

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Ilirijana Osmani**

2. Tema istraživanja: **«Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Aneta Bošković**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Ljilja Gledović Musić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)
- **Prof. dr Snežana Pantović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Ass.dr Iliriana Osmani
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	26/10
Ime i prezime roditelja	Abdyl Osmani, Emina Ustabećir Osmani
Datum i mjesto rođenja	30.07.1980, Pristina, Kosovo
Adresa prebivališta	Ul. Mat1, kompleks BTP Holding ,10000 Priština
Telefon	+38344237323
E-mail	Iliriano@gmail.com , Iliriana.Osmani@uni-pr.edu
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazov anje	Završene studije: Medicinski fakultet u Prištini, Universitet Prištine UP (1999-2005) Stečno zvanje: doktor medicine Prosječna ocjena 9.27
Radno iskustvo	- Redovni asistent na predmetu Medicinska Biohemija, i Klinička Biohemija, Medicinski fakultet u Prištini, UP od 2007.godine i dalje - Specijalist Kliničke biohemije 2013-2016 American Hospital Kosovo - Specijalist Kliničke biohemije od 2016 i dalje u Univerzitetski Klinički Centar ,Kosovo
Popis radova	- L.Kurti, G.Mucaj, I.Osmani, A.Kelmendi Serum antioxidant enzyme activities in patient with Covid 19 infekcion with mild symptoms related to age.6th Slovenian Congress of clinical Chemistry and Laboratory Medicine 19-20.09.2022 Portoroš, Slovenia - V.Topćiu, L.Begolli, Z.Baruti, I.Osmani, L.Kutri, B.Zhubi, E.Disha "Inflammation and lipid disorders in diabetic and non-diabetic patients with chronic renal faliure.Clin Chem Lab Med 2014;52,Special Suppl,pp S1-S1760,June 2014;

	3. V.Topçiu,I.Osmeni,D.Gorani,E.Disha,L.Begolli,H.Paçarizi,Z. Baruti,N.Gorani,B.Zhubi „Atherosclerotic risk factors among diabetic and non diabetic patients on chronic hemodialysis.HealthMed.2012,Vol.6 Issue 4,p1239-1247; 4. L.Zeneli,B.Krasniqi,L.Kurti,A.Kelmendi,I.Osmeni „Relationship between total antioxidant capacity and heavy metals accumulation in Solanum tuberosumL.and Alliumcepa“. Toxicology Letters Volume 211, Supplement,17 June 2012, Pages S83-S84; 5. L.ZeneliA.Prenaj-Zeneli, L.Kurti, I.Osmeni,A.Kelmendi „Lead and cadmium in blood and correlation with biochemical parameters of the human population with lives nearby Thermo Power Plants Kosova“FEBS Journal Volume 278,Issuse Supplement s1,Article first published online :1 Jul 2011 74-445 (2011) The Authors Journal compilation 2011 Federation of European Biochemical Societies ;
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Kardijalni markeri kao prediktivni faktori za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
Na engleskom jeziku	Cardiac markers as predictive factors of the severity of the clinical form of the disease and mortality in patients with COVID 19 infection
Obrazloženje teme	
COVID-19 oboljenje izazvano SARS-CoV-2 virusom predstavlja oboljenje koje se manifestuje širokim spektrom tegoba kojim je primarno zahvaćen respiratorni sistem sa različitom simptomatologijom i težinom kliničke slike: od asimptomatskih slučajeva, preko groznice i blažih respiratornih tegoba do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma, šoka i multiorganske insuficijencije koji dovode do povećanog rizika od smrtnog ishoda. Pored respiratornih komplikacija pacijenti sa COVID-19 infekcijom mogu imati brojne simptome koje uključuju kardiološke i neurološke komplikacije i stanja kao posledica hiperkoagulabilnosti. Postoji širok spektar kardiovaskularnih i tromboembolijskih komplikacija u okviru akutnog COVID-19 kardiovaskularnog sindroma. Kardijalne komplikacije uključuju: akutni koronarni sindrom sa obstrukcijom koronarnih arterija, akutno oštećenje miokarda u sklopu neobstruktivne koronarne arterijske bolesti, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, neishemijska kardiomiopatija, stres kardiomiopatija, miokarditis, aritmije, perikarditis, i perikardna efuzija . SARS-CoV-2 virus ulazi u alveolarni epitel preko angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) receptora dovodeći do ekstenzivnog oslobađanja proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa i dr.) koji dalje dovode do	

