izvor: Arhiva KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", uz dozvolu ustanove i pacijenta

Terapija

I pored brojnih studija još ne postoji specifična terapija za lečenje COVID-19 (101). Osim suplementacije kiseonikom i mehaničke ventilatorne podrške u slučajevima kada je to indikovano, uglavnom se primenjuje opšta strategija koja podrazumeva odmaranje i suportativnu terapiju, uključujući antivirusne lekove, antibiotike, imunomodulatore, antikoagulanse i drugo (102-104).

Republika Srbija je izdala nacionalni protokol za lečenje COVID-19 infekcije (45) i tu se koriste antivirusni lekovi, kortikosteroidna terapija, imunomodulatorna terapija, imunoglobulini, plazma rekonvalescenata, neutrališuća monoklonska antitela, antikoagulantni lekovi, vitaminska terapija i antibiotska terapija.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati povezanost prooksidanasa i njihovih produkata delovanja, parametara antioksidantne zaštite sa izmenama u biohemijskoj slici, prvenstveno proteina i lipida, kao i povezanost sa radiološkim metodama, kao što su CT grudnog koša i rendgen pluća i srca.
2. Ispitati promene pokazatelja redoks statusa i lipidnog statusa na prijemu, 7. i 14. dana toka bolesti kod pacijenata sa Covid-19 pneumonijom.
3. Ispitati promene redoks statusa i lipidnog statusa u akutnom toku bolesti u cilju procene težine Covid-19 infekcije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Dizajn studija

Ova prospektivna studija obavljena je u Kliničko-bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović – Dedinje" u saradnji sa Univerzitetom u Beogradu - Farmaceutskim fakultetom. Studija je planirana u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra "Dr Dragiša Mišović – Dedinje" (broj etičke odluke 01-3279/1, datum 31. mart 2021), Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj etičke odluke 25/V-11, datum 22. maj 2024), kao i sa etičkim standardima iz Helsinške deklaracije iz 2013. godine. Da bi učestvovali u studiji svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u studiji. Cijevi I očekivan ishod studije je bio predložen ispitanicima.

3.2 Selekcija ispitanika

Studija je izvedena za vreme drugog i trećeg epidemijskog talasa u Srbiji, u periodu od jula 2021. do oktobra 2021. godine. Studiju je sačinjavalo 98 ispitanika, koji su lečeni u Kliničko bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović Dedinje" u Beogradu.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su bili:

- Punoletni građani (muškarci i žene);
- Pozitivan laboratorijski test na COVID-19 (PCR ili brzim antigenskim testom), po preporukama SZO (193);
- Vidljive promene na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša karakteristične za COVID-19;
- Potpisan informisan pristanak pacijenata za učestvovanje u studiji.

Uslov za isključivanje iz studije je bila želja ispitanika da više ne učestvuje u istraživanju.

Osnovni demografski i epidemiološki podaci su uzimani su iz istorije bolesti.

Ispitanici su bili podeljeni u tri grupe, zavisno od stanja pacijenta odnosno CTSS. Pacijenti su svrstani u grupe: sa blagom formom bolesti ukoliko je CTSS bio < 8, umereno teškom formom bolesti ukoliko je CTSS bio od 8 do 18 i teškom formom bolesti za CTSS > 18. Pacijent su lečeni i hospitalno i ambulantno, u skladu sa kriterijumima datim u Nacionalnom vodiču za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa COVID-19 (verzija 9).

3.3 Materijal

Od svih ispitanika koji su bili uključeni u studiju su uzeti uzorci pune krvi (oko 3 mL) sa EDTA kao antikoagulansom u 2 navrata, i to na osnovu nalaza viđenim na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša, prvi put u progresivnoj fazi, a drugi put u fazi rezolucije. Plazma je izdvajana centrifugiranjem na 3000 obrtaja/min u trajanju od 15 min. u centrifugi sa hlađenjem na +4°C. Uzorci su zatim alikvotirani, zamrzavani na -80°C i čuvani u Kliničko bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" do analiziranja u laboratoriji Katedre za medicinsku biohemiju, Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta. PCR analize su rađene u laboratorijama Zavoda za biocide i medicinsku ekologiju u Beogradu.

3.4 Metode

Određivanje parametara iz krvi

Krv je uzeta (prvi vremenski trenutak) dan nakon CT skoringa. Budući da je uobičajeno vreme oporavka od progresivne faze bolesti sedam dana, krv je sakupljena nakon perioda od sedam dana praćenja (drugi vremenski trenutak). Odmah po uzimanju uzoraka venepunkcijom, uzorci su centrifugirani, a plazma i serum su odvojeni i čuvani na -80°C do analize. Koncentracije TC, triglicerida (TG), HDL-C i C-reaktivnog proteina (CRP) određene su korišćenjem komercijalno dostupnih enzimatskih i turbidimetrijskih testova na analizatoru Dimension EXL 200 (*Siemens Healthcare GmbH, Nemačka*). Koncentracija LDL-C izračunata je pomoću *Friedewald* formule. Interleukin-6 (IL-6) određen je na *Immulite 2000* (*Siemens Healthcare GmbH, Nemačka*) imunoanalizatoru korišćenjem hemiluminiscentnog imunološkog testa (CLIA). Prethodno navedene analize su sprovedene u medicinsko - biohemijskoj laboratoriji Kliničko bolničkog centra "Dr Dragiša Mišović - Dedinje".

Koncentracija oxLDL merena je ELISA metodom (*Elabscience Biotehnologija Inc., Hjuston, Sjedinjene Američke Države*). TAS, TOS, SOD, PON1, PAB i SH-grupe mereni su na *ILab 300+* (*Instrumentation Laboratory, Milano, Italija*). Za određivanje koncentracija O-korišćena je metoda razvijena po uputstvu *Auclair-a* i *Voisin-a* i *Girotti-a* i saradnika. Metodom vertikalne elektroforeze na poliakrilamidnom gradijent (3-31%) gelu vršeno je razdvajanje LDL i HDL subklasa. Po modifikovanoj metodi *Rainwatera* i saradnika (105). Relativni odnosi LDL i HDL subklasa određeni su analizom površina ispod vrhova pika denzitometrijskog skeniranja koji odgovaraju poznatim opsezima prečnika čestica: LDL I (27.2-28.5 nm), LDL II (25.5-27.2 nm), LDL III (24.2-25.5nm), LDL IV (22.0-24.2 nm), HDL 2b (9.7-12.0 nm), HDL 2a (8.8-9.7 nm), HDL 3a (8.2-8.8 nm), HDL 3b (7.8-8.2 nm) i HDL 3c (7.2-7.8 nm). Povećani udeo sdLDL definisan je ako je više od 50% celokupnih LDL čestica

detektovano u oblasti $\leq 25,5$ nm. Sve prethodno navedene analize sprovedene su u laboratoriji Katedre za medicinsku biohemiju, Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta.

Ispitanicima koji su uključeni u sudiju rađena je CT toraksa bez intravenske primene kontrasta prvog dana prijema, i određivana je faza bolesti, ukoliko su bili u fazi progresije, rađen je još jedan CT nakon 7 dana kada bi pacijent bio u fazi rezolucije. Ukoliko su pacijenti snimljeni u ranijoj fazi, inicijalnoj, bila su potrebna dodatna dva snimanja na CT kako bi imali obe faze i fazu progresije i rezolucije. Pregledi su rađeni na aparatu *Canon (former Toshiba), Aquillion One (TSX-301C), 320 row MDCT System (Canon, Tokyo, Japan)*. Polje koje je snimano na pregledu obuhvatalo je regiju od gornje torakalne aperture do kostofreničnih uglova u distalnom delu. Pacijent je za vreme pregleda bio na leđima sa podignutim rukama i glavom usmerenom put napred. Tehnika tokom pregleda je zahtevala zadržavanja daha na kraju inspirijuma. Voltaža cevi 120 kV sa automatskom modulacijom i debljina sloja 1.0 mm su bili parametri pregleda. Dva radiologa su opisivali sve preglede na kompjuterizovanoj tomografiji. Obrada pregleda je bila na dijagnostičkim stanicama (*Vitreia extend -Vital, Canon, Tokyo, Japan*), pri čemu su korišćeni alati sa multiplanarnim rekonstrukcijama. Za tumačenje pregleda korišćeni su prozori za plućni parenhim sa karakteristikama (*width, 1600 HU; level, 400 HU*) i prozor za medijastinum (meka tkiva) sa karakteristikama (*width, 380 HU; level, 40 HU*). Kod svakog ispitanika je u plućima opisivan patološki supstrati: opacifikacije po tipu mlečnog stakla, popločavanja, konsolidacije i opacifikacije po tipu rezidualnog mlečnog stakla. Težina bolesti je određivana na osnovu CTSS.

Svaki pacijent je imao prvi skener urađen, ali kako je bolest naglo progredirala kod određenog broja pacijenata, neki pacijenti su bili intubirani, neki na velikim dozama kiseonika, nije više bilo moguće uraditi CT pregled, te se kod tih pacijenata radila radiografija pluća i srca u bolesničkoj postelji portabilnim rendgen aparatom. Nalazi koji su dobijeni tada su najčešće bile masivne bilateralne pneumonije, i ovi pregledi su rađeni češće zbog praćenja stanja pacijenata.

3.5 Statistička analiza

Distribucija podataka testirana je korišćenjem Kolmogorov-Smirnov testa. Razlika između pacijenata koji su svrstani u grupe sa blagim, umerenim i teškim stanjem testirana je Analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testom ukoliko su podaci normalno distribuirani ili Kruskal-Walis testom sa *Mann-Whitney U* testom sa *Bonferroni* korekcijom ukoliko podaci nisu pratili normalnu raspodelu. Studentov t-test i *Mann-Whitney U* test su korišćeni za testiranje razlika između preminulih i oporavljenih pacijenata, dok su kategoričke varijable testirane *Chi*-kvadrat testom.

Dvofaktorska ANOVA za ponovljena merenja korišćena je za procenu efekta vremena (promene u dva ponovljena posmatranja - prva i druga tačka) i efekta interakcije vremena i

ishoda za normalno distribuirane podatke. Za podatke koji nisu normalno distribuirani korišćen je *Wilcoxon* test za uparene rangove kako bi se ispitala promena ispitivanih parametara kroz vreme zasebno u grupi preminulih i oporavljenih pacijenata. Podaci su prikazani kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija za normalno distribuirane varijable ili kao medijane (za nezavisne podatke) ili razlike medijana (za zavisne podatke) sa interkvartilnim rasponom za varijable koje nisu normalno distribuirane. Za kategoričke varijable prikazane su relativne ili apsolutne frekvencije. Dodatno za analizu međusobnog uticaja promena ispitivanih parametara kroz vreme, korišćena je univarijantna i multivarijantna linearna panel model regresija fiksnih efekata. Cox regresija je primenjena kako bi se izračunali rizici za letalne ishode. Podaci su prikazani kao hazardni odnosi sa intervalom poverenja od 95% (CI). Statistička analiza je izvedena korišćenjem softvera PASW® Statistic v. 27 (Chicago, Illinois, USA). Statistički značajna razlika je potvrđena ukoliko je dvostrana p vrednost bila $\leq 0,05$.

4. REZULTATI

4.1 Demografiki podaci, kliničke karakteristike i terapija kod pacijenta sa SARS-CoV-2 infekcijom

Tabela 2. prikazuje kliničke i demografske podatke 98 pacijenata klasifikovanih u grupe sa blagim, umerenim i teškim pneumonijama. Pacijenata sa blagom pneumonijom bilo je 28, pacijenata sa umerenom 23, a pacijenata sa teškom pneumonijom 39. Grupe su homogene u odnosu na pol, ali su se međusobno razlikovale u odnosu na starost. Pacijenti koji su imali blagi oblik bolesti bili su najmlađi, pacijenti sa srednje teškim oblikom su bili nešto stariji, dok su u grupi sa teškom pneumonijom bili najstariji pacijenti. Komorbidna stanja pre infekcije SARS-CoV-2, poput KVB i DM, bila su češća među pacijentima sa teškom pneumonijom. Nekoliko pacijenata je imalo poremećaj rada tiroeoidne žlezde, kao i karcinom, i svi oni su bili u grupi pacijenata sa teškom pneumonijom.

Tipični i najčešći simptom pacijenata sa teškom pneumonijom bio je kašalj ili bol u grudima, koji je takođe bio i najzastupljeniji i u druge dve grupe pacijenata. Prema nacionalnom protokolu za COVID-19, svi pacijenti sa umerenom i teškom pneumonijom bili su hospitalizovani, dok je stopa prijema u bolnicu kod pacijenata sa blagom pneumonijom iznosila 54%.

Kako je očekivano, medijana dužine boravka (LOS) u bolnici postepeno je rasla sa ozbiljnošću bolesti, prosek ostanka pacijenta sa blagom upalom pluća bio je od 4 do 5 dana, sa umerenom upalom pluća do 10 dana, a sa teškom upalom pluća do 18 dana. Pacijenti sa teškom pneumonijom imali su značajno nižu saturaciju kiseonika (SpO₂) i primali su terapiju visokim protokom kiseonika. Jedan pacijent sa umerenom pneumonijom i jedna trećina pacijenata sa teškom pneumonijom zahtevali su intubaciju.

Teško oboleli pacijenti primali su antikoagulantnu terapiju, uključujući aspirin (100%), fraksiparin (82%) i kortikosteroide (97%). Osim antikoagulanata, neki pacijenti sa blagom i umerenom pneumonijom takođe su primali antivirusnu terapiju. Svi pacijenti su bili suplementirani vitaminima C i D.

Smrtnost pacijenata sa teškom upalom pluća bila je 44%, od ukupno 39 teških pacijenata njih 17 nije preživelo, dok kod umereno teške pneumonije zabeležen je jedan smrtni slučaj. Kod blagog oblika pneumonije nije registrovan ni jedan smrtni slučaj.

Tabela 2. Demografski, radiološki i laboratorijski parametri u tri ispitivane grupe pacijenata

Parametri	Blag oblik, n (28)	Srednje težak oblik, n (23)	Težak oblik, n (39)	P
Muški pol, n (%)	11 (39%)	12 (52%)	25 (64%)	0,132
Godine	43 (35-51)	58 (47-64)	61 (47-68)	0,001
Komorbiditeti				
CVD, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	17 (44%)	<0,001
DM, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (18%)	0,007
Tiroidna disfunkcija, n(%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (10%)	0,065
Karicnom, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)	0,131
Symptom i hospitalizacija				
Dijareja, n (%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (12%)	0,382
Kašalj, bol u grudima, n (%)	12 (43%)	14 (64%)	37 (95%)	<0,001
Hospitalizacija, n (%)	15 (54%)	22 (96%)	39 (100%)	<0,001
Dani u bolnici, LOS	4.5	10	18	<0,001
Smrtnost, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	17 (44%)	<0,001
Oksigena teerapija				
SpO2, %	97	96	87	<0,001
Količina O2, l/ min	0	3	30	<0,001
Intubacija, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	13 (36%)	<0,001
Terapija				
Fraksiparin, n (%)	13 (46%)	21 (91%)	32 (82%)	<0,001
Aspirin, n (%)	12 (43%)	4 (17%)	39 (100%)	<0,001
Favipiravir, n (%)	8 (29%)	4 (17%)	0 (0%)	0,003
Kortikosteroidi, n (%)	1 (4%)	4 (17%)	37 (95%)	<0,001

Kategorički podaci su predstavljeni kao apsolutne frekvencije (procenti) i analizirani su *Chi*-kvadrat

testom. Kontinuirani podaci su predstavljeni kaomedijana i interkvartilni raspon i upoređeni su *Kruskal-Walisovim* testom

4.2 Laboratorijski parametri kod pacijenta sa SARS-CoV-2 infekcijom

Tabela 3. prikazuje parametre standardnog lipidnog profila i oxLDL kod pacijenta sa različitom težinom bolesti. Evaluacija parametara lipidnog statusa pokazala je da su koncentracije HDL-C značajno smanjene kod pacijenata sa teškom bolešću u poređenju sa onima sa blagom pneumonijom. Dodatno, pacijenti sa teškim oblikom bolesti imali su najviše koncentracije oxLDL, dok su pacijenti sa srednje teškim oblikom imali više koncentracije u odnosu na pacijente sa blagim oblikom bolesti.

Tabela 3. Standardni lipidni profil i oxLDL u tri ispitivane grupe pacijenta

Parametri	Blag oblik, n (28)	Srednje težak oblik, n (23)	Težak oblik, n (38)	P
TC, mmol/L	4,2 ± 0,77	4,42 ± 0,81	4,07 ± 1,24	0,580
TG, mmol/L	1,53 (1,14-1,94)	1,64 (1,18-2,75)	1,70 (1,20-2,30)	0,585
HDL-C, mmol/L	1,14 ± 0,34	0,93 ± 0,28	0,90 ± 0,29 ^{a¥}	0,016
LDL-C, mmol/L	2,33 ± 0,78	2,56 ± 0,63	2,45 ± 0,90	0,739
oxLDL, ng/mL	205 (177-234)	240 (198-275) ^{a£}	519,8 (297-688) ^{ab£}	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, upoređeni ANOVA testom ili kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni *Kruskal-Walisovim* testom. (a) Statistički značajno u poređenju s grupom blage bolesti. (b) Statistički značajno u poređenju s grupom umerene bolesti. (¥) $p \leq 0,05$ smatrano je statistički značajnim (post hoc *Tukey HSD* test). (£) $p \leq 0,017$ smatrano je statistički značajnim (*Mann-Whitney U* test s *Bonferroni* korekcijom).