aktivacije epitelnih ćelija, monocita i neutrofila, koji dovode do vazokonstrikcije i započinju sistemski inflamacioni odgovor - „citokinska oluja”. Endotelne ćelije mogu biti direktno inficirane preko ACE2 receptora dovodeći do endotelne aktivacije i disfunkcije koja aktivira koagulacionu kaskadu stvarajući trombinske i fibrinske ugruške. To stanje dovodi do signifikantnog porasta fibrinogena, C-reaktivnog proteina (CRP), sedimentacije eritrocita (SE), interleukina-6 (IL-6) i nivoa feritina. COVID-19 infekcija dovodi i do sve obuhvatnog hiperkoagulabilnog stanja organizma koji dovodi do makrovaskularne i mikrovaskularne tromboze. Studije su pokazale da abnormalni koagulacioni parametri kod COVID-19 pacijenata su često udruženi sa lošijom prognozom i povećanim mortalitetom. Signifikatni porast D-dimera, kao znak aktivacije koagulacije i fibrinolize, je dobar indikator za identifikaciju visoko-rizične populacije za razvoj venskog tromboembolizma (VTE) u okviru COVID-19 infekcije. D-dimer je test visoke senzitivnosti, ali niske specifičnosti za detekciju aktivnog trombotičkog procesa. Porast neutrofilno-limfocitnog odnosa (NLR) i smanjen broj limfocita povećavaju rizik za trombozu i razvoj VTE. Prolongirano protrombinsko vreme (PT) i povišen fibrinogen su udruženo sa težom kliničkom slikom i većim mortalitetom. U težim COVID-19 infekcijama su pronađena i antifosfolipidna antitela (lupus antikoagulans-LA, antikardiolipini anti-beta-2 glikoproteinska antitela) što dalje povećava rizik za razvoj tromboze.

Akutna lezija srca je najčešće pronađena srčana abnormalnost kod COVID-19 (oko 8–12% svih slučajeva). Čini se da su direktna povreda miokarda uzrokovana uključivanjem virusa u kardiomiocite i sistemski inflamatorni efekti najčešći mehanizmi uključeni u srčanu povredu, i ako postoje različiti drugi mehanizmi, uključujući:

- Akutni infarkt miokarda
- Neusklađenost ponude i potražnje miokarda
- Virusni miokarditis
- Zapaljenje i oštećenje miokarda izazvano oksidativnim stresom

Utvrđeno je da troponin i natriuretski peptidi (B-tip natriuretski peptid (BNP) ili N-terminalni pro hormon BNP (NT-proBNP)) kod pacijenata sa COVID-19 funkcionišu za predviđanje srčanog rizika i prognostičko određivanje teških pacijenata sa COVID-19.

Više koncentracije kreatinin kinaze-(CK-MB), troponina i NT-proBNP takođe su povezane sa ozbiljnošću COVID-19. Stoga je pažljivo praćenje srčanih biomarkera od suštinskog značaja za smanjenje komplikacija i mortaliteta od COVID-19.

Prokalcitonin (PCT) je inflamatorni marker koji takođe može poslužiti kao marker za srčano oštećenje. Ima prognostičku vrednost kod akutnog koronarnog

sindroma sčane insuficijencije. Prokalcitonin može biti i indikator težine bolesti i odrediti težinu COVID-19.

Oko 94,44% osoba koje nisu preživele COVID-19 pokazalo je visok nivo prokalcitonina na dan smrti. Drugi parametar koji takođe može biti marker težine i mortaliteta od COVID-19 je D-dimer. D-dimer je marker formiranja tromba koji se povećava u infarktu miokarda i akutnom koronarnom sindromu. Da bi se dobili ubedljiviji rezultati, urađena je meta-analiza srčanih biomarkera da bi se odredili rastući nivo i nekoliko srčanih markera u slučajevima COVID-19: CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP, troponin i D-dimer. Očekuje se da će rezultati biti prediktivni faktori težine i mortaliteta kod pacijenata sa COVID-19.

Akutnu srčanu povredu karakterišu povišeni nivoi srčanih markera, elektrokardiografske abnormalnosti ili disfunkcija miokarda koja se javlja kod oko 60% teških pacijenata sa COVID-19. Neki od mogućih uzroka ovoga uključuju:

- promene u potražnji i ponudi miokarda
- akutna aterotromboza usled zapaljenja i virusne i infekcije
- mikrovaskularna disfunkcija usled mikrotromba ili vaskularnog oštećenja
- kardiomiopatija povezana sa stresom
- citokinska oluja
- direktna toksičnost virusa

Takođe se smatra da je receptor za angiotensin konvertujući enzim (ACE) 2 kao ulazak virusa povezan sa povredom miokarda usled COVID-19. Pored klasičnih srčanih markera kao što su troponin i CK-MB, za koje se pokazalo da su se povećali u prethodnim studijama, ova meta-analiza je takođe pokazala da su PCT, NT-proBNP, BNP i D-dimer takođe povećani kod teškog COVID-a. -19 i smrti od toga. NT-proBNP i BNP su marker lezije miokarda koji se koriste za dijagnozu, prevenciju i planiranje bezbednog otpuštanja kod srčane insuficijencije. D- dimer je proizvod razgradnje fibrina, što ukazuje na abnormalnu hemostazu i intravaskularnu trombozu.

Nekoliko mehanizama objašnjava povišene srčane markere kod teškog COVID-19: virusni miokarditis, oštećenje miokarda izazvano citokinom, mikroangiopatija i nemaskirana CAD. ACE2 receptori miokarda su mete za SARS-CoV2.

SARS-CoV2 može izazvati indirektno kardiovaskularno oštećenje kroz aktivaciju imunog sistema. Virus se vezuje za receptore za prepoznavanje obrazaca (PRR), koji iniciraju odbranu domaćina-imune. Imuni sistem domaćina izaziva inflamatorne odgovore, što dovodi do citokinske oluje. Ovo uzrokuje oštećenje miokarda oslobađanjem reaktivnih vrsta kiseonika (ROS), endogenog azotnog oksida (NO) i molekularnih proteina povezanih sa oštećenjem (DAMP) od

strane povređenog miokarda. Citokini i disregulacija imuniteta domaćina uzrokuju direktne i indirektne povrede srca, što dovodi do povećanja troponina i CK-MB. Stres zida miokarda izaziva oslobađanje NT-proBNP i BNP. Može se pogoršati bubrežnom insuficijencijom kao komplikacijom, što narušava njihov klirens. SARS-CoV2 takođe može da izazove direktnu citotoksičnost preko apoptoze posredovane 3C proteinazom, poremećenih mehanizama translacije proteina domaćina, disbalansa ćelijske homeostaze i disregulacije imunološkog odgovora domaćina. Hipoksična stanja, respiratorni distres, metabolička acidoza, poremećaji tečnosti/elektrolita i aktivacija neuro-hormonskog sistema mogu pogoršati oštećenje srca, čak i izazvati aritmije i srčani zastoj. Upala srca koja se javlja u ovom stanju može povećati nivoe PCT. Kod COVID-19 može doći do neravnoteže između koagulacije i upale, što dovodi do hiperkoagulopatije. Postoji interakcija između urođenog imunog sistema i tromboze, što se može videti i povećanja D-dimera.

Povećani nivoi D-dimera mogu predvideti težinu smrtnost pacijenata sa COVID-19. Endotelna disfunkcija, citokinska oluja, pojačana regulacija angiotenzina II i vasculitis promovišu koagulopatiju, što rezultira povećanjem D-dimera

Presepsin, takođe poznat kao rastvorljivi podtip CD14 (sCD14-ST), je fragment glikoproteina koji uglavnom sintetišu i oslobađaju ćelije loze monocita-makrofaga kao odgovor na široku lepezu infekcija (Lippi & Cervellin, 2019). Za razliku od drugih konvencionalnih biomarkera sepse, naime prokalcitonina, jedna teorijska prednost merenja presepsina kod pacijenata sa teškim akutnim respiratornim sindromom infekcije korona virusom 2 (SARS-CoV-2) je ta što njegova cirkulišuća vrednost može direktno odražavati kliničku težinu bolesti korona virusa 2019 (COVID-19) i odražava prisustvo ko- ili super-bakterijskih infekcija, koje se javljaju sa visokom učestalošću (do 34%) kod pacijenata sa COVID-19 sa teškim ili kritičnim stanjima (Rosenthal et al., 2020). Takođe je prijavljeno da gljivične ko- i super-infekcije mogu da zakomplikuju klinički tok do 12% pacijenata sa COVID-19, dok opterećenje virusnim ko- i super-infekcijama takođe može biti čak 15% (Musuuza et al., 2021), pri čemu su oba stanja povezana sa preko 3 puta većim rizikom od smrti.

Još jedan važan aspekt koji treba uzeti u obzir je da ćelije loze monocita-makrofaga mogu biti direktno inficirane i aktivirane SARS-CoV-2, izazivajući oslobađanje mnoštva proteina, citokina i drugih imunih medijatora, uključujući presepsin (Junqueira et al., 2021) čije brzo i lako merenje može da pruži dragocene kliničke informacije o riziku od razvoja takozvane citokinske oluje (Lippi & Plebani, 2021). Homocistein je aminokiselina koja sadrži sumpor i nije efikasno ugrađena u proteine. To je metabolički intermedijer koji nastaje kada se aminokiselina metionin metabolizira u homocistein i može se izlučiti urinom (Hou & Zhao, 2021). Homocistein može biti metiliran da bi se formirao metionin ili konvertovan

putem trans-sulfuracije u cistationin, a zatim u cistein. U putu metilacije potrebni su vitamin B12, folati enzim metilen tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), tako da deficit ili ozbiljan nedostatak ovih vitamina može dovesti do akumulacije homocisteina u krvi, posebno kod onih koji imaju specifične mutacije u genu MTHFR. Što se tiče puta trans-sulfuracije, potrebni su vitamin B6 i enzim cistationin-b-sintaza (CBS). Funkcija bubrega je još jedan faktor koji utiče na nivo homocisteina. Hiperhomocisteinemija se tipično definiše kao prisustvo abnormalno povišene koncentracije ukupnog homocisteina u plazmi (Raghuber & Matsha, 2021).

Iako je u određenim slučajevima stepen hiper homocisteinemije definisan kao „umeren/blag“, „srednji“ ili „ozbiljan“, nije postignut dogovor o pragovima koji bi trebalo da definišu takve granice. Sa „normalnom“ koncentracijom koja se obično kreće između 5–15 mmol/L, blagu, srednju i tešku hiper homocisteinemiju je istorijski definisao Donald V. Jacobsen kao vrednosti u plazmi koje se kreću između 15–25 mmol/L, 25–50 mmol/L i >50 mmol/L, respektivno. Poznato je da veoma visoke vrednosti homocisteina u plazmi uočene kod homocistinurije usled nedostatka CBS mogu dovesti do kardiovaskularnih bolesti. Suprotno tome, veza između umereno povišenih vrednosti homocisteina i kardiovaskularnih komplikacija ostaje kontroverzna (Ponti isar., 2021). Refsum i kolege su istraživali ovu povezanost u populaciji od preko 18.000 ispitanika, zaključivši da je hiper homocisteinemija povezana sa rizikom od hospitalizacije zbog kardiovaskularnih bolesti na način koji zavisi od koncentracije, ali je postala značajnija kod starijih osoba (tj., nakon 65 godina) (Refsum isar., 2006). Van der Meer i njegove kolege su takođe otkrili da su povišeni nivoi homocisteina povezani sa venskom trombozom (van der Meer isar., 1997). U tom cilju, uprkos tome, veza između homocisteina i kardiovaskularnih bolesti ostaje delimično nerazjašnjena jer nije definitivno dokazano da li je ovaj metabolit aktivan igrač (tj. Uzročni faktor) ili običan posmatrač (npr. marker lošeg načina života), ili oštećena bubrežna funkcija, dodatne studije su pokušale da odgovore na ovo pitanje interventnim ispitivanjima.