Analiza profila lipoproteinskih subklasa prikazana je u Tabeli 4. Pacijenti sa umerenom pneumonijom imali su veći udeo malih LDL III i HDL3b čestica u poređenju sa pacijentima sa blagom pneumonijom. Ostale subklase, nisu se značajno razlikovale u odnosu na težinu bolesti.

Tabela 4. Lipoproteinske subklase u tri ispitivane grupe

Parametri	Blag oblik, n (28)	Srednje težak oblik, n (23)	Težak oblik, n (38)	P
LDL I, %	22,1 ± 9,8	16,5 ± 7,5	20,6 ± 8,5	0,068
LDL II, %	30,6 ± 8,0	31,5 ± 8,1	30,3 ± 9,5	0,886
LDL III, %	21,2 ± 6,5	27,2 ± 8,7 ^{a¥}	25,0 ± 9,6	0,024
LDL IV, %	26,2 ± 7,1	24,3 ± 6,8	24,1 ± 10,9	0,624
sdLDL, %	47,3 ± 11,1	52,1 ± 12,7	49,1 ± 14,0	0,423
HDL 2b, %	56,5 ± 6,8	54,0 ± 7,0	55,0 ± 5,5	0,365
HDL 2a, %	23,1 ± 3,2	23,0 ± 2,4	25,0 ± 4,6	0,057
HDL 3a, %	11,8 ± 2,9	12,0 ± 2,6	11,0 ± 2,2	0,310
HDL 3b, %	4,8 ± 1,6	6,2 ± 2,2 ^{a¥}	4,8 ± 2,0	0,016
HDL 3c, %	3,9 ± 1,9	4,8 ± 2,6	3,6 ± 2,4	0,149
HDL 2, %	79,5 ± 4,6	77,1 ± 6,2	80,0 ± 5,5	0,109

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, upoređeni ANOVA testom ili kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni *Kruskal-Walisovim* testom. (a) Statistički značajno u poređenju s grupom blage bolesti. (b) Statistički značajno u poređenju s grupom umerene bolesti. (¥) $p \leq 0,05$ smatrano je statistički značajnim (post hoc *Tukey HSD* test). (£) $p \leq 0,017$ smatrano je statistički značajnim (*Mann-Whitney U* test s *Bonferroni* korekcijom).

U poređenju sa pacijentima sa blagom i umerenom pneumonijom, teško bolesni pacijenti imali su više koncentracije CRP-a, dok su pacijenti sa srednje teškom i blagom pneumonijom imali niže koncentracije IL-6 u odnosu na teško obolele pacijente (Tabela 5.).

Tabela 5. Inflamatorni parametri kod ispitanika sa različitom težinom bolesti

Parametri	Blag oblik, n (28)	Srednje težak oblik, n (23)	Težak oblik, n (38)	P
CRP, mg/L	2,65 (0,80-8,68)	8,60 (3,50-50,60) ^{a£}	58,1 (27,3-135,7) ^{ab£}	<0,001
IL-6, pg/mL	3,60 (2,72-5,78)	5,40 (3,30-13,70)	12,40 (6,80-37,60) ^{a£}	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija, upoređeni ANOVA testom ili kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni Kruskal-Volisovim testom. (a) Statistički značajno u poređenju s grupom blage bolesti. (b) Statistički značajno u poređenju s grupom umerene bolesti. $p \leq 0.05$ smatrano je statistički značajnim (post hoc Tukey HSD test). (£) $p \leq 0.017$ smatrano je statistički značajnim (Mann-Whitney U test s Bonferroni korekcijom).

U Tabeli 6. prikazani su parametri redoks statusa. Svi pacijenti sa teškim oblikom bolesti imali su značajno više koncentracije MDA i PAB, ali i niže plazmatske prooksidanse TOS i O⁻ i antioksidanse TAS, SOD i aktivnost PON1 u odnosu na pacijente sa blagim oblikom bolesti ali i onih sa umerenim oblikom bolesti, osim u slučaju PON1, PAB i SH-grupa. Dodatne razlike pronađene su između pacijenata sa srednje teškom i blagom pneumonijom za koncentraciju PAB.

Tabela 6. Parametri redoks statusa kod ispitanika sa različitom težinom bolesti

Parametri	Blag oblik, n (28)	Srednje težak oblik, n (23)	Težak oblik, n (38)	P
TAS, mmol/L	1030 (882-1140)	1084 (940-1137)	823 (563-1022) ^{ab£}	0,006
TOS mmol/L	30,3 (22,8-40,8)	28,9 (23,5-41,0)	12,80 (9,8-19,6) ^{ab£}	<0,001
SOD, U/L	146 (141-152)	144 (135-181)	103 (94-125) ^{ab£}	<0,001
PON1, U/L	342 (218-812)	277 (184-643)	181 (115-545) ^{a£}	0,036
O ₂ ⁻ , μ mol NBT/min/L	25,0 (19,0-32,0)	24,0 (18,5-36,0)	14,0 (1,3-21,0) ^{ab£}	0,001
PAB, U/L	82,4 (63,0-94,3)	97,2 (86,5-113,5) ^{a£}	104,8 (91,4-125,4) ^{a£}	<0,001
MDA, μ mol/L	0,411 (0,356-0,523)	0,497 (0,390-0,629)	1,26 (1,193-1,433) ^{ab£}	<0,001
SH-groups, mmol/L	0,352 (0,318-0,483)	0,320 (0,236-0,467)	0,258(0,212-0,326) ^{a£}	0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija, upoređeni ANOVA testom ili kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni Kruskal-Volisovim testom. (a) Statistički značajno u poređenju s grupom blage bolesti. (b) Statistički značajno u poređenju s grupom umerene bolesti. (¥) $p \leq 0.05$ smatrano je statistički značajnim (post hoc Tukey HSD test). (£) $p \leq 0.017$ smatrano je statistički značajnim (Mann-Whitney U test s Bonferroni korekcijom).

4.3 Promene ispitivanih parametara tokom vremena

Dalje su analizirane promene ispitivanih parametara nakon jedne nedelje. Rezultati su pokazali da su koncentracije TC, HDL-C i LDL-C više u drugoj tački u sve tri grupe (Tabela 7.). Nije dokazana interakcija težine bolesti i vremena praćenja pacijenta.

Tabela 7. Promene normalno distribuiranih lipidnih parametara tokom vremena

	Težina bolesti	Prva tačka	Druga tačka	P (prva vs druga tačka)	P (interakcija)
TC, mmol/L	Blaga	4,20±0,84	4,82±0,99	<0,001	0,325
	Umerena	4,41±1,24	5,15±0,98		
	Teška	4,13±1,05	4,42±1,27		
HDL-C, mmol/L	Blaga	1,14±0,34	1,30±0,45	0,004	0,174
	Umerena	0,95±0,28	1,08±0,31		
	Teška	0,92±0,30	0,94±0,35		
LDL-C, mmol/L	Blaga	2,33±0,78	2,78±0,92	0,014	0,304
	Umerena	2,64±0,60	3,08±0,81		
	Teška	2,47±0,90	2,56±1,08		

Podaci su prikazani kao aritmetička srednja vrednost ± standardna devijacija, poređenje je izvršeno dvo-faktorskom ANOVA sa ponavljanjem

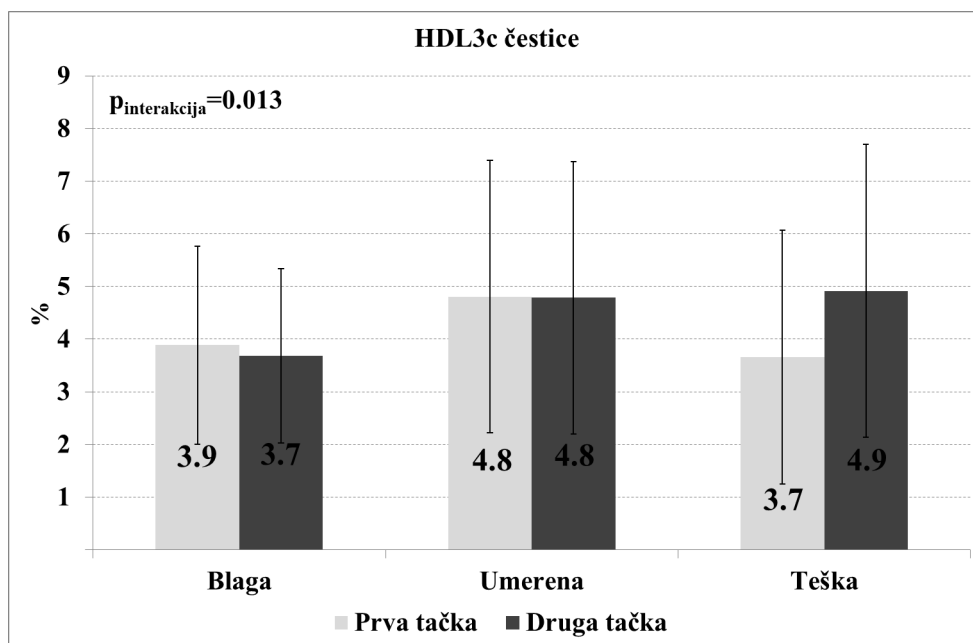
U Tabeli 8. su prikazane promene proporcija LDL i HDL subklasa, kao i sdLDLa kroz vreme, pri čemu je zabeleženo smanjenje proporcije HDL2 podklasa u svim grupama. Značajna interakcija između težine bolesti i vremena pokazana je za relativnu proporciju HDL 3c i HDL 2a podklasa, kao i proporciju sdLDL čestica.

Tabela 8. Promene normalno distribuiranih lipidnih parametara tokom vremena

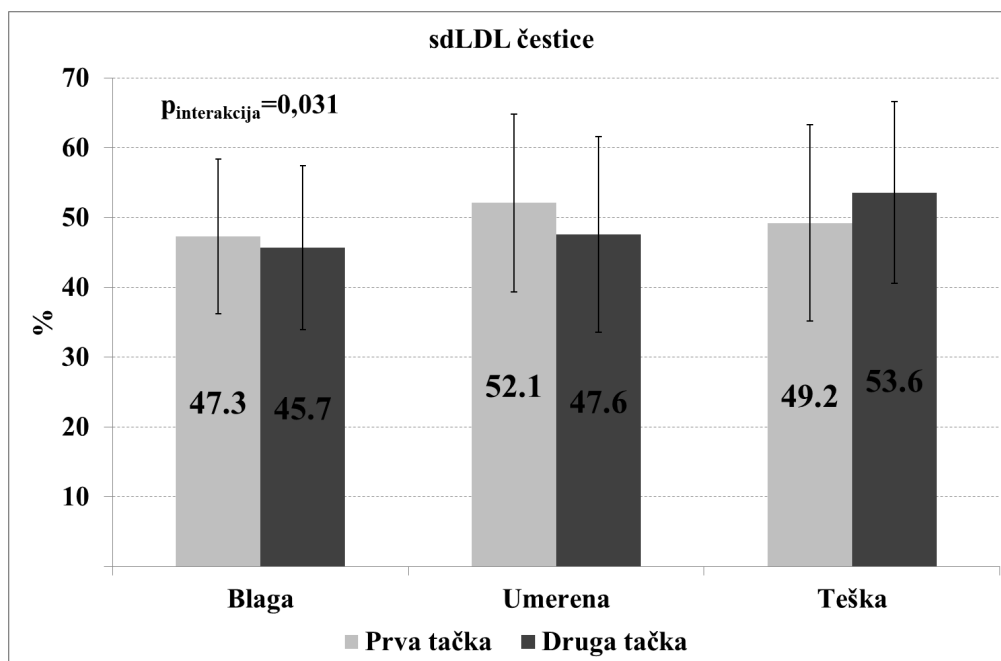
	Težina bolesti	Prva tačka	Druga tačka	P (prva vs druga tačka)	P (interakcija)
LDL I, %	Blaga	22,1±9,8	22,6±8,9	0,173	0,144
	Umerena	16,4±7,5	20,1±10,3		
	Teška	20,9±8,6	20,3±8,2		
LDL II, %	Blaga	30,5±7,9	31,6±7,2	0,593	0,117
	Umerena	31,4±8,1	32,3±9,7		
	Teška	29,9±9,4	26,1±6,9		
LDL III, %	Blaga	21,1±6,5	20,5±6,1	0,591	0,126
	Umerena	27,8±8,6	24,8±10,8		
	Teška	24,7±9,4	26,7±10,9		
LDL IV, %	Blaga	26,1±7,1	25,1±7,6	0,962	0,332
	Umerena	24,2±6,8	22,7±5,4		
	Teška	24,5±11,1	26,8±11,1		
sdLDL, %	Blaga	47,3±11,1	45,7±11,8	0,673	0,031
	Umerena	52,1±12,7	47,6±13,9		
	Teška	49,2±14,0	53,8±13,5		
HDL 2b, %	Blaga	56,5±6,8	55,3±8,2	0,069	0,585
	Umerena	54,0±7,0	51,5±9,3		
	Teška	55,0±5,5	54,4±6,1		
HDL 2a, %	Blaga	23,0±3,2	23,4±3,4	0,791	0,049
	Umerena	23,0±2,4	23,9±3,8		
	Teška	24,9±4,7	23,3±3,8		
HDL 3a, %	Blaga	11,7±2,9	12,1±3,2	0,071	0,424
	Umerena	11,9±2,6	13,9±7,0		
	Teška	11,0±2,2	11,6±2,8		
HDL 3b, %	Blaga	4,7±1,6	5,3±2,5	0,186	0,064
	Umerena	6,1±2,5	5,7±1,8		
	Teška	4,8±1,9	5,7±2,7		
HDL 3c, %	Blaga	3,8±1,9	3,6±1,6	0,139	0,013
	Umerena	4,8±2,6	4,7±2,6		
	Teška	3,6±2,4	4,9±2,8		
HDL 2, %	Blaga	79,5±4,7	78,7±6,1	0,028	0,705
	Umerena	77,0±6,2	75,4±9,3		
	Teška	79,9±5,4	77,8±6,3		

Podaci su prikazani kao aritmetička srednja vrednost ± standardna devijacija, poređenje je izvršeno dvo-faktorskom ANOVA sa ponavljanjem

Proporcije HDL3c subklase (Slika 7.) i sdLDL čestica (Slika 8.) smanjene su kod pacijenata sa blagom i umerenom pneumonijom, ali su povećane kod onih sa teškom bolešću (interakcija težine bolesti i trajanja bolesti, $p=0,013$ za HDL3c i $p=0,031$ za sdLDL, Tabela 8.).

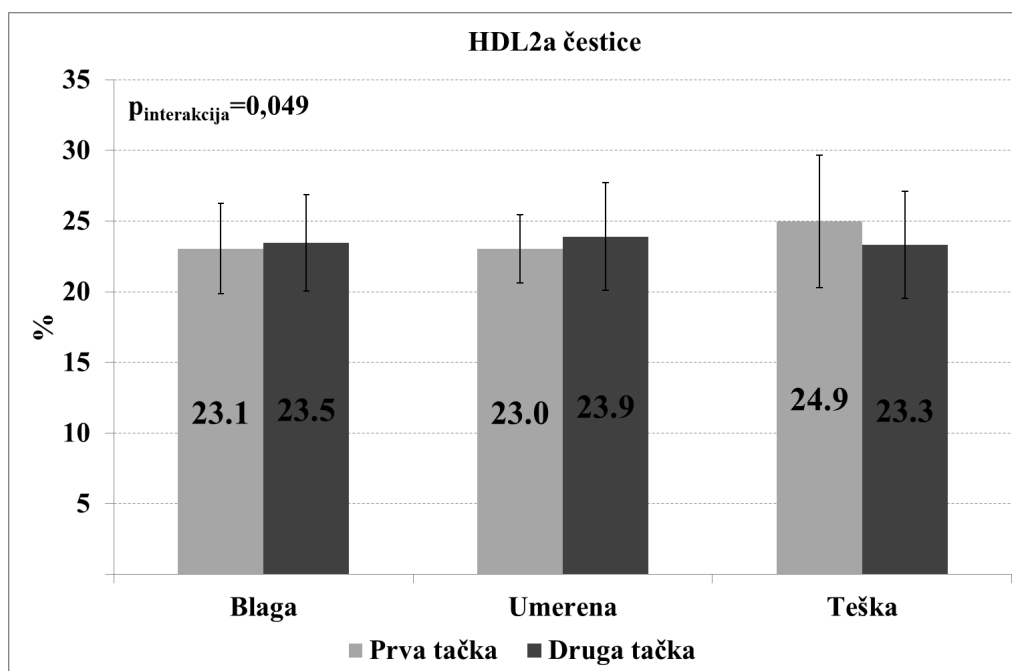


Slika 7. Promena proporcije HDL3 subklase nakon sedam dana praćenja kod sve tri grupe pacijenata



Slika 8. Promena proporcije sdLDL čestice nakon sedam dana praćenja kod sve tri grupe pacijenata

Nasuprot tome, proporcija HDL 2a čestica povećana je kod pacijenata sa blagom i umerenom bolešću i smanjena kod pacijenata sa teškom pneumonijom (Slika 9.).