Zbog velikog opterećenja tromboze uočenog kod pacijenata sa infekcijom SARS-CoV-2, posebno kod onih sa teškom/kritičnom bolešću, cilj ovog članka je da pruži ažurirani pregled moguće uloge hiper homocisteinemije u uticaju na nepovoljno napredovanje COVID-19

Naznake o tome kako povećani nivoi IL-6 i drugih citokina koji nastaju u ARDS utiču na imunitet potiču od eksperimentalno izazvane virusne infekcije pluća gde IL-6 može imati kontekstualne zaštitne ili pogoršavajuće uloge, uključujući težinu infekcije, preživljavanje. Interleukin-6 takođe igra važnu ulogu u odgovorima na popravku pluća na konvulzivni hilihemijjskih uvreda, što ukazuje da bi vreme primene anti-IL6R moglo uticati na pravilno remodeliranje kiva. U ljudskim

epitelnim ćelijama, SARS-CoV2 je bio u stanju da indukuje veći IL-6 u poređenju sa virusom gripa-A i virusom humane para-influence tipa 2, ali je zanimljivo indukovao manje SOC3 od drugih virusa, što sugerise potencijalnu osnovu za preuveličane IL-6 odgovore sa ove porodice virusa (Okabayashi I sar., 2006). Pojavljuje se slika COVID-19 ARDS-a i proinflammatory citokina „drugog talasa“, uključujući IL-6 i druge koji dovode do patologije poput MAS-a. Biologija IL-6 je složena sa angažovanjem citokina na membranski usidrenom IL-6R i gp130 ko-receptoru za koje je poznato da imaju homeostatske i reparaturne odgovore tkiva. Međutim, mnoge neimune ćelije, uključujući ćelije čisto malne i epitelne ćelije, mogu da izazovu izražene neinflamatorne odgovore kada se rastvorljivi IL-6R-IL-6 usidri za membranu gp130 u onome što se naziva trans-signalizacijom (Mihara I sar., 2012). Ovo angažovanje snažno aktivira inflamatorne odgovore. Izveštaji pokazuju da mišje plućne stromalne ćelije uključuju ćimio fibroblaste signaliziraju i putem IL-6R i trans signalizacije, ali pneumociti tipa 2 nemaju rastvorljivi membranski IL-6 receptor što ukazuje da ovi signali prenose isključivo preko IL-6R trans signalizacije (Velazquez-Salinas I sar., 2019). S obzirom na to da trans signalizacija obično pokreće inflamatorne reakcije, to može uticati na imunitet COVID-19.

Sa teškom respiratornom infekcijom i hipoksijom u okruženju teške respiratorne infekcije i sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) izazvanog COVID-19, vrlo je verovatno da će pacijenti razviti povredu miokarda (Driggin I sar., 2020). Povreda miokarda povezana sa SARS-CoV-2 dogodila se kod 5 od prvih 41 pacijenata kojima je dijagnostikovano COVID-19 u Vuhanu, što se uglavnom manifestovalo povećanjem nivoa srčanog troponina I- visoke osetljivosti (Hs-cTnI (>28 pg/ ml) (Huang I sar., 2020). Takav nalaz je povezan sa težim oboljenjem i lošijom prognozom. U drugom izveštaju o 138 pacijenata sa COVID-19 u Vuhanu, 36 pacijenata zahteva intenzivnu negu. Nivoi biomarkera povrede miokarda bili su značajno viši kod pacijenata lečenih na intenzivnoj jedinici nego kod onih koji nisu lečeni na intenzivnoj jedinici (srednji nivo kreatin-kinaze (CK)-MB 18 U/l naspram 14 U/l, $P < 0,001$; Hs- cTnI nivo 11,0 pg/ml naspram 5,1 pg/ml, $P = 0,004$), što sugerise da pacijenti sa teškim simptomima često imaju komplikacije koje uključuju akutnu povredu miokarda (Wang I sar., 2020). Druga studija kritično bolesnih pacijenata sa COVID-19 pokazala je da je 33% ($n = 7$) pacijenata razvilo kardiomiopatiju (Arentzisar., 2020).

Pregledistraživanja

Pregledano je 29 studija koje se sastoje od 18 studija u vezi sa ozbiljnošću COVID-19 i 13 u vezi sa smrtnošću od COVID-19. Studije Zhang et al. i Cen et al. pružio podatke i o težini i o smrtnosti od COVID-19. Uključene studije uključivale su 972 učesnika sa teškim COVID-19, 2590 sa blagim oblikom COVID-19, 1386 smrtnih slučajeva i 4577 preživelih slučajeva. Za studije ozbiljnosti, skoro sve uključene studije sprovedene su u Kini, uglavnom u

Vuhanu, a jedna studija je sprovedena u Švajcarskoj. Što se tiče studija mortaliteta, 61,54% je obavljeno u Kini, 23,08% u Italiji, a zatim u SAD i Turskoj. Dizajn studije šest od 29 članaka (20,69%) bio je prospektivna kohorta, dok je većina bila retrospektivna. Kvalitet studija je proveren korišćenjem NOQS. Utvrđeno je da su skoro sve uključene studije imale visok kvalitet.

Ova meta-analiza je ispitala korelaciju između odabranih srčanih markera i težine/smrtnosti od COVID-19. Pacijenti sa teškim COVID-19 imali su značajno više CK-MB (SMD = 0.64, 95% CI = 0.191.00, P = 0.006), PCT (SMD = 0.47, 95% CI = 0.260.68, P < 0.00001), NT-proBNP (SMD = 1.90, 95% CI = 1.632.20, P = 0.04), BNP (SMD = 1.86, 95% CI = 1.632.09, P < 0.00001), i D-dimer (SMD = 1.30, 95% CI = 0.911.69, P < 0.00001) u poređenju sa blagim grupama. U poređenju sa mortalitetom, pacijenti koji su umrli od COVID-19 imali su značajno više biomarkere, uključujući CK-MB (SMD = 3.84, 95% CI = 0.627.05, P = 0.02), PCT (SMD = 1.49, 95% CI = 0.862.13, P < 0.00001), NT-proBNP (SMD = 4.66, 95% CI = 2.426.91, P < 0.00001), troponin (SMD = 1.64, 95% CI = 0.832.45, P < 0.00001), i D-dimer (SMD = 1.30, 95% CI = 0.911.69, P < 0.00001).

Ova meta-analiza je pokazala da je povećanje u nekoliko srčanih markera (CK-MB, BNP, PCT, D-dimer) su značajno povezani sa COVID-19 i smrtnošću.

Retrospektivna studija o 68 smrtnih slučajeva i 82 otpuštenih pacijenata obolelih od COVID-19 u Vuhanu, Kina, pokazala je da postoje značajne razlike u broju leukocita, apsolutnim vrednostima limfocita, trombocita, albumina, ukupnog bilirubina, azota uree u krvi (BUN), kreatinin u krvi, mioglobina, srčani troponin, C-reaktivni protein (CRP) i IL-6 između dve grupe (Ruan i sar., 2020).

Kao reakcija akutne faze, većina pacijenata ima povišen C-reaktivni protein (CRP), uz povišen nivo feritina i brzinu sedimentacije eritrocita (ESR). I kineske smernice i smernice američkog CDC-a preporučuju testiranje na CRP, pošto većina slučajeva COVID19 ima značajno povišen CRP, sa višim CRP-om koji ukazuje na lošu prognozu i težu bolest (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Nivoi PCT-a su obično normalni pri prijemu, ali mogu da se povećaju kod onih sa teškim oblikom COVID-19 zbog sekundarne bakterijske infekcije. Nivoi biomarkera u serumu za srčanu funkciju su takođe korisni indikatori koji pomažu u dijagnozi, upravljanju i riziku od progresije do teškog stanja COVID-19. Analiza odnosa kardiovaskularnih bolesti i terapije lekovima sa bolničkom smrću među hospitalizovanim pacijentima pokazala je da su koronarna arterijska bolest, srčana insuficijencija i srčana aritmija među glavnim faktorima rizika povezanim sa bolničkom smrću od COVID-19 (Mehra i sar., 2020). Dakle, fulminantni miokarditis je bio jedan od glavnih faktora koji su doprineli brzom pogoršanju bolesti i na kraju smrtnom ishodu. Pažljivo praćenje promena srčanih biomarkera

kao što je troponin i moždani natriuretski peptid (BNP) ili NT-proBNP je potrebno za pacijente sa teškim ili kritičnim oboljenjima [32,50,113,118]. Abnormalne biohemijske promene su takođe prijavljene kod dece sa infekcijom SARS-CoV-2 (Henry isar., 2020). Zbog toga je biohemijsko praćenje važno u lečenju COVID-19 kod dece.

Od 3046 pacijenata sa COVID-19 uključenih u studiju, isključeno je 48 pacijenata bez evidencije o statusu preživljavanja, 29 pacijenata bez klasifikacije težine bolesti i 15 pacijenata sa sumnjom na CAD, ali bez dijagnoze. U preostaloj kohorti od 2954 pacijenata, 1439 pacijenata su bili blagi/umereni slučajevi, a 1515 su bili teški/kritični slučajevi. Među 1439 lakih/umerenih slučajeva, 71 je imao CAD. 538 teških/kritičnih slučajeva imalo je potpune podatke o biomarkerima tokom hospitalizacije, od kojih je 79 imalo CAD (Dong isar., 2020).