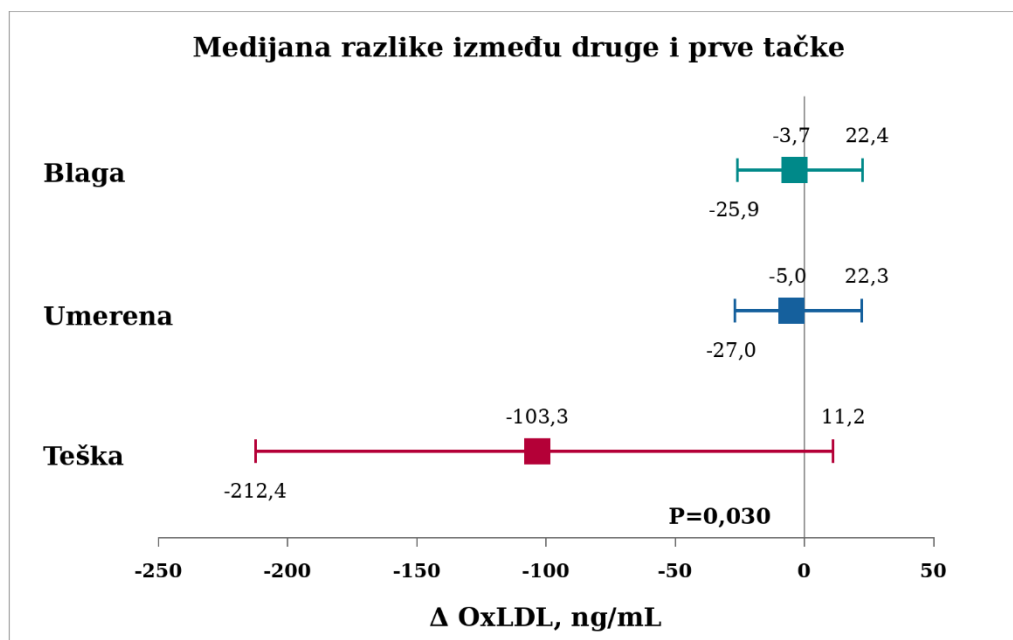
Slika 9. Promena proporcije HDL2a subklase nakon sedam dana praćenja kod sve tri grupe pacijenata

Dalje je posmatrana promena ispitivanih parametara čija raspodela nije bila normalna. Uočeno je značajno smanjenje koncentracije oxLDL kod pacijenata sa teškom pneumonijom (Tabela 9., Slika 10.). Kod ostalih pacijenata promene koncentracija nisu bile značajne kako za oxLDL tako i za TG.

Tabela 9. Promene u koncentracijama triglicerida i oxLDL između prve i druge tačke

	Težina bolesti	Medijana razlike	p (prva vs druga tačka)
Δ TG, mmol/L	Blaga	-0,09 (-0,72 - 0,20)	0,460
	Umerena	0,15 (-0,34 - 1,19)	0,311
	Teška	0,40 (-0,40 - 0,95)	0,070
Δ oxLDL, ng/mL	Blaga	-3,68 (-25,88 - 22,38)	0,939
	Umerena	-5,00 (-27,00 - 22,32)	0,794
	Teška	-103,26 (-212,41 - 11,18)	0,003

Podaci su prikazani kao medijana razlika (interkvartilno rastojanje), poređenje je izvršeno Wilcoxon signed-rank testom



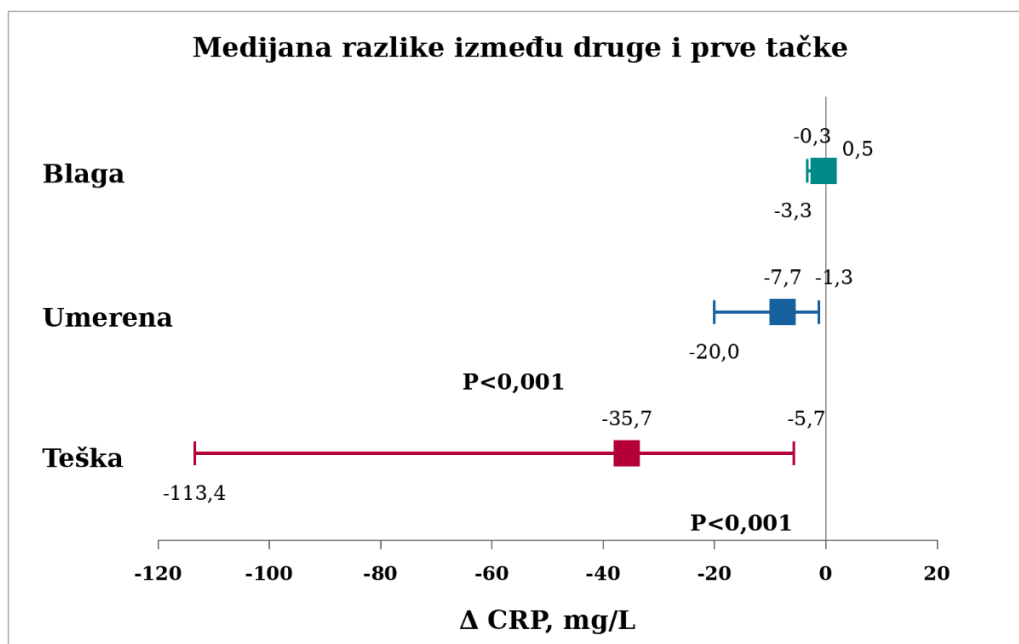
Slika 10. Promena koncentracije oxLDL između prve i druge tačke

Medijana razlike između dva vremenska trenutka pokazala je da su se koncentracije CRP-a (Slika 11.) značajno smanjile kod teško i umereno bolesnih pacijenata, dok su se koncentracije IL-6 značajno smanjile kod pacijenata sa blagom i umerenom pneumonijom (Tabela 10., Slika 12.).

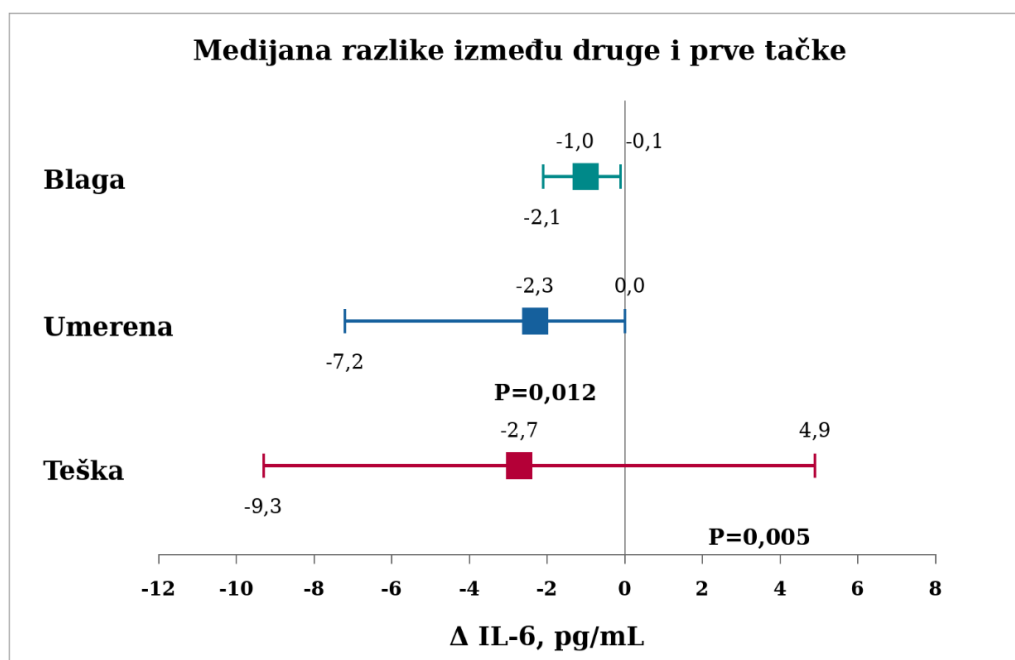
Tabela 10. Promene u koncentracijama inflamatornih parametara između prve i druge tačke

	Težina bolesti	Medijana razlike	p (prva vs druga tačka)
ΔCRP, mg/L	Blaga	-0,25 (-3,33 - 0,48)	0,141
	Umerena	-7,70 (-20,00 - -1,30)	<0,001
	Teška	-35,70 (-113,35 - -5,70)	<0,001
ΔIL-6, pg/mL	Blaga	-1,00 (-2,10 - -0,10)	0,012
	Umerena	-2,30 (-7,20 - 0,00)	0,005
	Teška	-2,70 (-9,30 - 4,85)	0,258

Podaci su prikazani kao medijana razlika (interkvartilno rastojanje), poređenje je izvršeno *Wilcoxon signed-rank* testom



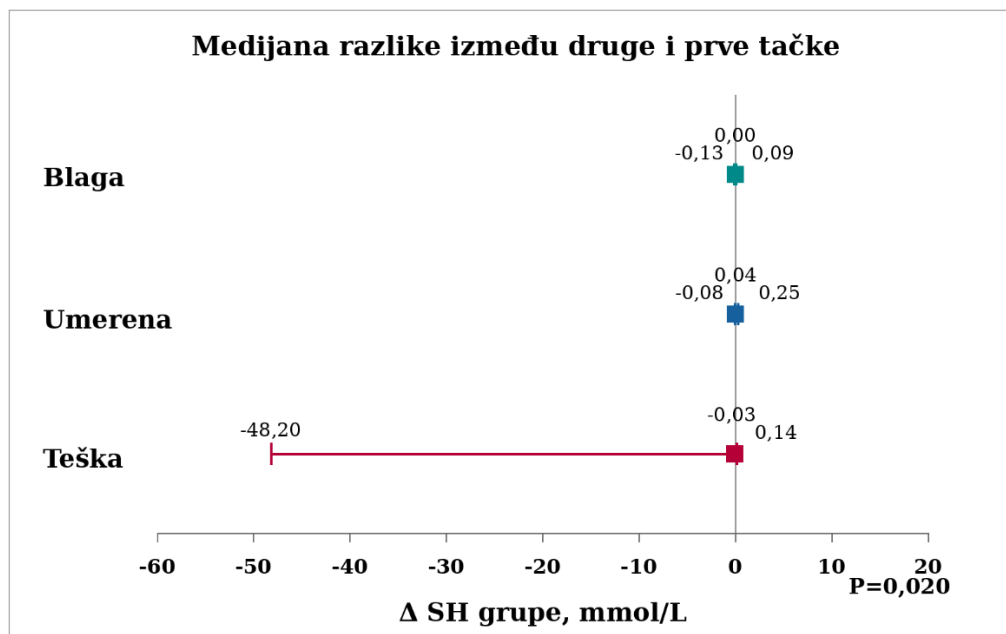
Slika 11. Promena koncentracije CRP između prve i druge tačke



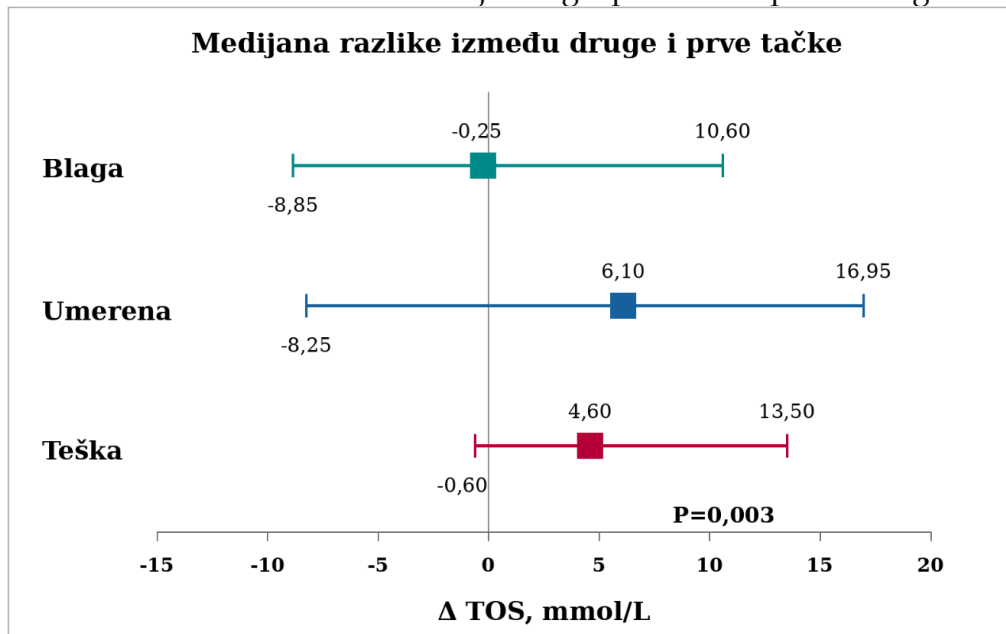
Slika 12. Promena koncentracije IL-6 između prve i druge tačke

Zabeleženo je značajno ali blago smanjenje ukupnih SH-grupa kod teško bolesnih pacijenata (Slika 13.) uz istovremeni porast TOS-a. (Slika 14.). Kod pacijenata sa blagom

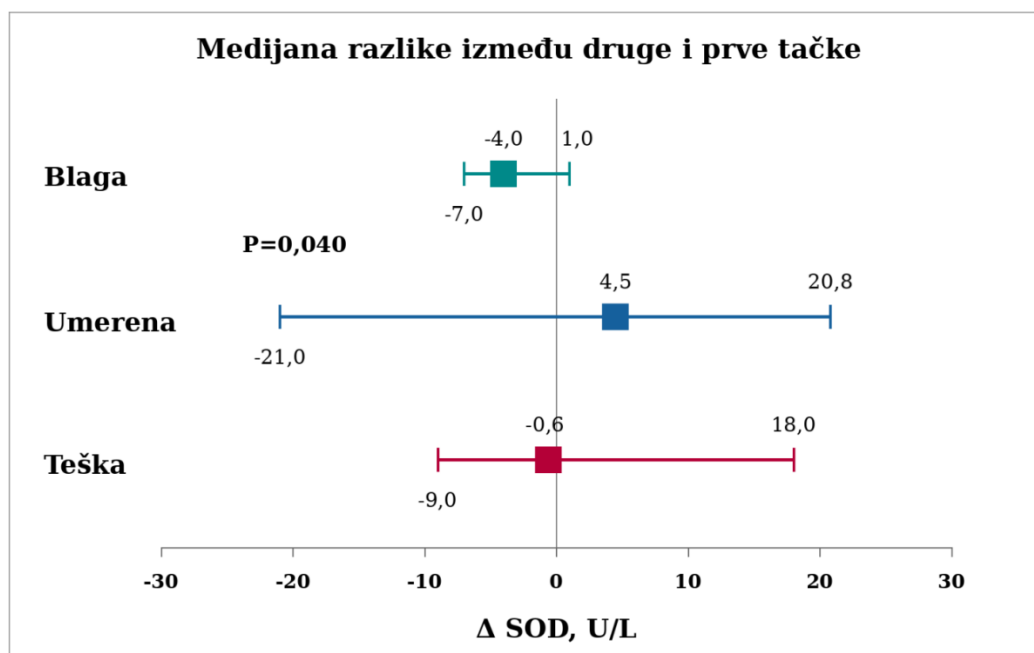
pneumonijom, samo je aktivnost SOD-a bila smanjena (Slika 15.), a MDA povećana tokom vremena (Slika 16.). PAB se značajno smanjio u sve tri ispitivane grupe (Slika 17.). Rezultati su prikazani i u Tabeli 11.