Među finalnom kohortom od 2954 pacijenata, srednja starost je bila 60 godina (raspon 50–68 godina), 1461 (49,5%) su bile žene, a 1515 (51,3%) su bili teški/kritični slučajevi. Medijan boravka u bolnici za teške/kritične pacijente bio je značajno duži od onog za blage/umerene slučajeve. U poređenju sa blagim/umerenim slučajevima, teški/kritični pacijenti su imali veću verovatnoću da dožive stezanje u grudima. Komorbiditeti su bili češći među teškim/kritičnim pacijentima u poređenju sa blagim/umerenim slučajevima, uključujući hipertenziju, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, hroničnu opstruktivnu bolest pluća (Dong I sar., 2020).

Što se tiče radioloških i laboratorijskih nalaza, teški/kritični pacijenti su imali značajno veće nivoe C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera, interleukina-6 (IL6), prokalcitonina (PCT) i veći procenat neutrofila (NEUT%), limfocita (LIM%) i monocita (MONO%) u prvoj nedelji prijema. Serumski srčani markeri, naime; BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH, takođe su bili drastično povišeni kod teških/kritičnih pacijenata tokom prve nedelje. Generalno, rezultati su pokazali izraženiju aktivaciju patofizioloških puteva kod težih slučajeva COVID-19 (Zimmermann & Curtis, 2020).

Da bi se procenio odnos između stepena srčane abnormalnosti i ishoda bolesti kod pacijenata sa COVID-19, mereni su serumski srčani markeri tokom hospitalizacije. Zbog 0% mortaliteta i povoljne prognoze blagih/umerenih pacijenata, fokusirali su se na 1.515 pacijenata sa teškim/kritičnim COVID-19 u period praćenja. Pet srčanih biomarkera, naime, BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH, prikupljeno je za procenu funkcije srca. Za otkrivanje BNP, tokom hospitalizacije testirano je 1456 uzoraka od 835 pacijenata. Svaki pacijent je testiran 1 do 19 puta, a 281 (33,6%) je testiran više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju a-HBDH i LDH testirano je 3900 uzoraka od 1443 pacijenta. Svaki pacijent je testiran 1 do 27 puta, a 835 (57,9%) je testirano više puta. Srednji interval

uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju ukupnog CK-MB, testirano je 3885 uzoraka od 1442 pacijenta. Svaki pacijent je testiran 1 do 27 puta, a 834 (57,8%) je testirano više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Za detekciju ukupnog hsTnl, testirano je 1126 uzoraka od 660 pacijenata. Svaki pacijent je testiran 1 do 18 puta, a 209 (31,6%) je testirano više puta. Srednji interval uzorkovanja bio je 4 dana među pacijentima koji su testirani više puta. Ukupno 538 kritičnih/teških pacijenata imalo je svih pet kardijalnih markera tokom hospitalizacije (Lippi & Plebani, 2020).

Ukupno, 171 (20,5%), 79 (12,0%), 529 (36,7%), 124 (8,6%) i 447 (3,1%) pacijenata je pokazalo abnormalne serumske nivoe BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK -MB i LDH, respektivno. Pacijenti sa povišenim nivoom srčanog markera tokom hospitalizacije pokazali su značajno veći mortalitet od onih sa normalnim nivoom u serumu. Isti trend je primećeni u stopi prijema na intenzivnu negu. Kada se uzmu u obzir podaci o detekciji u toku prve nedelje nakon prijema, BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH su otkriveni kod 706 pacijenata, 551 pacijenta, 1345 pacijenata, 1342 pacijenata i 1345 pacijenata, respektivno. 125 (17,8%), 52 (9,4%), 470 (35,0%), 78 (5,8%) i 385 (28,7%) pacijenata pokazalo je abnormalne serumske nivoe BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB, i LDH. Pacijenti sa povišenim nivoom srčanih markera tokom prve nedelje nakon prijema takođe supokazali značajno veći mortalitet i stopu prijema u intenzivnu i intenzivnu terapiju nego oni sa normalnim nivoima u serumu. Serumski nivoi BNP, hs-TNI, a-HBDH, CK-MB i LDH su bili značajno viši tokom hospitalizacije kod onih koji nisu preživeli nego kod preživelih. Rezultati su predstavljali pacijente koji imaju abnormalan nivo srčanih markera u prvoj nedelji nakon prijema i tokom hospitalizacije mogu predvideti pogoršanje ili progresiju (Bao i sar., 2020)

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja

1. utvrđivanje postojanja laboratorijski kardijalnih i ostalih markera i kliničkih pokazatelja za težinu kliničke forme bolesti i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
2. utvrđivanje razlike vrijednostima u laboratorijskim parametrima – Presepsin, Mioglobin, BNP, TnT, IL6, D-DIMER, Homocystein i opšta biohemija (glukoza, kreatinin, urea, ALT, AST, CRP, LDH, CK-CKMB) kod pacijenata sa Covid-19 u različitim fazama bolesti
3. ispitivanje povezanosti kardijalnih markera i mortaliteta kod pacijenata sa COVID 19 infekcijom
4. ispitivanje razlike u nivoima CK-MB, PCT, BNP i D-dimera između teških i neteških pacijenata sa COVID-19.
5. uloga srčanih markera za predviđanje prognoze pacijenata sa COVID-19.