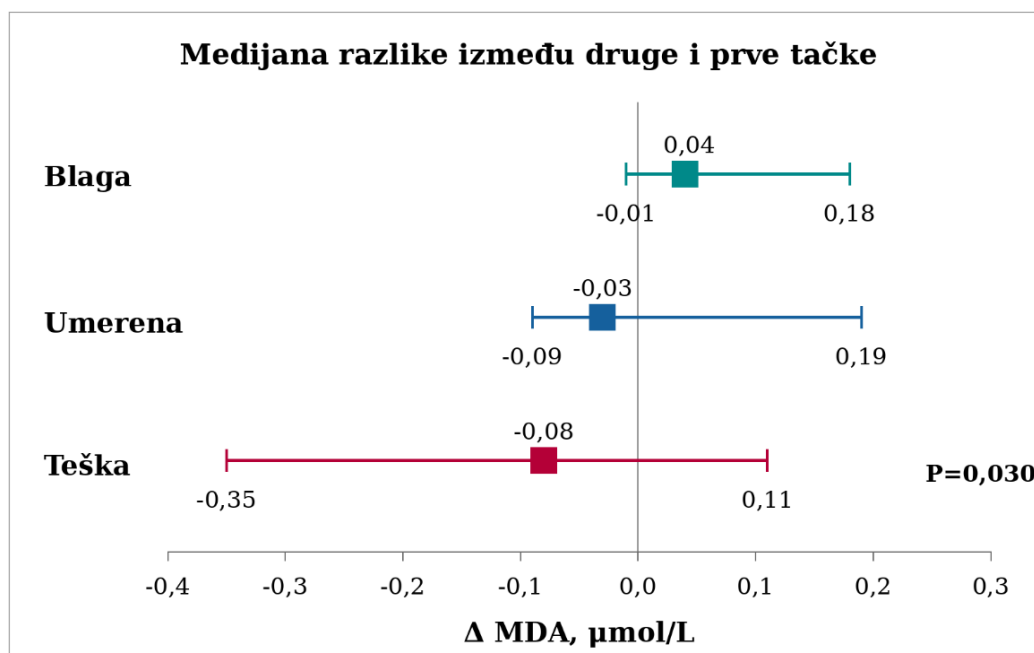
Slika 13. Promena koncentracije SH grupa između prve i druge tačke



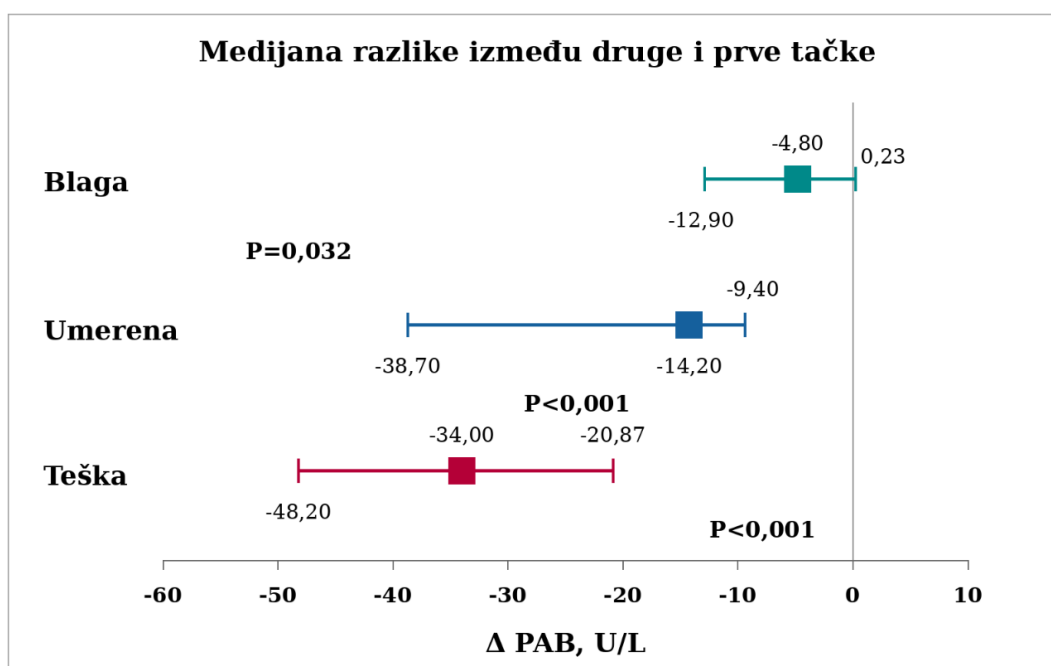
Slika 14. Promena koncentracije TOS između prve i druge tačke



Slika 15. Promena koncentracije SOD između prve i druge tačke



Slika 16. Promena koncentracije MDA između prve i druge tačke



Slika 17. Promena koncentracije PAB između prve i druge tačke

Tabela 11. Promene u redoks parametrima između prve i druge tačke

	Težina bolesti	Medijana razlike	p (prva vs druga tačka)
Δ TAS, mmol/L	Blaga	59,00 (-61,00 - 146,50)	0,187
	Umerena	22,00 (-179,5 - 152,00)	0,821
	Teška	-98,00 (-344,86 - 65,50)	0,073
Δ TOS, mmol/L	Blaga	-0,25 (-8,85 - 10,6)	0,786
	Umerena	6,10 (-8,25 - 16,95)	0,305
	Teška	4,60 (-0,60 - 13,50)	0,03
Δ SOD, IU/L	Blaga	-4,00 (-7,00 - 1,00)	0,040
	Umerena	4,50 (-21,0 - 20,75)	0,559
	Teška	6,00 (-9,0 - 18,00)	0,174
Δ PON1, U/L	Blaga	18,0 (-18,75 - 75,5)	0,253
	Umerena	52,00 (-11,30 - 128,00)	0,073
	Teška	6,40 (-63,90 - 79,68)	0,943
Δ O ₂ , μmol NBT/min/L	Blaga	2,00 (-5,50 - 12,50)	0,415
	Umerena	1,00 (-6,00 - 17,00)	0,235
	Teška	6,00 (-3,50 - 15,00)	0,106
Δ PAB, U/L	Blaga	-4,80 (-12,9 - 0,23)	0,032
	Umerena	-14,20 (-38,70 - -9,40)	<0,001
	Teška	-34,00 (-48,20 - -20,87)	<0,001

ΔMDA, μmol/L	Blaga	0,04 (-0,01-0,180)	0,030
	Umerena	-0,03 (-0,09-0,19)	0,831
	Teška	-0,08 (-0,35-0,11)	0,136
ΔSH-groups, mmol/L	Blaga	0,00 (-12,90 - 0,23)	0,799
	Umerena	0,04 (-0,08 - 0,24)	0,211
	Teška	0,05 (-0,03 - 0,14)	0,020

Podaci su prikazani kao medijana razlika (interkvartilno rastojanje), poređenje je izvršeno *Wilcoxon signed-rank* testom

4.4 Poređenje dobijenih rezultata kod preživelih i umrlih pacijenata

Tokom perioda praćenja, 18 pacijenata (20%) je preminulo. Sedamnaest preminulih pacijenata imalo je tešku formu bolesti, a jedan pacijent umerenu pneumoniju. Iako je udeo muškaraca u grupi preživelih osoba bio 50% (38/80) dok je u grupi umrlih 60% (10/18) nije dokazana značajna razlika, $p=0,833$. U tabeli 12. prikazani su klinički parametri kod preminulih i preživelih pacijenata. 90% umrlih pacijenata je bilo intubirano, a ni jedan nije preživeo. Takođe, dužina boravka u bolnici i stopa dopunskog kiseonika bile su veće, ali je SpO₂ bila niža kod preminulih pacijenata. 50% preminulih pacijenata je pre hospitalizacije imalo neki oblik KVB za razliku od preživelih gde je udeo KVB bio svga 13%.

Tabela 12. Klinički parametri kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Preminuli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
Godine	66 (47-74)	50 (40-61)	0,003*
Broj dana u bolnici	21,0 (17,0-23,2)	10,0 (6,75-15,0)	<0,001*
Intubacija, n (%)	14/2 (90%)	0/80 (0%)	<0,001
Količina O ₂ , L/min	42 (30-55)	3 (0-15)	0,003*
SpO ₂ , %	78 (66-86)	96 (94-97)	<0,001*
KVB, n (%)	9/9 (50%)	9/63 (13%)	<0,001

IM, n (%)	0/17 (0%)	3/69 (0%)	0,392
DM, n (%)	3/15 (20%)	4/68 (10%)	0,115
Kancer, n (%)	1/17 (10%)	2/70 (0%)	0,557

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i upoređeni pomoću Studentovog t-testa. *Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni pomoću Mann-Whitney U testa. Kategorijske varijable su upoređivane Chi-kvadrat testom. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim.

U Tabeli 13. prikazani su radiološki parametri, i uočeno je da su GGO promene na plućima najzastupljenije kod preživelih pacijenata dok su CP i CON najzastupljenije kod preminulih pacijenata.

Tabela 13. Radiološki parametri kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
GGO, n (%)	7/11 (39%)	64/8 (89%)	<0,001
CP, n (%)	16/2 (90%)	45/27 (60%)	0,032
CON, n (%)	12/6 (70%)	25/47 (21%)	0,014
Residual GGO, n (%)	0/18 (0%)	2/70 (0%)	0,475

Kategorijske varijable su upoređivane Chi-kvadrat testom. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim

Uočeno je su skoro svi umrli pacijenti bili na terapiji aspirinom ili kortikosteroidima i taj procenat je značajno i skoro duplo veći u odnosu na preživele pacijente (Tabela 14.).

Tabela 14. Terapija kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
Fraxiparine, n (%)	14/4 (80%)	52/20 (70%)	0,634

Aspirin (yes/no), n (%)	18/0 (100%)	37/35 (51%)	<0,001
Favipiravir (yes/no), n (%)	0/18 (0%)	12/60 (20%)	0,063
Corticosteroids (yes/no), n (%)	16/1 (94%)	26/46 (36%)	<0,001

Kategoričke varijable su upoređivane *Chi*-kvadrat testom. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim

Od lipidnih parametara zabeležene su značajno niže koncentracije oxLDL kod oporavljenih pacijenta (Tabela 15.).

Tabela 15. Lipidni parametri kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
TC, mmol/L	4,13 ± 0,97	4,19 ± 1,08	0,828
TG, mmol/L	1,75 (1,30-2,22)	1,62 (1,14-2,20)	0,649*
HDL-C, mmol/L	0,94 ± 0,30	0,98 ± 0,32	0,644
LDL-C, mmol/L	2,46 ± 0,82	2,42 ± 0,82	0,859
oxLDL, ng/mL	466,23 (366,31-714,17)	222,44 (196,36-293,75)	<0,001*

*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i upoređeni pomoću Studentovog t-testa. *Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni pomoću Mann-Whitney U testa. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim.*

U Tabeli 16. su prikazane relativne proporcije LDL i HDL subklasa kao i sdLDLa. Nije zabeležena značajna razlika ni u jednom ispitivanom parametru između dve grupe.

Tabela 16. Relativne proporcije LDL i HDL subklasa kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
LDL I, %	19,5 ± 8,8	20,1 ± 8,9	0,816

LDL II, %	31,1 ± 10,5	30,6 ± 8,1	0,823
LDL III, %	25,5 ± 10,0	24,3 ± 8,5	0,613
LDL IV, %	23,8 ± 12,2	25,0 ± 7,9	0,628
sdLDL, %	49,3 ± 15,6	49,3 ± 12,1	0,991
HDL 2b, %	53,9 ± 5,6	55,5 ± 6,4	0,340
HDL 2a, %	24,3 ± 5,1	23,7 ± 3,4	0,568
HDL 3a, %	11,2 ± 2,1	11,5 ± 2,6	0,668
HDL 3b, %	5,3 ± 1,8	5,1 ± 2,0	0,617
HDL 3c, %	4,6 ± 2,8	3,8 ± 2,1	0,238
HDL 2, %	78,2 ± 5,5	79,3 ± 5,5	0,486

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i upoređeni pomoću Studentovog t-testa. *Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni pomoću *Mann-Whitney U* testa. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim.

Očekivano, pacijenti sa fatalnim ishodom imali su i do nekoliko puta više koncentracije inflamatornih parametara, CRP i IL-6, u odnosu na preživjele pacijente (Tabela 17.).

Tabela 17. Inflamatorni parametri kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
CRP, mg/L	71,30 (40,65-185,12)	9,75 (2,35-52,32)	<0,001*
IL-6, pg/mL	22,70 (12,12-126,50)	5,15 (3,12-10,22)	<0,001*

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i upoređeni pomoću Studentovog t-testa. *Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni pomoću *Mann-Whitney U* testa. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim.

U Tabeli 18. su prikazane vrednosti parametara redoks statusa kod oporavljenih i umrlih pacijenta. Razlika je značajna za antikosidanse TAS i SOD i oksidanse TOS i PAB. Bez obzira da li se radi o oksidansima ili antioksidansima vrednosti su niže kod preminulih pacijenta (osim MDA).

Tabela 18. Parametri redox statusa kod preživelih i umrlih pacijenta

Parametri	Premинуli pacijenti N=18	Preživeli pacijenti N=80	p
TAS, mmol/L	753 (334-931)	1025 (872-1137)	0,002*
TOS, mmol/L	12,55 (9,78-15,58)	24,65 (20,72-34,50)	<0,001*
SOD, IU/L	101,00 (94,00-135,50)	140,00 (111,00-148,00)	0,001*
PON1, U/L	418,56 (153,60-887,04)	269,54 (159,68-632,70)	0,374*
O ₂ , μmol NBT/min/L	17,50 (5,25-35,75)	21,00 (15,25-32,00)	0,415*
PAB, U/L	67,78 (58,94-87,12)	75,73 (66,02-88,72)	0,004*
MDA, μmol/L	1,245 (1,170-1,545)	0,512 (0,402-1,200)	<0,001*
SH-groups, mmol/L	0,286 (0,230-0,330)	0,320 (0,239-0,440)	0,188*

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i upoređeni pomoću Studentovog t-testa. *Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i upoređeni pomoću Mann-Whitney U testa. $p < 0,050$ se smatra statistički značajnim

Cox regresiona analiza korišćena je za analizu asocijacije između ispitivanih koncentracija laboratorijskih parametara u prvoj tački i rizika od fatalnog ishoda. Rezultati su pokazali da je asocijacija između viših koncentracija oxLDL-a i povećane smrtnosti (hazardni odnos po 1ng/mL, 1.002; 95% CI, 1.000 do 1.005) bila granično značajna ($p = 0,05$).

Dodatno je posmatrana asocijacija ispitivanih parametara u trećoj tački (nakon 14 dana) sa letalnim ishodom, a rezultati su prikazani u Tabeli 19. Pokazana je veza viših koncentracija oxLDL i TG kao i nižih vrednosti TC i LDL-C sa većim rizikom za letalne ishode, ukoliko su ti parametri izmereni nakon faze progresije (treća tačka).

Tabela 19. Asocijacija demografskih i lipidnih parametara određenih u trećoj tački sa preživljavanjem

Prediktor	HR	95% IP	p
Starost	1,012	0,973–1,052	0,552
TC, mmol/L	0,576	0,362–0,915	0,020
TG, mmol/L	3,405	1,412–8,211	0,006
HDL-C, mmol/L	0,832	0,213–3,249	0,792
LDL-C, mmol/L	0,481	0,266–0,870	0,015
oxLDL, ng/mL	1,003	1,001–1,006	0,012

Cox regresiona analiza, IP – interval pouzdanosti

Veza inflamatornih parametara izmerenih u trećoj tački i rizika za letalne ishode prikazana je u Tabeli 20. Ni jedan od ispitivanih parametara nije imao prediktivnu ulogu za letalne ishode.

Tabela 20. Asocijacija inflamatornih parametara određenih u trećoj tački sa preživljavanjem

Prediktor	HR	95% IP	p
CRP, mg/L	1,007	0,996–1,017	0,208
IL-6, pg/mL	1,000	0,996–1,005	0,872

Cox regresiona analiza, IP – interval pouzdanosti

Od parametara redox statusa, samo je superoksidni anjon u vezi sa letalnim ishodom, povišene vrednosti povećavaju rizik za letalne ishode (Tabela 21.).

Tabela 21. Asocijacija redoks parametara određenih u trećoj tački sa preživljavanjem

Prediktor	HR	95% IP	p
TAS, mmol/L	1,000	0,999–1,002	0,870
TOS, mmol/L	1,010	0,956–1,068	0,717
SOD, IU/L	0,994	0,981–1,007	0,356
PON1, U/L	1,001	0,999–1,002	0,480
O ₂ , µmol NBT/min/L	1,034	1,010–1,058	0,005
PAB, U/L	1,002	0,973–1,033	0,880
MDA, µmol/L	0,403	0,011–14,773	0,621

Prediktor	HR	95% IP	p
SH-groups, mmol/L	4,907	0,121-199,203	0,400

Cox regresiona analiza, IP – interval pouzdanosti

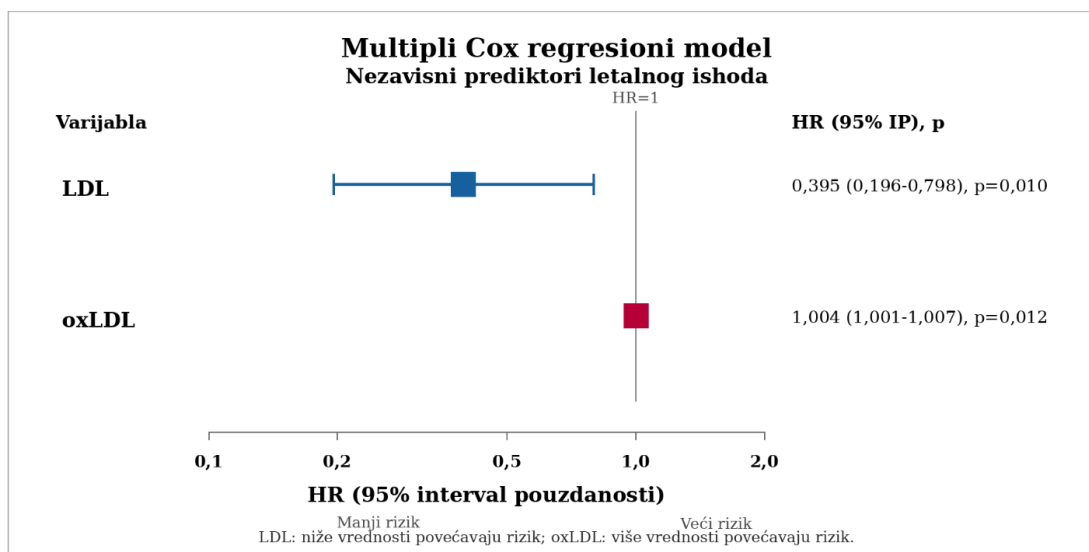
LDL i HDL subklase određene u trećoj tački nisu značajni prediktori letalnih ishoda kod ispitivanih pacijenta (Tabela 22.).

Tabela 22. Asocijacija HDL i LDL subklasa određenih u trećoj tački sa preživljavanjem

Prediktor	HR	95% IP	p
LDL I, %	0,997	0,928-1,070	0,928
LDL II, %	0,951	0,895-1,010	0,105
LDL III, %	1,024	0,978-1,072	0,313
LDL IV, %	1,015	0,969-1,064	0,527
sdLDL, %	1,021	0,985-1,058	0,251
HDL 2b, %	1,014	0,949-1,084	0,674
HDL 2a, %	1,014	0,878-1,172	0,848
HDL 3a, %	0,835	0,679-1,026	0,087
HDL 3b, %	1,005	0,790-1,279	0,965
HDL 3c, %	1,199	0,976-1,474	0,084
HDL 2, %	1,014	0,949-1,084	0,674

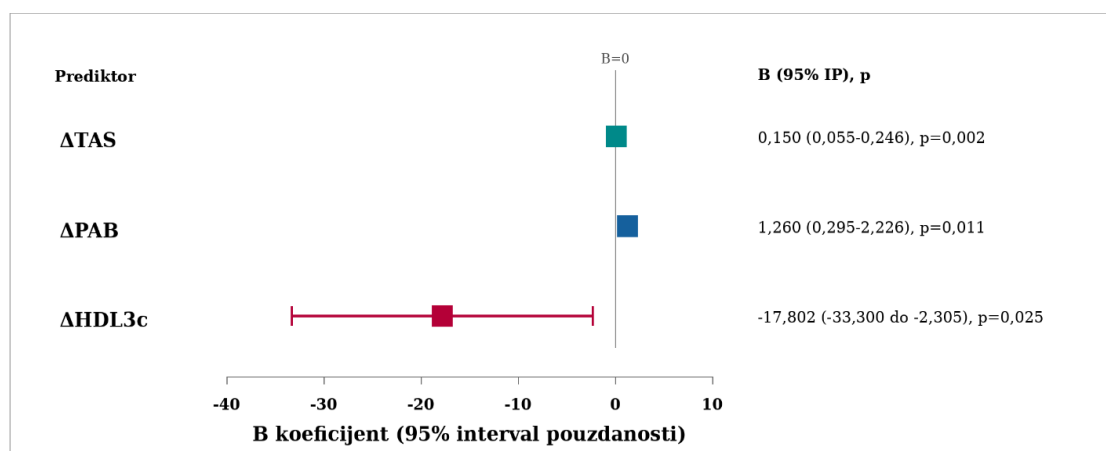
Cox regresiona analiza, IP – interval pouzdanosti

Na osnovu pojedinačnih Cox regresionih analiza, kao značajni prediktori letalnog ishoda izdvojili su se TC, TG, LDL-C, oxLDL i superoksidni anjon izmereni u trećoj tački. Ovi parametri su zatim uključeni u multivarijantni Cox regresioni model, pri čemu je modelovanje sprovedeno metodom *backward* selekcije, sa ciljem identifikacije nezavisnih prediktora letalnog ishoda. U multivarijantnom Cox regresionom modelu, nakon *backward* selekcije, kao jedini nezavisni prediktori letalnog ishoda izdvojili su se LDL-C i oxLDL. Niže vrednosti LDL-C bile su povezane sa većim rizikom od letalnog ishoda. HR za LDL-C iznosio je 0,395, uz 95% IP od 0,196 do 0,798 i p=0,010. Porast LDL-C za jednu jedinicu povezan je sa smanjenjem rizika od letalnog ishoda, odnosno niže vrednosti LDL-C su nepovoljan prognostički pokazatelj smrtnosti. Sa druge strane, više vrednosti oxLDL povezane su sa većim rizikom od letalnog ishoda. HR za oxLDL iznosio je 1,004, uz 95% IP od 1,001 do 1,007 i p=0,012, što ukazuje da se sa porastom oxLDL povećava rizik od letalnog ishoda (Slika 18.).



Slika 18. HR za letalne ishode za LDL-C i oxLDL

Uzimajući u obzir da je samo oxLDL izmeren u prvoj tački predviđao fatalni ishod, ali se pokazao i kao značajan prediktor u trećoj tački, ispitivano je da li su promene u laboratorijskim parametrima između dva vremenska trenutka povezane sa promenama u koncentraciji oxLDL-a (Tabela 23.). Utvrđeno je da je porast koncentracije oxLDL-a između dve tačke praćen porastom koncentracija PAB-a i TAS-a i smanjenjem proporcije HDL3c subklasa (Slika 19.). Kako bismo ispitali nezavisne uticaje ispitivanih parametara na promenu u oxLDL-u istovremeno su u modelu analizirane promene sva tri parametra, TAS, PAB i HDL3c subklase. Jedini nezavisni predictor promene u oxLDL je TAS. Model je pokazao da povećanje od 1 jedinice u koncentraciji TAS-a dovodi do statistički značajnog povećanja koncentracije oxLDL-a nezavisno od drugih faktora.



Slika 19. Uticaj promene TAS, PAB i HDL3c na promenu u oxLDL, fiksni regresioni model

Table 23. Zavisnost u promeni oxLDLa od promena lipidnih, inflamatornih parametara i parametara redoks statusa između dve vremenske tačke

Prediktor	Δ oxLDL	
	Univariate model β (95% IP)	Multivariate model β (95% IP)
Δ TAS, mmol/L	0,150 (0,055-0,246) p=0,002	0,130 (0,032-0,228) p=0,010
Δ PAB, U/L	1,260 (0,295-2,226) p=0,011	1,970 (-0,012-1,883) p=0,053
Δ HDL 3c, %	-17,700 (-2,305-3,300) p=0,025	-5,956 (-20,644-8,731) p=0,421

IP interval pouzdanosti, Δ promene između prve i druge tačke

4.5 Veza ispitivanih parametara i radioloških nalaza

U Tabeli 24. prikazane su koncentracije lipida i lipoproteina kod pacijenta sa različitim nalazima CT skenera. Grupe su homogene u odnosu na pol, ali ne i u odnosu na starost. Pacijenti sa CT nalazom CP su bili stariji u odnosu na pacijente sa druga dva tipa CT nalaza. Zabeležena je razlika u koncentracijama TG, HDL-C i oxLDL. Koncentracije TG i oxLDL su bile niže, a HDL-C više kod pacijenta sa CT nalazom GGO u odnosu na one sa nalazom CP.

Tabela 24. Demografske karakteristike i lipidni parametri kod pacijenata sa različitim nalazima CT skenera

Parametri	CP n (35)	CON n (12)	GGO n (43)	P
Muški pol, n (%)	16 (46%)	7 (58%)	25 (58%)	0,513
Godine	61 (46-67)	44 (35-47) ^a	52 (40-61) ^a	0,004
TC, mmol/L	3,8 (3,3-4,7)	4,55 (3,55-5,21)	4,10 (3,52-4,90)	0,268
TG, mmol/L	1,7 (1,2-2,2)	1,28 (0,94-2,65)	1,10 (0,88-1,60) ^a	0,008
HDL-C, mmol/L	0,87 (0,68-1,11)	0,90 (0,68-1,31)	1,01 (0,91-1,34) ^a	0,034
LDL-C, mmol/L	2,30 (1,70-3,00)	2,80 (2,00-3,27)	2,37 (1,68-3,08)	0,662
oxLDL, ng/ML	393 (237-589)	311 (205-536)	237 (201-285) ^a	0,003

Kategorički podaci predstavljani su kao apsolutne frekvencije (procenti) i analizirani su *Chi*-kvadrat

testom. Kontinuirani podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon i upoređeni su *Kruskal-Walisovim* testom. (a) Statistički značajna razlika u poređenju sa grupom CP. $p \leq 0.017$ statistički značajna razlika (*Mann-Whitney U* test sa *Bonferronijevom* korekcijom)

Od inflamatornih parametara, CRP se razlikovao između pacijenata sa različitim CT nalazom. Zabeležene su najviše vrednosti u grupi kod kojih preovladava CP nalaz, dok su najniže u grupi sa nalazom mlečno staklo. Razlika između navedene dve grupe je bila statistički značajna (Tabela 25.).

Tabela 25. Redoks parametri kod pacijenata sa različitim nalazima CT skenera

Parametri	CP n (35)	CON n (12)	GGO n (43)	P
CRP, mg/L	58,4 (24,2-131)	14,0 (6,92-75,3)	5,80 (2,40-26,0) ^a	<0,001
IL-6, pg/mL	12,4 (3,65-43,7)	7,15 (3,38-9,38)	5,20 (3,40-10,2)	0,056

Kontinuirani podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon i upoređeni su *Kruskal-Walisovim* testom. (a) Statistički značajna razlika u poređenju sa grupom CP. $p \leq 0.017$ statistički značajna razlika (*Mann-Whitney U* test sa *Bonferronijevom* korekcijom)

U Tabeli 26. prikazane su koncentracije redoks parametara kod pacijenta sa različitim nalazima CT skenera. Zabeležena je razlika u koncentracijama TOS koje su bile kod pacijenta sa CT nalazom Mlečno staklo u odnosu na one sa nalazom CP. Dodatno, koncentracije TOS kod pacijenta sa CT nalazom konsolidacija su bile više u odnosu na pacijente sa CP nalazom.

Tabela 26. Redoks parametri kod pacijenata sa različitim nalazima CT skenera

Parametri	CP n (35)	CON n (12)	GGO n (43)	P
TAS, mmol/L	894 (658-1075)	993 (663-1088)	1022 (825-1083)	0,237
TOS mmol/L	13,3 (9,8-21,9)	23,0 (13,3-27,5) ^a	30,4 (24,2-40,2) ^{ab}	<0,001
PAB, U/L	108,0 (91-126)	93 (85-115)	100 (84-110)	0,264

Kontinuirani podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon i upoređeni su *Kruskal-Walisovim* testom. (a) Statistički značajna razlika u poređenju sa grupom CP. (b) Statistički značajna razlika u poređenju sa grupom konsolidacije. $p \leq 0.017$ statistički značajna razlika (*Mann-Whitney U* test sa *Bonferronijevom* korekcijom)

U Tabeli 27. prikazani su rezultati za prvi CT nalaz i rendgen nalaz kod 34 pacijenta kod kojih je bolest progradirala pa ponavljanje CT snimanja nije bilo moguće. Svi pacijenti koji su na prijemu imali nalaze CON (progresivna faza) i CP (faza pika) na rendgen nakon progresije bolesti su imali nalaz bilateralna intersticijalna pneumonija. S druge strane kod 22,7% pacijenata koji su na prijemu imali CT nalaz GGO (inicijalna faza), na rendgen snimku se uočila masivna bilateralna pneumonija. Ostali pacijenti iz te grupe su imali nalaz bilateralna intersticijalna pneumonija.

Tabela 27. Rezultati CT i rendgen nalaza kod pacijenata sa progresijom bolesti

CT nalaz	RT nalaz	
	Bilateralna intersticijalna pneumonija	Masivna bilateralna pneumonija
GGO	17 (77.3%)	5 (22.7%)
CON	7 (100%)	0 (0%)
CP	5 (100%)	0 (0%)

Kategorički podaci predstavljeni su kao apsolutne frekvencije (procenti) i analizirani su *Chi*-kvadrat testom.

Dodatno je posmatrana razlika u ispitivanim parametrima u zavisnosti od toga da li su pacijenti razvili masivnu bilijarnu pneumoniju ili bilateralnu intersticijalnu pneumoniju detektovanu na osnovu rendgen nalaza. Pacijenti sa masivnom bilijarnom pneumonijom imali su niže koncentracije TC, LDL-C i PAB u odnosu na pacijente sa bilijarnom intersticijalnom pneumonijom (Tabela 28.).

Tabela 28. Ispitivani parametri kod pacijenta sa bilateralnom intersticijalnom i masivnom bilateralnom pneumonijom detektovanom na osnovu rendgen nalaza

	Rendgen nalaz		p
	Bilateralna intersticijalna pneumonija	Masivna bilateralna pneumonija	
TC, mmol/L	4,20 (3,50-4,90)	3,20 (2,80-3,80)	0,038
LDL-C, mmol/L	2,80 (2,00-3,00)	1,60 (1,40-1,60)	0,027
PAB, U/L	111 (93,5-133,3)	91 (76,2-102,5)	0,029

Kontinuirani podaci su predstavljeni kao medijana i interkvartilni raspon i upoređeni su *Mann-Whitney* U testom

5. DISKUSIJA

Pojava virusa SARS-CoV-2 brzo je dovela do globalne pandemije sa značajnim zdravstvenim posledicama za stanovništvo (105). Istraživanje Marinkovića i saradnika pokazala je da je u Srbiji smrtnost bila 8,9%, i kao takav je bio na trećem mestu uzroka mortaliteta, odmah posle tumora i kardiovaskularnih bolesti, što spada u izrazito visok stepen smrtnosti (106).

Pet dana je srednji period inkubacije COVID-19 infekcije na osnovu dosadašnjih podataka (19), a pacijenti su hospitalizovani u proseku između drugog i osmog dana od početka simptoma ove bolesti (20). Na osnovu toga, naši ispitanici su uključeni u studiju najčešće u toku petog dana bolesti, i praćeni su u intervalima od sedam dana. Studije su pokazale da pacijenti prolaze kroz četiri faze bolesti. Prva faza traje od početka simptoma najčešće do četvrtog dana i zove se inicijalna faza. Nakon inicijalne faze ide progresivna faza, i ona traje najčešće od petog do osmog dana. Posle progresivne faze ulazimo u fazu "pika" od devetog do trinaestog dana. Nakon faze pike ide završna četvrta faza koja se zove faza rezolucije i ona se javlja dve nedelje nakon pojave simptoma (89,94). Praćenjem pacijenata kroz sedmodnevne intervale, pokušali smo da obradimo promene i u krvnim analizama kao i na kompjuterizovanoj tomografiji koje nastaju u COVID-19 pneumoniji tokom ovih faza.

Pacijenti sa COVID-19 mogu imati raznoliku kliničku sliku značajno, mogu biti asimptomatski ili sa blagim simptomima, ali i izuzetno teški sa raznim komplikacijama. Simptomi su nespecifični i pojavljuju se s različitom učestalošću. U našoj studiji, najzastupljeniji simptomi među pacijentima bili su povišena temperatura, zamaranje, kašalj, glavobolja, dok su digestivne tegobe kao što su dijareja, mučnina, povraćanje i bolovi u trbuhu bili prisutne kod manjih grupa pacijenata. Analiza meta-studija pokazuje da pojava i učestalost kliničkih simptoma odgovara onima koje smo registrovali kod naših pacijenata. U velikoj meta-studiji Lija i saradnika, distribucija simptoma pratila je sličan obrazac (107), kao i kod autorke *Siordia* sa saradnicima (108).

U velikom broju studija koje su pratile preživljavanje pacijenata videla se visoka značajnost promena u vrednostima apsolutnog broja leukocita, limfocita i monocita kod hospitalizovanih pacijenata tokom sedmodnevnih vremenskih preseka. Studija *Wanga* i saradnici dokazano je da za vreme hospitalizacije pacijenti koji su preminuli imali izraženiju limfopeniju u odnosu na one koji su preživeli (21).

Kod pacijenta koji su bili hospitalizovani i čije se stanje poboljšalo viđen je pad broja limfocita nakon sedam dana od prvog praćenja, a zatim se njihov broj postepeno vraćao u normalu (46). Na osnovu ovih informacija, prognostički faktor za ishod COVID-19 bolesti mogla bi biti serijska procena dinamike broja limfocita. *Tan* i saradnici predložili su model zasnovan na merenju broja limfocita u dva vremenska intervala od desetog do dvanestog dana i od sedamnestog do devetnestog dana. Veću verovatnoću lošijeg ishoda koji mogu imati smrtni ishod imaju pacijenti koji u periodu od desetog do dvanaestog dana od početka bolesti imaju manje od 20% limfocita u odnosu na normalne vrednosti, kao i u period od sedamnaestog dana do devetnaestog dana imaju manje od 5% limfocita u odnosu na normalne vrednosti (109).