Hipoteza istraživanja:

H1: Infekcija COVID-19 može dovesti do kardiovaskularnih manifestacija koje dovode do promena u biohemijskim analizama krvi, kao i u kardiovaskularnim markerima.

H2: Pored konvencionalnih faktora rizika, osobe obolele od COVID-19, a sa pogoršanim kardijalnim markerima (Presepsin, Mioglobin, BNP, TnT, IL6, D-DIMER, Homocystein, CK-CKMB) mogu imati posebno visok rizik od razvoja kardiovaskularne komplikacije i smrtnog ishoda

H3: Značanja povezanost srčanih biomarkera u slučajevima sa COVID-19 pomaže liječenju i predviđanju prognoze u upravljanju bolesti, posebno kod teško bolesnih pacijenata

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje bi predstavljalo retrospektivnu studiju. Kojom je planirano da bude obuhvaćeno sto ispitanika COVID-19 infekcijom iz Klinike za infektivne bolesti u Kliničkom Univerzitetskom centru Kosova

Bolesnici su osobe kod kojih se zbog kliničkog stanja ili komorbiditeta ocijenilo da zahtijevaju hospitalizaciju.

Dijagnoza pacijenata sa COVID-19 postavljala se na osnovu anamneze, kliničkih znakova, rendgenskog snimka i pozitivnog RT-PCR testa

Pacijenti su podeljeni u tri grupe:

Prva grupa su pacijenti koji su bili sa ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom.

Druga grupa su pacijenti primljeni sa COVID-19 i lečeni sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima CPAP-om.

Treća grupa su pacijenti sa mehaničkom ventilacijom putem intubacije.

Uzimanje krvi za laboratorijske analize, vršeno je u prostorijama Klinike za infektivne bolesti u Kliničkom Univerzitetskom Centar Kosova. Centrifugiranjem krvi u različitim epruvetama, izdvojen su serum i plazma u 3 alikvota od 1 ml, konzerviran u deep freezer-u. na Klinici za biohemiju, na temperature od - 80. Kardijalni markeri kao što su Troponin, Mioglobin, Homocystein, proBNP, CK i CKMB, markeri inflamacije Interleukin 6, C-reaktivni protein, Presepsin, D-dimer, kao i drugi biohemijski parametri kao što su Glukoza, Urea, Kreatinin, AST, ALT, Ukupni bilirubin, Direktni bilirubin, Totalni proteini, Abumin, LDH su određeni kod svih pacijenta.

Za odvajanje seruma i plazme uzorci su uzeli monovetima kompanije "Sarsted". Predanalitički tretman uzorka vršeni su u skladu sa standardima potrebnim za vrste ispitivanja prema metodama za njihovo merenje.

Biohemiski parametri (glukoza, kreatinin, urea, ALT, AST, CRP, LDH, CK, CKMB, Bilirubin, Total protein, albumin) su određivani u biohemijskom autoanalizatoru ILab 650, na Klinici za biohemiju. Kalibratori i kontrola kvaliteta vršeni su prema uputstvima proizvođača ILAB sa proizvodima iste kompanije.

Za određivanje TnT, IL6, BnP koristiće se imunoesej sendvič metoda dvostrukog antitijela kemiluminiscencije imunotehnologije u Cobas E-411(Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany).

Određivanje D dimer u citratnoj plazmi vršeno je korišćenjem enzimskog imunosorbentnog (Immuno Enzymometric Assay) testa u Tosoh ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Za mjerenje Presepsina, Homocysteina u uzorcima krvi sa EDTA, plazma je odvojena od cijele krvi centrifugiranjem na temperature od 25C tijekom 10 min na 3000g i pohranjena na -80 za naknadnu analizu, koristiće (Immuno Enzymometric Assay) u Tosoh ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Za određivanje Mioglobina korišćirno je serum i imunoenzimaska metoda (Immuno Enzymometric Assay) ST AIA-PACK System Analyzer (Tosoh Corporation Tokyo, Japan).

Očekivani naučni doprinos

SARS-CoV-2 virus se prenosi putem aerosola, a u ćelije ulazi putem enzima koji konvertuje angiotenzin, receptora koji se nalazi ne samo u plućima, veći u srčanom mišiću i posebno krvnim udovima.

Ovi receptori se često nalaze u povećanom broju kod pacijenata posle infarkta miokarda, sa dijabetesom, hipertenzijom, i to je verovatno jedan od razloga zašto su pacijenti sa prethodnim srčanim bolestima I šećernom bolešću u povećanom riziku od nastanka težih formi COVID-19.

Mehanizam patološkog delovanja korona virusa je višestrukio buhvatao štećenje ćelija posredovan u citokinima, upalu endotela i mikro embolije, direktnu ćelijsku invaziju virusa, što dovodi do različitih kliničkih događaja u vidu miokarditisa, akutnih koronarnih događaja, plućne embolije, srčane slabosti, šoka i smrti. Visoki CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP i D-dimer mogu biti prediktivni markeri za ozbiljnost COVID-19, dok visoki CK-MB, PCT, NT-proBNP, BNP, troponin i D-dimer mogu biti prediktivni markeri za preživljavanje pacijenata sa COVID-19.