Važno je napomenuti da je u našem istraživanju, praćena dinamika promena ispitivanih parametara u dve vremenske tačke, prva tačka je odgovarala progresivnoj fazi, dok je druga bila nakon sedam dana, ali i u odnosu na preživljavanje, te su u fokusu bili lipidni parametri, parametri redox i inflamatornog statusa a ne parametri krvne loze. Primećena je značajna promena u koncentracijama reaktanata akutne faze, odnosno statistički značajni rezultati su evidentirani tokom sedmodnevnog praćenja. Na početku, prilikom prijema, koncentracije IL-6 i CRPa bile su značajno povišene kod svih pacijenata, i kod pacijenata sa blagim simptomima, ali i kod pacijenata u izrazito teškom stanju. Tokom sedmog dana praćenja, kod pacijenata sa blažim simptomima došlo je do smanjenja koncentracije IL-6 dok su promene u koncentraciji CRP bile beznačajne. Sa druge strane kod pacijenata sa teškom pneumonijom uočeno je značajno sniženje koncentracije CRPa. Kod umereno blage težine bolesti oba parametra su značajno snižena.

Studija *Comes-a* i saradnika pokazala je da nekomplikovani pacijenti sa blagim simptomima imali skoro tri puta niže koncentracije IL-6 u serumu, a kod pacijenata sa povišenim IL-6 viđeni su negativni klinički ishodi, izrazito teška klinička stanja kao što je prijem u jedinice intenzivne nege, obostrana masivna pneumonija, razvoj ARDS-a i ne beznačajan broj smrtnih slučajeva (110).

Vrednosti IL-6 i CRP, kao i njihove promene tokom bolesti za vreme hospitalizacije analizirali su *Herold* i saradnici. *Herold* i saradnici su utvrdili da su maksimalne koncentracije IL-6 i CRP pre intubacije imale najjaču povezanost sa potrebom za invazivnom mehaničkom ventilacijom. Takođe su izračunate optimalne granične vrednosti (IL-6>80 pg/ml i CRP>97 mg/l) koje su dobro korelirane sa rizikom od respiratorne insuficijencije (111). Poznato je da IL-6 stimuliše ekspresiju gena i oslobađanje CRP. Njihova funkcionalna povezanost u kontekstu COVID-19 prikazana je kroz različita istraživanja, uključujući upotrebu

inhibitora IL-6, nakon čije primene su koncentracije CRP brzo smanjivale i dolazile u normalni opseg. Nivo IL-6 može ranije ukazati na potrebu za invazivnom ventilacionom terapijom u odnosu na nivo CRP-a (112).

Moguće je da su povišene koncentracije IL-6 i CRP u serumu uzrokovane citokinima, i da reflektuju hiperinflamatorno stanje. U obdukcionim nalazima preminulih pacijenata sa COVID-19 infekcijom vidi se prisustvo velike količine inflamatornih citokina u ćelijama koje eksprimiraju ACE2. Analizirajući bronhoalveolarnu tečnost kod obdukovanih pacijenata viđene su veće koncentracije različitih citokina, uključujući IL-6, u poređenju sa njihovim koncentracijama u plazmi. Ovakav nalaz sugerise veću koncentraciju inflamatornih citokina u plućnom parenhimu zahvaćenom inflamacijom. Uzimajući sve ovo u sagledavanje, podaci sugerisu da bi povišene koncentracije IL-6 u cirkulaciji mogle ukazivati na opterećenje plućnog tkiva (113).

Naša prospektivna studija je istakla da su promene u distribuciji relativnih udela HDL subklasa, sdLDL čestica, oxLDL, oksidantasa i antioksidantasa doprinele progresiji bolesti COVID-19. Pored toga, pacijentima smrtnim ishodom imali su niže vrednosti kako prooksidantasa, tako i niže vrednosti antioksidantasa. Generalno, infekcija SARS-CoV-2 povezana je sa smanjenim koncentracijama HDL-C, dok su koncentracije TC i LDL-C često nepromenjene ili blago smanjene u odnosu na normalne vrednosti (114). Naša studija potvrđuje ova zapažanja, otkrivajući da su pacijenti sa teškim oblikom bolesti imali najočiglednije smanjenje HDL-C. Takođe, pacijenti u kritičnom stanju pokazali su značajno smanjenu aktivnost PON1, što sugerise oštećen antioksidativni potencijal HDL čestica. Prethodna istraživanja su pokazala da se HDL-C znatno smanjuje tokom akutne faze bolesti, u toku progresivne faze i faze pika, zbog supresije sinteze apolipoproteina A-I proinflamatornim citokinima (115). Osim toga, nakupljanje proteina akutne faze, kao što je serum amiloid A, dodatno umanjuje sadržaj apoA-I unutar HDL, što može dovesti do disfunkcije HDL-a, kako je zabeleženo kod pacijenata u kardiometaboličkim bolestima (116) i malignim bolestima (117), kao i kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom (118).

Do sada su podaci o distribuciji HDL čestica u COVID-19 infekciji bili oskudni. Mala pilot studija koju su sprovedi *Ballout* i saradnici (119) bila je prva koja je istraživala profil lipoproteinskih subklasa kod pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 infekcije. Autori su primetili značajno smanjenje broja HDL čestica, posebno malih HDL-a, prilikom prijema u bolnicu. Naša studija dodatno proširuje prethodne nalaze pokazujući značajno smanjenje u proporciji velikih HDL 2a podklasa, uz istovremeno povećanje najmanjih HDL 3c čestica tokom

hospitalizacije pacijenata sa teškim oblikom bolesti. Treba naglasiti da su *Ballout* i saradnici izvestili da je trećina pacijenata sa teškim COVID-19 imala smanjene koncentracije malih LDL čestica. Slično, u našoj studiji, pacijenti sa umerenom, a ne teškom COVID-19 infekcijom imali su najvišu proporciju malih LDL III čestica. Međutim, tokom perioda praćenja, proporcija sdLDL čestica kod pacijenata sa blagim i umerenim oblikom bolesti značajno se smanjila, podržavajući nedavnu hipotezu *Schmeltera* i saradnika (120) da bi metabolički status pojedinaca mogao doprineti toku COVID-19 infekcije. Naime, oni su pokazali da je lipoproteinski profil asimptomatskih pacijenata pozitivnih na antitela protiv SARS-CoV-2 bio sličan onom kod zdravih pacijenata, za razliku od simpomatskih pacijenata. Zanimljivo je da su titri antitela protiv SARS-CoV-2 infekcije obrnuto korelirali sa malim LDL česticama. Na osnovu ovih podataka, *Schmelter* i saradnici sugerisali su da bi bolje metaboličko zdravlje moglo biti povezano sa blažim oblicima COVID-19. Naši podaci podržavaju ovo posmatranje, sugerišući da je metaboličko zdravlje jednako važno za obnavljanje lipidne homeostaze kako bi se omogućio brži oporavak od COVID-19 infekcije i smanjenje mogućnosti ulaska u teže oblike bolesti.

U suprotnosti sa grupama sa blagom i umerenom COVID-19 infekcijom, naši pacijenti sa teškom COVID-19 infekcijom iskusili su značajan porast sdLDL čestica tokom vremena, sdLDL čestica je faktor rizika za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti i samim tim povećanu kardiovaskularnu smrtnost (121). Gojaznost i dijabetes tipa 2, dve od najčešćih komorbiditeta povezanih sa lošim ishodima COVID-19 infekcije, su blisko povezane sa aterogenom dislipidemijom. Važno je napomenuti da je svaki peti pacijent u našoj grupi sa teškim oblikom bolesti imao dijabetes, tako da ostaje da se utvrdi da li sdLDL ima uzročnu vezu sa nepovoljnim ishodom bolesti i može li služiti kao terapijski cilj ili kao biomarker teškog COVID-19. Dostupni podaci sugerišu da dislipidemija pogoršava tok COVID-19 infekcije, dok se čini da je lečenje dislipidemije statinima povezano sa nižom smrtnošću (122). Međutim, pošto pacijenti uključeni u ovu studiju nisu primali lekove za snižavanje lipida, potrebne su buduće studije da se ispitamogući povoljan uticaj terapije statinima na prognozu COVID-19 infekcije. Ipak, poremećaji distribucije lipoproteinskih subklasa predstavljeni kod naših pacijenata u teškom stanju impliciraju predispoziciju za kardiovaskularne komplikacije kod preživelih od COVID-19 infekcije. Stoga se može preporučiti lipidni skrining i moguća procena sdLDL čestica za rekonvalescentne pacijente sa teškom bolešću, posebno za one sa postojećim komorbiditetima.

Očigledno, naši pacijenti sa COVID-19 infekcijom su u stanju teške aktivacije imunskog sistema, koja pak uzrokuje opterećenje organizma oksidativnim stresom. *Olwal* i saradnici (123) su elaborirali nekoliko sličnosti između sepe i COVID-19

infekcije u pogledu patofizioloških i kliničkih karakteristika. Imajući u vidu nalaz Bojića i saradnika (124) o značajnom padu PON1 aktivnosti kod pacijenata sa sepsom, koji je mogao predvideti smrtnost pacijenata, pretpostavili smo da slični mehanizmi mogu biti odgovorni za težu formu COVID-19 infekcije, kao i za sepsu. Međutim, naši teško oboleli pacijenti, kao i preminuli pacijenti su paradoksalno imali značajno niže nivoe TOS i O_2^- u poređenju sa grupom pacijenata koji su imali blage i umerene kliničke slike. Ovaj pad koncentracija prooksidanasa (O_2^- , H_2O_2 i lipidnih hidroperoksida, pri čemu su poslednja dva merena kroz TOS test) može se objasniti verovatnim porastom redukcionih komponenti u krvi (bilirubin, urea i kreatinin) koje su sposobne da hemijski menjaju i neutralizuju prooksidanse.

Povećanje pomenutih krvnih reduktanasa je dobro poznato kod teško obolelih pacijenata, sepse i COVID-19 infekcije (125,126). Međutim, nije jasno da li je ovaj porast posledica oštećenja bubrežne funkcije i/ili funkcije jetre kod kritično obolelih pacijenata ili generalizovanog upalnog stanja pacijenata. Pored toga, pogoršana i nekontrolisana oksigenacija zbog pneumonije može uticati na mitohondrijski metabolizam i proizvodnju reaktivnih kiseoničnih vrsta (127). Iako je oksidativni stres jedan od uzroka morbiditeta i mortaliteta u COVID-19, naša studija nije pronašla povezanost između parametara redoks statusa i rizika za smrtni ishod.

S druge strane, povećanje oxLDL može se objasniti iscrpljivanjem zaštitne uloge PON1, što je ovde dokumentovano kao značajan pad aktivnosti ovog enzima, ali i kao posledica brze dekompozicije LDL lipidni-hidroperoksida do njihovih krajnjih proizvoda kao što su MDA i hidroksinonenal, kao i drugih toksičnih aldehida (128). Predloženi mehanizam brze degradacije lipidni-hidroperoksida do njihovih krajnjih proizvoda objašnjava značajno smanjenje koncentracije TOS-a u grupama teško obolelih pacijenata, kao i preminulih pacijenata u našoj studiji. Naime, lipidni-hidroperoksidi su markeri rane faze oksidativnog stresa i predstavljaju glavni sastojak TOS-a (pored H_2O_2) (129). Uzimajući u obzir ranije prikazano međusobno učešće upalnog procesa i oksidativnog stresa u sistemskom hiperupalnom stanju, tj, citokinskoj oluji, koja je praćena olujom oksidativnog stresa (130), razumno je razmišljati o suplementaciji antioksidansima. Pacijenti u našoj studiji primali su vitamin C u dozi od 2 g, u skladu sa bolničkim protokolom lečenja. Stoga možemo spekulirati da je primetni pad nivoa superoksidnog anjona i TOS-a bio uzrokovan infuzijom vitamina C. U skladu sa prethodnim pretpostavkama, povećane koncentracije oxLDL kod naših pacijenata sa COVID-19 su očekivane. Nedavne studije su izvestile da su oxLDL čestice direktno povezana sa težinom bolesti COVID-19 infekcije i smrtnim ishodom pacijenata zbog povećane akumulacije u makrofagima i sposobnosti da promovišu generaciju reaktivnih kiseoničnih vrsta i proinflamatornih medijatora (131). Kod pacijenata zaraženih

SARS-CoV-2, oxLDL-stimulisani makrofagi promovišu aktivaciju inflamazoma i kasnije oslobađanje proinflamatornih citokina, kao što su IL-1B i IL-18, koji pogoršavaju oštećenje tkiva. S druge strane, proizvodnja zaštitnih tip I interferona je potisnuta. Štaviše, oxLDL, aktivacijom receptora za uklanjanje oksidovanog LDL-a (LOX-1), uzrokuje dodatno oštećenje funkcije ćelija i tkiva (132). Naša studija potvrđuje ova saznanja, pokazujući najvišu koncentraciju oxLDL kod teško obolelih pacijenata i preminulih pacijenata. U skladu sa prethodnim nalazima, trenutni rezultati ukazuju da povećana koncentracija oxLDL tokom praćenja može doprineti prognozi sa letalnim ishodom COVID-19 infekcije. Međutim, potrebne su studije sa većim uzorcima kako bi se razjasnila povezanost između oxLDL i smrtonosnih ishoda.

Pored toga, promene u oxLDL su bile snažno pod uticajem promena u antioksidativnoj aktivnosti. Pozitivna povezanost između oxLDL i TAS promena tokom trajanja bolesti sugerise da prooksidansi mogu stimulisati ukupni kapacitet antioksidanata. S druge strane, povećanje aktivnosti antioksidativnih enzima može biti nedovoljno za zaštitu ćelija i tkiva (133). Ipak, nismo pronašli nikakvu vezu između promena u oxLDL i koncentracije CRP i IL-6, ali smo primetili visok upalni profil kod teško obolelih pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Iako su koncentracije IL-6 i CRP opale nakon sedam dana praćenja kod većine pacijenata, koncentracije oba biomarkera su se povećale kod pacijenata sa smrtnim ishodima. Pretpostavljamo da smanjenje njihovih koncentracija može ukazivati na buduće ozdravljenje kritično obolelih pacijenata i umereno obolelih pacijenata. Još jedan važan nalaz ove studije bio je povezan sa ukupnim sadržajem SH grupa, koji je bio značajno niži u grupi teško obolelih pacijenata u poređenju sa grupom sa blagom i umereno teškom pneumonijom. Pored toga, značajan pad nivoa ukupnih SH grupa primećen je kod teško obolelih pacijenata tokom sedmodnevnog praćenja. Ove neželjene promene u redukcionoj moći SH grupa u krvi sugerisu hitnu potrebu za antioksidansima, donatorima SH grupa, kao što su NAC ili glutation (GSH), jer stanje u krvi odražava deficit glutationa u ćelijama i/ili povećane potrebe za glutationom kod teško obolelih pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Intervencija sa NAC kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom već je objavljena i opravdana u drugim istraživanjima (134).

Neka ograničenja naše studije treba uzeti u obzir prilikom poređenja podataka sa rezultatima drugih studija—najznačajnije su razlike u etničkoj pripadnosti, starosti i prevalenciji komorbidnih stanja među proučavanim pacijentima sa COVID-19 infekcijom. Takođe, vreme uzorkovanja i period praćenja treba uzeti u obzir prilikom poređenja prognostičkih informacija zasnovanih na lipidnim i lipoproteinskim podacima iz različitih studija. Takođe treba priznati da je

velika većina naših pacijenata sa teškom COVID-19 infekcijom primala terapiju kortikosteroidima, što bi moglo biti odgovorno za nepovoljnu modulaciju distribucije relativnih udela LDL i HDL subklasa posmatranu u ovoj grupi tokom praćenja. Međutim, kortikosteroidna terapija je obično povezana sa povećanjem koncentracije triglicerida (135). Ipak, nismo pronašli razliku u koncentraciji triglicerida između pacijenata sa blagom, umerenom i teškom COVID-19 infekcijom na početku bolesti ili značajne promene tokom vremena među grupama. Zbog komplikacija SARS-CoV-2 infekcije, mnogi pacijenti primljeni u bolnicu nisu mogli dati saglasnost za učešće u studiji, jer su već na prijemu bili u teškom kliničkom stanju i kao posledica toga, uzorak je bio relativno mali.

Kompjuterizovana tomografija je ključni dijagnostički alat kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, i može se upotrebljavati za inicijalnu evaluaciju bolesti, ali i za praćenje pacijenata. Inflamatorne promene u plućnom parenhimu su u korelaciji sa obrascima koji se uočavaju na kompjuterizovanoj tomografiji. U našoj studiji, promene zabeležene na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa pokazale su jasan šablon koji se menja za vreme bolesti. Inicijalna kompjuterizovana tomografija toraksa je rađena odmah na prijemu, najčešće oko petog dana od pojave simptoma bolesti, i svi pacijenti su imali promene na kompjuterizovanoj tomografiji u vidu opacifikacija po tipu "mlečnog stakla". Ove promene su trajale tokom akutne faze bolesti, a kasnije je došlo do njihove rezolucije. Obrazci konsolidacije počeli su da se javljaju u ranoj fazi i postali su dominantni na drugom vremenu praćenja, to jest snimanja nakon sedam dana, gde su viđene promene po tipu "popločavanja" (crazy paving) i opacifikacije po tipu "mlečnog stakla". Pored svih navedenih promena u drugoj tački snimanja viđene su i bronhiektacije, pojava vaskularne dilatacije, kao i zadebljanje zida bronha i vazdušnog bronhograma. Kod manjeg broja pacijenata uočena je potpuna rezolucija ranije prisutnih inflamatornih promena u plućnom parenhimu na kompjuterizovanoj tomografiji. Distribucija navedenih promena je bila asimetrična, obostrana, dominantno je zahvatala periferne i posterobazalne delove plućnog parenhima.

Nalazi iz naše studije u potpunosti se poklapaju sa prethodnim istraživanjima u vezi sa vremenskom distribucijom inflamatornih obrazaca i njihovom pretežnom lokalizacijom (136, 137). Kong i saradnici analizirali su evoluciju promena na MDCT toraksa i zaključili da su glavni nalazi kod COVID-19 pneumonije opacifikacije tipa "mlečnog stakla", promene po tipu „popločavanja” i konsolidacijem uz to što se promene obično javljaju bilateralno i subpleuralno. Autori su takođe primetili da su inflamatorne promene u plućnom parenhimu kod pacijenata sa blažim oblicima bolesti tokom kasnijeg toka pokazale značajnu ili potpunu rezoluciju (138), što je u skladu sa našim nalazima, za razliku od pacijenata sa težim oblikom bolesti, gde je dolazilo do pogoršanja.

Studija *Pan* i saradnika je proučavala pacijente sa lakšom kliničkom slikom i primetili su da su zapaljenske promene bile najveće desetog dana od početka tegoba (94), kao i da vrednosti CT skora težine bolesti bile značajno veće u donjim lobusima plućnog parenhima na prijemu i drugoj tački praćenja (88, 99, 139).

Liu i saradnici uradili su studiju koristeći veštačku inteligenciju za kvantifikaciju lezija na kompjuterizovanoj tomografiji, kako bi procenili težinu i prognozu COVID-19 infekcije. Promene su podeljene u tri grupe: procenat zapremine koji obuhvata opacifikacije po tipu „mlečnog stakla“, semi-konsolidacije i konsolidacije. Ova merenja su rađena prvog dana prijema i nakon četvrtog dana od prijema, kako bi se predvideli mogući ishodi i tok bolesti. Njihovi rezultati pokazali su da je semikvantitativni skor može dati dobar uvid lekarima da otkriju pacijente sa većim rizikom od razvoja komplikacija i letalnih ishoda (140). Ovi podaci ukazuju na neizbežnu asistenciju koju pruža veštačka inteligencija, koja sve više postaje deo svakodnevnog rada.

U našem istraživanju pokazana je razlika u koncentracijama CRP u zavisnosti od promena u plućima detektovanih na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa za vreme sedmodenovnih intervala. Rezultati naše studije ukazali su na to da pacijenti sa najtežim oblicima inflamatornih promena na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa imali su najviše vrednosti CRP, a da pacijenti sa lakšim oblicima inflamatornih promena na kompjuterizovanoj tomografiji su imali niže vrednosti CRP, koje su mogle i da padnu na normalne vrednosti u drugoj tački praćenja.

Ovi rezultati nisu iznenađujući s obzirom na to da su još neka istraživanja došla do sličnog zaključaka. *Santa Cruz* i saradnici u svojoj studiji su pronašli pozitivnu korelaciju između koncentracija IL-6 i CRP sa promenama viđenim na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa, pri čemu se IL-6 pokazao kao bolji pokazatelj pogoršanja bolesti (141). *Zhang* i saradnici pokazali su da je površina zahvaćenosti pluća zapaljenskim promenama korelirao sa vrednostima pojedinih reaktanata akutne faze kod pacijenata sa težim simptomima u poređenju s onima koji su imali lakšu kliničku sliku (142). Istražujući međusobnu povezanost parametara inflamacije i CT skora težine bolesti, rezultati naše studije pokazali su porast koncentracija IL-6 i CRP sa težim oblikom bolesti, tj. većim CT skorom težine bolesti. U studiji *Sharma* i saradnika viđena je značajna korelacija između povišenih vrednosti CRP i CT skora težine bolesti (143). Prethodne studije su sugerisale da se kao prediktivni marker za procenu progresije bolesti može koristiti CRP (100).

Povezanost narušene redoks homeostaze u COVID-19 pneumoniji i inflamatornih promena viđenih na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa proučavana je u malom broju studija. Naša studija je među prvima proučavala pokazatelje

oksidativnog oštećenja lipida, proteina tokom akutnog toka bolesti uz promene na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom. Koncentracije oxLDL su bile niže, dok su koncentracije TOS bile više kod pacijenta sa CT nalazom opacifikacije po tipu „mlečnog stakla” u odnosu na one sa promenama po tipu popločavanja. Dodatno smo uočili značajno više vrednosti TOS kod pacijenata sa nalazom konsolidacije na kompjuterizovanoj tomografiji u odnosu na one sa nalazom promena po tipu popločavanja. Ovi rezultati su u saglasnosti sa promenom navedenih parametara u odnosu na težinu bolesti što je obrazloženo ranije u diskusiji. Naime, sniženje TOS koncentracije kod najtežih pacijenata može se objasniti time da u teškim oblicima COVID-19 pneumonije dolazi do intenzivnog oksidativnog procesa u perifernim tkivima, pri čemu se reaktivne oksidativne komponente brzo troše i vezuju u reakcijama lipidne peroksidacije i oksidativnog oštećenja biomolekula. Kao rezultat toga, smanjuje se njihov slobodni, cirkulišući deo koji se meri kao TOS u serumu. Dodatno, u teškom kliničkom stanju dolazi do akumulacije redukcionih komponenti u krvi (kao što su bilirubin, urea i kreatinin), koje mogu doprineti hemijskoj neutralizaciji oksidanasa i pomeranju redoks balansa ka reduktivnom stanju, što dodatno utiče na snižene merljive vrednosti TOS. Takođe, treba uzeti u obzir da TOS predstavlja sistemski serumski marker i ne obuhvata sve krajnje produkte oksidativnog oštećenja, zbog čega u najtežim oblicima bolesti ne mora postojati linearna korelacija između TOS vrednosti i težine kliničke slike (128, 129). U sličnoj studiji, Kosanović i saradnika (144), nije dokazana veza markera oksidativnog oštećenja sa zapaljenskim promenama u plućima na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa prilikom inicijalnog pregleda pacijenata.

Pacijenti su u ovoj studiju prosečno bili uključeni oko petog dana od početka simptoma, što ide u prilog srednjeg perioda inkubacije, zapaljenske promene koje smo zabeležili na kompjuterizovanoj tomografiji pluća dominirale su opacifikacija po tipu „mlečnog stakla”. Ovakve promene tipične su za inicijalnu fazu COVID-19 pneumonije te odgovaraju nižim koncentracijama laboratorijskih parametara inflamacije. Tokom daljeg praćenja naši rezultati ukazuju na eleviran sadržaj markera oksidativnog oštećenja lipida kod pacijenata sa složenijim zapaljenskim promenama u plućima na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa, kao što je konsolidacija i promene po tipu popločavanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Radiološki obrasci inflamacije plućnog parenhima na CT-u povezani su sa promenama inflamatornog i redoks statusa pacijenata. Pacijenti sa CP nalazom imali su niže vrednosti TOS u poređenju sa pacijentima sa GGO nalazom;
2. Kod pacijenta sa blažom formom bolesti zabeleženo je povoljnije remodeliranje lipoproteinskih subklasa tokom vremena praćenja, sa porastom HDL2a i padom sdLDL, dok je kod teških pacijenata prisutan suprotan obrazac, što ukazuje na perzistiranje aterogenog i oksidativnog profila u težem toku bolesti.
3. GGO promene na MDCT-u bile su najzastupljenije kod preživelih pacijenata, dok su CP i CON bile češće kod pacijenata sa smrtnim ishodom, što ukazuje na povezanost radiološkog obrasca plućnih promena sa prognozom bolesti.
4. Letalni ishod predstavlja najteži oblik COVID-19 infekcije, i u tom kontekstu je povezan sa nižim koncentracijama oxLDL kod preživelih pacijenata, dok je viša početna vrednost oxLDL-a bila granično značajan prediktor povećanog rizika od smrtnog ishoda. Dodatno, TAS je identifikovan kao jedini nezavisni prediktor porasta oxLDL-a, što ukazuje na ključnu ulogu ukupnog antioksidativnog kapaciteta u regulaciji oksidativnog statusa u akutnoj COVID-19 infekciji.
5. Pacijenti sa letalnim ishodom imali su niže vrednosti i oksidativnih (TOS) i antioksidativnih (TAS, SOD, PAB) parametara u odnosu na preživele, što ukazuje na razlike u redoks profilu između ishodnih grupa.

7. LITERATURA

1. Zhu [K2] N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar 17;9(1):29.
3. Worldometers.info. Worldometer [Internet]. Dover, Delaware, U.S.A.; 2023. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Institut za javno zdravlje Srbije "Milan Jovanović Batut. COVID-19.rs [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije "Milan Jovanović Batut", Svetska zdravstvena organizacija; Available from: <https://covid19.rs/>
5. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016 Sep 29;3(1):237–61.
6. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019 Sep 8;73:529–57.
7. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020 Jun;17(6):613–20.
8. Mahase E. Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them?: Video 1. *BMJ*. 2021 Aug 19;n1971.
9. Hare SS, Rodrigues JCL, Nair A, Jacob J, Upile S, Johnstone A, et al. The continuing evolution of COVID-19 imaging pathways in the UK: a British Society of Thoracic Imaging expert reference group update. *Clinical Radiology*. 2020 Jun;75(6):399–404.
10. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JFW, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*. 2022 Feb 24;602(7898):676–81.
11. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Science and Technology*. 2020 Jun 2;54(6):635–8.
12. China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Center for

Children's Health, Beijing, China, Group of Respiriology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiriology Pediatrics, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020 Jun;16(3):223–31.

13.Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Mar 16;e067696.

14.Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10226):809–15.

15.Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.

16.Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185–92.

17.Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.

18.Chiu W keung, Cheung PCH, Ng KL, Ip PLS, Sugunan VK, Luk DCK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: Experience in a regional hospital in Hong Kong*: *Pediatric Critical Care Medicine.* 2003 Jul;4(3):279–83.

19.Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The Lancet.* 2003 May;361(9371):1761–6.

20.Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199–207.

21.Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061.

22.Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2019 Apr 26;37(1):349–75.

23. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005 Dec;5(12):917–27.
24. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol*. 2007 Apr 1;25(1):443–72.
25. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther*. 2020 Dec 24;5(1):293.
26. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):412–20.
27. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424–32.
28. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020 Nov;183(4):996–1012.e19.
29. Zervou FN, Louie P, Stachel A, Zacharioudakis IM, Ortiz-Mendez Y, Thomas K, et al. SARS-CoV-2 antibodies: IgA correlates with severity of disease in early COVID-19 infection. *Journal of Medical Virology*. 2021 Sep;93(9):5409–15.
30. Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 2018 Dec;55:9–14.
31. Jarczак D, Nierhaus A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. *IJMS*. 2022 Oct 3;23(19):11740.
32. Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):313–29.
33. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28819546; PMCID: PMC5551541.
34. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. 2014 May 19;24(10):R453–62. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034. PMID: 24845678; PMCID: PMC4055301.

35. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25588755; PMCID: PMC4309861
36. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc).* 2020 Dec;85(12):1543-1553. doi: 10.1134/S0006297920120068. PMID: 33705292; PMCID: PMC7768996.
37. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, Orasan OH, Lazar AL, Buchman C, Hanghici P, Sitar-Taut A, Suharoschi R, Vulturar R, Cozma A. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Aug 21;2021:8671713. doi: 10.1155/2021/8671713. PMID: 34457119; PMCID: PMC8397545.
38. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc).* 2020 Dec;85(12):1543-1553. doi: 10.1134/S0006297920120068. PMID: 33705292; PMCID: PMC7768996.
39. Liu X, Chen R, Li B, Zhang J, Liu P, Li B, Li F, Zhang W, Lyu X, Hu M. Oxidative stress indexes as biomarkers of the severity in COVID-19 patients. *Int J Med Sci.* 2024 Nov 11;21(15):3034-3045. doi: 10.7150/ijms.102879. PMID: 39628680; PMCID: PMC11610340.
40. Pavlova E, Atanasov P, Ivanov I, Dyankov G. Biomarkers of Oxidative Stress in COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 19;26(8):3869. doi: 10.3390/ijms26083869. PMID: 40332548; PMCID: PMC12027644.
41. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology.* 1990 May;238(3):223-33.
42. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry.* 2017 May;524:13-30.
43. Salehi B, Martorell M, Arbiser J, Sureda A, Martins N, Maurya P, et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules.* 2018 Oct 25;8(4):124.
44. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biology.* 2021 Dec;48:102181.
45. Rezaei A, Neshat S, Heshmat-Ghahdarijani K. Alterations of Lipid Profile in COVID-19: A Narrative Review. *Curr Probl Cardiol.* 2022 Mar;47(3):100907. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100907. Epub 2021 May 28. PMID: 34272088; PMCID: PMC8161768.

46. Mahat RK, Rathore V, Singh N, Singh N, Singh SK, Shah RK, Garg C. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Oct;45:91-101. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34620375; PMCID: PMC8325550.
47. Zhao T, Wang C, Duan B, Yang P, Wu J, Zhang Q. Altered Lipid Profile in COVID-19 Patients and Metabolic Reprogramming. *Front Microbiol*. 2022 May 12;13:863802. doi: 10.3389/fmicb.2022.863802. PMID: 35633693; PMCID: PMC9133671.
48. Ochoa-Ramírez LA, De la Herrán Arita AK, Sanchez-Zazueta JG, Ríos-Burgueño E, Murillo-Llanes J, De Jesús-González LA, Farfan-Morales CN, Cordero-Rivera CD, Del Ángel RM, Romero-Utrilla A, Camberos-Barraza J, Valdez-Flores MA, Camacho-Zamora A, Batiz-Beltrán JC, Angulo-Rojo C, Guadrón-Llanos AM, Picos-Cárdenas VJ, Norzagaray-Valenzuela CD, Rábago-Monzón ÁR, Velarde-Félix JS, Reyes-Ruiz JM, Osuna-Ramos JF. Association between lipid profile and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2024 May 27;14(1):12139. doi: 10.1038/s41598-024-62899-y. PMID: 38802549; PMCID: PMC11130121.
49. Almas T, Malik J, Alsubai AK, Ehtesham M, Laique T, Ishaq U, Mehmood A, Jawad Zaidi SM, Hadeed S, Huang H, Oruk M. Effect of COVID-19 on lipid profile parameters and its correlation with acute phase reactants: A single-center retrospective analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jun;78:103856. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103856. Epub 2022 May 26. PMID: 35637852; PMCID: PMC9134795.
50. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
51. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1449–59.
52. Pelemiš M, Stevanović G, Turkulov V, Vučinić V, Matijašević J, Milošević B i saradnici. Nacionalni protokol Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije. In: Nacionalni protokol Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije. 2020.
53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
54. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research*. 2019 Sep;181:77–83.
55. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J of Thrombosis Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9.

56. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020 Sep;27(5):365–76.
57. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052.
58. Mahendiratta S, Batra G, Sarma P, Kumar H, Bansal S, Kumar S, et al. Molecular diagnosis of COVID-19 in different biologic matrix, their diagnostic validity and clinical relevance: A systematic review. *Life Sciences*. 2020 Oct;258:118207.
59. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E115–7.
60. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Aug 18;173(4):262–7.
61. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection – Challenges and Implications. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):e38.
62. Bourassa L, Perchetti GA, Phung Q, Lin MJ, Mills MG, Roychoudhury P, et al. A SARS-CoV-2 Nucleocapsid Variant that Affects Antigen Test Performance. *Journal of Clinical Virology*. 2021 Aug;141:104900.
63. Gitman MR, Shaban MV, Paniz-Mondolfi AE, Sordillo EM. Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Diagnostics*. 2021 Jul 15;11(7):1270.
64. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020 Sep;41(3):483–99.
65. Hessenbruch A. A brief history of x-rays. *Endeavour*. 2002 Dec;26(4):137–41.
66. Babic RR, Stankovic Babic G, Babic SR, Babic NR. 120 YEARS SINCE THE DISCOVERY OF X- RAYS. *Med Pregl*. 2016 Sep;69(9-10):323–330.
67. Scatliff JH, Morris PJ. From Roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. *N C Med J*. 2014 Mar-Apr;75(2):111–3.
68. Riederer SJ. Digital radiography. *Crit Rev Biomed Eng*. 1985;12(2):163–200.