Utvrđiti da su srčani markeri i drugi specifični marker (CK-MB, BNP, NT-proBNP, troponin i nivoi D-dimera ključni laboratorijski parametri za dijagnozu I prognozu, i pomoću kojih se predviđa težina kliničke slike i smrtnost od COVID-

19 kao i da bi se utvrdila uloga I drugih markera Presepsin, Mioglobin, TnT, IL6, Homocystein za predviđanje prognoze pacijenata sa COVID-19.

Spisak objavljenih radova kandidata

(dati spisak objavljenih radova kandidata)

Popis literature

1. Abboud A, Januzzi JL. Heart failure biomarkers in COVID-19. *Am Coll Cardiol* 2020
2. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020; 194: 101–115.
3. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M. et al. (2020) Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*, 4720, pp. 2019-2021
4. Arnetz B. High-sensitivity procalcitonin (hs-PCT): A marker for identification of arteriosclerosis and myocardial infarction?.. *Lab Med* 2008;39:607–10
5. Ataoğlu HE, Yilmaz F, Uzunhasan I, Çetin F, Temiz LÜ, Döventaş YE, et al. Procalcitonin: a novel cardiac marker with prognostic value in acute coronary syndrome. *J Int Med Res* 2010;38:52–61
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes MetabSyndr Clin Res Rev* 2020;14:247–50
7. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, Qian W. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:16.
8. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol* 2020;1–14
9. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang X-H, Lei Y, Xu C, et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(9):1242–7
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020
11. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc Med* 2020;25(5)471–8
12. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.*2020;8:515.
13. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G. et al. (2020) Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic *J. Am. Coll. Cardiol.*
14. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* 2020;21:1–7
15. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*2020;92:819–23
16. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
17. Hou H, Zhao H. (2021) Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. *Clin ChimActa*;512:7–11

18. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106051
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China *Lancet*, 395 (10223), pp. 497-506
21. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol* 2019;94:833–9
22. Junqueira, C, Crespo, Â, Ranjbar, S, Ingber, J, Parry, B, Ravid, S, et al.. (2021) SARS-CoV-2 infects blood monocytes to activate NLRP3 and AIM2 inflammasomes, pyroptosis and cytokine release. *medRxiv*
23. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J* 2020;226:29–44
24. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020; 46(06): 1105–1108.
25. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
26. Lippi, G, Plebani, M. (2021) Cytokine “storm”, cytokine “breeze”, or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med*;59:637–9
27. Lippi, G. Cervellin, G. (2019) Can presepsin be used for screening invasive fungal infections? *Ann TranslMed*;7:87
28. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127
29. Mahajan K, Chand Negi P, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. *Diabetes MetabSyndr Clin Res Rev* 2020;14:929–31
30. Mansour HM, El-Sakhawy YN. Initially presented acute coronary syndrome: does D-dimer imply any clinical significance?. *Egypt J Haematol* 2020;45:23
31. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJHLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–1034.
33. Mihara M., Hashizume M., Yoshid H., Suzuki M. and Shiina M.J.C.S. (2012) IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. 122, pp. 143-159
34. Möckel M, Searle J, Maisel A. The role of procalcitonin in acute heart failure patients. *ESC Hear Fail* 2017;4:203–8
35. Musuuza, JS, Watson, L, Parmasad, V, Putman-Buehler, N, Christensen, L, Safdar, N. (2021) Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*
36. Okabayashi T., Kariwa H., Yokota S., Iki S., Indoh T., Yokosawa N. et al. (2006) Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections, *J Med Virol*, 78, pp. 417-424
37. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, et al. (2021) Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 Covid19 patients. *Clin Chem Lab Med*;59:e354–7..

38. Raghubeer S, Matsha TE. (2021) Methylenetetrahydrofolate (Mthfr), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*;13: 4562.
39. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J ThrombHaemost.* 2020; 18(07): 1747–1751.
40. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. (2006) The hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*;136:1731S–40S.
41. Reihani H, SepehriShamloo A, Keshmiri A. Diagnostic value of D-dimer in acute myocardial infarction among patients with suspected acute coronary syndrome. *Cardiol Res* 2018;9:17–21
42. Rosenthal, N, Cao, Z, Gundrum, J, Sianis, J, Safo, S. (2020) Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*
43. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848.
44. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HUH, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Hear Vasc*2020;29:100589
45. Shao L, Li X, Zhou Y, Yu Y, Liu Y, Liu M, et al. Novel insights into illness progression and risk profiles for mortality in non-survivors of COVID-19. *Front Med* 2020;7:1–10
46. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5 (7):802–10
47. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail* 2020;470–5
48. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJC, McCarthy JR, Irene M. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure. *Life* 2020;260:118482.
49. van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. (1997) The Leiden thrombophilia study(Lets). *ThrombHaemost*;78:631–5.
50. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L. and Borca M.V.(2019) The role of interleukin 6 during viral infections 10, p. 1057
51. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 2020
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*, 323 (11), pp. 1061-1069
53. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020;8:1–11
54. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): e38.
55. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355–368

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof.dr Ljilja Gledovic Music	(Potpis) <i>Ljilja Gledovic Music</i>
Drugi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis)
Doktorand	Iliriana Osmani	(Potpis) <i>Iliriana Osmani</i>
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
Podgorica, 20.12.2022		
		Ime i prezime doktoranda <i>Iliriana Osmani</i>