69. Wesolowski JR, Lev MH. CT: history, technology, and clinical aspects. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Dec;26(6):376-9.
70. Wildberger JE, Prokop M. Hounsfield's Legacy. *Invest Radiol*. 2020 Sep;55(9):556-558.
71. Seeram E. Computed Tomography: A Technical Review. *Radiol Technol*. 2018 Jan;89(3):279CT-302CT.
72. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020 Jul;296(1):172-80.
73. Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):E63-9.
74. Tabatabaei SMH, Talari H, Gholamrezanezhad A, Farhood B, Rahimi H, Razzaghi R, Mehri N, Rajebi H. A low-dose chest CT protocol for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: a prospective study. *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):607-615.
75. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E197-206.
76. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, et al. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul;96:291-3.
77. Kosanovic T, Misovic M, Djukic V, Lalosevic M, Djordjevic M, Rancic N. CT appearance in the 330 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Serbia. *VSP*. 2021;78(6):642-50.
78. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee KH, Kim JY, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 on Chest CT and Implications for Chest Radiographic Interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020 Apr 1;2(2):e200107.
79. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72-8.
80. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Apr;20(4):425-34.
81. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of

North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *Journal of Thoracic Imaging*. 2020 Jul;35(4):219–27.

82. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlino B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *European Journal of Radiology*. 2020 Oct;131:109217.

83. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–40.

84. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1885–95.

85. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129–38.

86. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):891–902.

87. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun 1;295(3):200463.

88. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Jul;215(1):87–93.

89. de Jaegere TMH, Krdzalic J, Fasen BACM, Kwee RM, COVID-19 CT Investigators South-East Netherlands (CISEN) study group. Radiological Society of North America Chest CT Classification System for Reporting COVID-19 Pneumonia: Interobserver Variability and Correlation with Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020 Jun 1;2(3):e200213.

90. Penha D, Pinto EG, Matos F, Hochhegger B, Monaghan C, Taborda-Barata L, et al. CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *JCIS*. 2021 Feb 15;11:9.

91. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19

–Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E97–104.

92. Aydin N, Yildiz P, Cansu DÜ, Gündogdu E, Mutluay R, Yorulmaz G, et al. Investigation of the relationship of CO-RADS and CT patterns with laboratory parameters in COVID-19 patients and a new perspective on the total CT scoring system. *BMC Med Imaging*. 2022 Dec;22(1):128.
93. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
94. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E55–64.
95. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381–9.
96. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020 Jun;17(6):701–9.
97. Bellos I, Tavernaraki K, Stefanidis K, Michalopoulou O, Lourida G, Korompoki E, et al. Chest CT severity score and radiological patterns as predictors of disease severity, ICU admission, and viral positivity in COVID-19 patients. *Respiratory Investigation*. 2021 Jul;59(4):436–45.
98. Halmaciu I, Arbănași EM, Kaller R, Mureșan AV, Arbănași EM, Bacalbasa N, et al. Chest CT Severity Score and Systemic Inflammatory Biomarkers as Predictors of the Need for Invasive Mechanical Ventilation and of COVID-19 Patients' Mortality. *Diagnostics*. 2022 Aug 29;12(9):2089.
99. Saeed GA, Gaba W, Shah A, Al Helali AA, Raidullah E, Al Ali AB, et al. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. La Forgia D, editor. *Radiology Research and Practice*. 2021 Jan 6;2021:1–7.
100. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 May;55(5):105955.
101. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 May;94:44–8.
102. Acuti Martellucci C, Flacco ME, Cappadona R, Bravi F, Mantovani L, Manzoli L. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Advances in Biological Regulation*. 2020 Aug;77:100736.
103. da Silva Torres MK, Bichara CDA, de Almeida M de N do S, Vallinoto MC, Queiroz MAF, Vallinoto IMVC, et al. The Complexity of SARS-CoV-2 Infection and the COVID-19 Pandemic.

Front Microbiol. 2022 Feb 10;13:789882.

104. Rainwater DL, Andres DW, Ford AL, Lowe WF, Blanche PJ, Krauss RM. Production of polyacrylamide gradient gels for the electrophoretic resolution of lipoproteins. *J Lipid Res* 1992;33:1876-1881.

105. Goldstein JR, Lee RD. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Sep 8;117(36):22035–41.

106. Marinković I. Regional analysis of COVID-19 mortality in Serbia. *Demografija*. 2021;(18):39–55.

107. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577– 83.

108. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104357.

109. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33.

110. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and META-ANALYSIS. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1–9.

111. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul;146(1):128-136.e4.

112. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):3959–64.

113. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2 + cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006 Nov;210(3):288–97.

114. G. J. Choi, H. M. Kim, and H. Kang, "The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews," *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, vol. 9, no. 3, pp. 435–448, 2020.

115. F. Zimetti, S. De Vuono, M. Gomaschi et al., "Plasma cholesterol homeostasis, HDL

remodeling and function during the acute phase reaction," *Journal of Lipid Research*, vol. 58, no. 10, pp. 2051–2060, 2017.

116. J. Kotur-Stevuljević, J. Vekić, A. Stefanović et al., "Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases," *BioFactors*, vol. 46, no. 2, pp. 193–205, 2020.

117. A. Zeljkovic, J. Vekic, M. Mihajlovic et al., "Revealing the role of high-density lipoprotein in colorectal cancer," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 7, p. 3352, 2021.

118. F. Begue, S. Tanaka, Z. Mouktadi et al., "Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19," *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 2291, 2021.

119. R. A. Ballout, H. Kong, M. Sampson et al., "The NIH lipo- COVID study: a pilot NMR investigation of lipoprotein sub- fractions and other metabolites in patients with severe COVID-19," *Biomedicine*, vol. 9, p. 1090, 2021.

120. F. Schmelter, B. Föh, A. Mallagaray et al., "Metabolic and lipidomic markers differentiate COVID-19 from non- hospitalized and other intensive care patients," *Frontiers in Molecular Biosciences*, vol. 8, article 737039, 2021.

121. J. Vekic, A. Zeljkovic, A. F. G. Cicero et al., "Atherosclerosis development and progression: the role of atherogenic small, Dense LDL," *Medicina*, vol. 58, p. 299, 2022.

122. S. Surma, M. Banach, and J. Lewek, "COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection," *Lipids in Health and Disease*, vol. 20, no. 1, p. 141, 2021.

123. C.O.Olwal,N.N.Nganyewo,K.Tapelaetal.,"Parallelsinsep- sis and COVID-19 conditions: implications for managing severe COVID-19," *Frontiers in Immunology*, vol. 12, article 602848, 2021.

124. S. Bojic, J. Kotur-Stevuljevic, N. Kalezic et al., "Low paraoxo- nase 1 activity predicts mortality in surgical patients with sep- sis," *Disease Markers*, vol. 2014, Article ID 427378, 8 pages, 2014.

125. J. J. Patel, A. Taneja, D. Niccum, G. Kumar, E. Jacobs, and R. Nanchal, "The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis," *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 1, pp. 23–29, 2015.

126. R. Bellomo, J. A. Kellum, C. Ronco et al., "Acute kidney injury in sepsis," *Intensive Care Medicine*, vol. 43, no. 6, pp. 816–828, 2017.

127. H. N. de Las, V. M. Martín Giménez, L. Ferder, W. Manucha, and V. Lahera, "Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: therapeutic

effects of vitamin D," *Antioxidants*, vol. 9, no. 9, p. 897, 2020.

128. A. Ayala, M. F. Muñoz, and S. Argüelles, "Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malon- dialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2014, Article ID 360438, 31 pages, 2014.

129. O. Erel, "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status," *Clinical Biochemistry*, vol. 38, no. 12, pp. 1103–1111, 2005.

130. C. Vollbracht and K. Kraft, "Oxidative stress and hyper- inflammation as major drivers of severe COVID-19 and long COVID: implications for the benefit of high-dose intravenous vitamin C," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, article 899198, 2022.

131. J. M. Brueggeman, J. Zhao, M. Schank, Z. Q. Yao, and J. P. Moorman, "Trained immunity: an overview and the impact on COVID-19," *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 837524, 2022.

132. A. V. Sorokin, S. K. Karathanasis, Z. H. Yang, L. Freeman, K. Kotani, and A. T. Remaley, "COVID-19-associated dyslip- idemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches," *The FASEB Journal*, vol. 34, no. 8, pp. 9843–9853, 2020.

133. M. Martín-Fernández, R. Aller, M. Heredia-Rodríguez et al., "Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients," *Redox Biology*, vol. 48, article 102181, 2021.

134. B. V. Chernyak, E. N. Popova, A. S. Prikhodko, O. A. Grebenchikov, L. A. Zinovkina, and R. A. Zinovkin, "COVID-19 and oxidative stress," *Biochemistry*, vol. 85, no. 12, pp. 1543–1553, 2020.

135. E. A. Strohmayr and L. R. Krakoff, "Glucocorticoids and car- diovascular risk factors," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 40, no. 2, pp. 409–417, 2011.

136. Hemraj SK, Jacob MJ, Kotian V, K. SD, G. GR, Veliath LB. Chest CT Findings and Their Temporal Evolution in COVID-19 Pneumonia. *Cureus* [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2023 May 12]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/99781-chest-ct-findings-and-their-temporal-evolution-in-covid-19-pneumonia>

137. Hu Y, Zhan C, Chen C, Ai T, Xia L. Chest CT findings related to mortality of patients with COVID-19: A retrospective case-series study. *Adrish M, editor. PLoS ONE*. 2020 Aug 25;15(8):e0237302.

138. Kong M, Yang H, Li X, Shen J, Xu X, Lv D. Evolution of chest CT manifestations of COVID-19: a longitudinal study. *J Thorac Dis*. 2020 Sep;12(9):4892–907.

139. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT Findings in Patients With

Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features: Investigative Radiology. 2020 May;55(5):257–61.

140. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(12):5613–22.

141. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Front Immunol*. 2021 Feb 18;12:613422.

142. Zhang J, Cao Y, Tan G, Dong X, Wang B, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):533–50.

143. Sharma S, Aggarwal A, Sharma RK, Patras E, Singhal A. Correlation of chest CT severity score with clinical parameters in COVID-19 pulmonary disease in a tertiary care hospital in Delhi during the pandemic period. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022 Dec;53(1):166.

144. Kosanovic T, Sagic D, Djukic V, Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Bukumiric Z, et al. Time Course of Redox Biomarkers in COVID-19 Pneumonia: Relation with Inflammatory, Multiorgan Impairment Biomarkers and CT Findings. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jul 14;10(7):1126[K3] .

Biografija

Miodrag Lalošević rođen je 1988 god. u Beogradu gde je završio osnovnu školu „Vlada Aksentijević“ i V beogradsku gimnaziju sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2006. godine, i na istom fakultetu diplomirao je 2012. godine sa prosečnom ocenom 8,41 i stekao zvanje doktora medicine. Stručni ispit za doktore medicine položio je iste godine.

Doktorske studije iz oblasti Radiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2020. godine.

Zaposlen je za stalno na odeljenju KBC „DR DRAGIŠA MIŠOVIĆ DEDINJE“ od 2013.. godine. Specijalizaciju iz radiologije upisao je 2015. godine, a zvanje lekara specijaliste radiologije stekao je 2019. godine.

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

Aktivan je član Radiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženja radiologa Srbije, Evropskog udruženja radiologa.

Kao predavač i mentor je angažovan u Visokoj strukovnoj školi Internacionalnog centra za profesionalne studije iz oblasti radiologije.

Bibliografija

- **M20 Radovi objavljeni u naučnim časopisima od međunarodnog značaja**

1. **Miodrag Lalošević**, Jelena Kotur-Stevuljević, Jelena Vekić, Manfredi Rizzo, Tijana Kosanović, Iva Perović Blagojević, Aleksandra Zeljković, Danilo Jeremić, Marija Mihajlović, Aleksa Petković, Lejla Hajdarpasić and Marjana Djordjević *et al.*, "Alteration in Redox Status and Lipoprotein Profile in COVID-19 Patients with Mild, Moderate, and

Severe Pneumonia," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2022, Article ID 8067857, 14 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8067857> (M21, IF=7,2)

2. Kosanovic T, Sagic D, Djukic V, Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Bukumiric Z, **Lalosevic M**, Djordjevic M, Coric V, Simic T. Time Course of Redox Biomarkers in COVID-19 Pneumonia: Relation with Inflammatory, Multiorgan Impairment Biomarkers and CT Findings. *Antioxidants (Basel)*. 2021 14;10(7):1126. doi: 10.3390/antiox10071126. (M21, IF=6.312)
3. Kosanović T, Mišović M, Đukić V, **Lalošević M**, Đorđević M, Rančić N. CT appearance in the 330 patients with Corona Virus disease 2019 (COVID-19) in Serbia. *Vojnosanitetski pregled*, 2020, 78(00): p125-125. doi: 10.2298/VSP200725125K (M23, IF=0.168)
4. Vesna Coric, Tijana Kosanovic, Zoran Bukumiric, Tatjana Simic, Marija Pljesa-Ercegovac, Ana Savic Radojevic, **Miodrag Lalosevic**, Marjana Djordjevic, Vladimir Djukic and Dragan Sagic, "Profile of oxidative stress biomarkers in COVID-19: correlation with clinical inflammatory and biochemical parameters" , Elsevier Public Health Emergency Collection, *Free Radic Biol Med*. 2021 Dec; 177: S132-S133. Published online 2022 Jan 11. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.224 (M21, IF=8,01)
5. Danilo Jeremic, Filip Vitosevic, Boris Gluscevic, Nemanja Slavkovic, Milan Apostolovic, **Miodrag Lalosevic**, Nikola Colic, Kristina Davidovic. Single center experience in treatment of tibial shaft fractures using the Ilizarov technique. *Srpski arhiv* 2019 Dec. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH190901003J> UDC: 616.718.5-001.5-089 (M23, IF = 0,224)

M34 Saopštenje sa medjunarnodnog skupa štampano u izvodu:

- Djordjevic M., Lalosevic Dj., Kosanovic T., **Lalosevic M.**, Begenisic B., Multipli primarni tumori- kada stati sa dijagnostickom pretragom?, Kongres radiologa Srbije sa medunarodnim ucescem- 31.10.-02.11.2019.
- Djordjevic M., Kosanovic T., Hajdarpasic L., Stojanovic M., **Lalosevic M.**, Komparacija Rtg i CT nalaza kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, Kongres radiologa Srbije sa medunarodnim ucescem- 21.-23.10.2021.
- Djordjevic M., Kosanovic T., Stojanovic M., **Lalosevic M.**, Adnadjevic P., Hajdarpasic L., CT Appearance in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Serbia, The First World Conference Fighting COVID-19 Pandemic Health Challenges- Belgrade, Serbia, 26.-28.3.2022.

- Hajdarpasic L., Lukic G., Dobrilovic V., Milanovic M., Djordjevic M., **Lalosevic M.**, Radosavljevic S., Emphysematous pancreatitis: The role of CT for early detection, ESER ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, Vatican City Rome, IT (September 22-23, 2022.)
- Dobrilovic V., Adnadjevic P., Stojakov D., Djordjevic M., Copic J., Radosavljevic S., Hajdarpasic L., **Lalosevic M.**, Isolated trans-hiatal colonic herniation as a rare cause of gastric obstruction, ESER ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, Vatican City Rome, IT (September 22-23, 2022.)
- Dobrilovic V., Adnadjevic P., Radosavljevic S., Hajdarpasic L., Djordjevic M., Stojanovic M., **Lalosevic M.**, Computed Tomography as a diagnostic tool for evaluation of Emphysematous Pyelonephritis, ECR 2023- European Congress of Radiology (1st - 5th March, 2023), Vienna, Austria
- Hajdarpasic L., Dobrilovic V., Radosavljevic S., Djordjević M., **Lalosevic M.**, Stojanovic M., Adnadjevic P., Rolling in the deep: Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus, ECR 2023- European Congress of Radiology (1st - 5th March, 2023), Vienna, Austria

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Miodrag Lalošević

Broj indeksa: 5158/2020

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**POVEZANOST RADIOLOŠKIH NALAZA SA LIPIDNIM I REDOKS STATUSOM KOD
PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM**

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

U Beogradu, _____

Potpis doktoranda

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Miodrag Lalošević

Broj indeksa: 5158/2020

Studijski program: Radiologija

Naslov rada: POVEZANOST RADIOLOŠKIH NALAZA SA LIPIDNIM I REDOKS STATUSOM KOD PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

Mentor: Prof. Dr Jovica Šaponjski

Komentor: Prof. Dr Nataša Bogavac Stanojević

Potpisani Miodrag Lalošević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji, koju sam predao za objavljivanje na portal Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični odaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što sui me i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

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

U Beogradu, _____

Potpis doktoranda

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

POVEZANOST RADIOLOŠKIH NALAZA SA LIPIDNIM I REDOKS STATUSOM KOD PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

koje je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima sa predao u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio:

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, _____

Potpis doktoranda
