

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Luka Švitek

**BIOLOŠKI BILJEZI PRI PROCJENI RIZIKA ZA RAZVOJ TEŠKOG I KRITIČNOG
OBЛИKA COVID-19 U HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA**

Doktorski rad

Osijek, 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Mandić, mag. med. biochem.

Komentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić, prim. dr. med.

Rad ima 95 stranica.

Predgovor rada

Istraživanje na kojem se temelji doktorska disertacija provedeno je u okviru institucijskog znanstveno-istraživačkog projekta Medicinskog fakulteta u Osijeku, IP17, za 2024. godinu.

Zahvale

Zahvaljujem svima koji su žrtvovali svoje vrijeme kako bih ga ja imao dovoljno za provođenje i pisanje ovog istraživanja.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. COVID-19	1
1.2. Potencijalne uloge čimbenika diferencijacije rasta 15 (GDF-15).....	2
1.3. GDF-15 i COVID-19	4
1.4. Uloge lipokalina povezanog s neutrofilnom gelatinazom (NGAL).....	5
1.5. NGAL i COVID-19	6
1.6. Ostali laboratorijski pokazatelji u bolesnika s COVID-19	8
2. Hipoteza	10
3. Ciljevi.....	11
4. Ispitanici i metode.....	12
4.1. Ustroj studije.....	12
4.2. Ispitanici.....	12
4.3. Metode	13
4.4. Statističke metode	15
5. Rezultati	17
5.1. Osnovna obilježja bolesnika	17
5.2. Klinička obilježja bolesnika.....	19
5.3. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja s ishodom bolesti	26
5.4. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja sa smještajem u JIL.....	34
5.5. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja s duljinom hospitalizacije	40
5.6. Povezanost urinarnog NGAL-a i GDF-15 s oblikom bolesti	47

5.7. Utjecaj GDF-15, urinarnog NGAL-a, ostalih laboratorijskih pokazatelja, dobi, komorbiditeta, komplikacija i kliničkih ljestvica na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju i smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19.....	48
5.7. Uloga GDF-15, urinarnog NGAL-a, ostalih laboratorijskih pokazatelja, dobi, komorbiditeta, komplikacija i kliničkih ljestvica kao dijagnostičkih pokazatelja smještaja u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19 (ROC-analiza)	53
6. Rasprava.....	59
6.1. Saznanja o GDF-15 koja proizlaze iz studije.....	60
6.2. Saznanja o NGAL-u koja proizlaze iz studije	64
6.3. Izdvojena saznanja o ostalim istaknutim pokazateljima koja proizlaze iz studije.....	67
6.4. Ograničenja studije	69
7. Zaključak	71
8. Sažetak	73
9. Summary	74
10. Literatura.....	75
11. Životopis	87

Popis kratica korištenih u tekstu (abecednim redom)

ACE-inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ARDS – sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

AST – aspartat aminotransferaza

AT-III – antitrombin III

AUC – površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CI – raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CK – kreatin kinaza

CMIA – kemiluminiscentna mikročestična imunoanaliza

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

CXCL4 – trombocitni faktor 4 (engl. *platelet factor 4; chemokine (C-X-C motif) ligand 4*)

DKS – diferencijalna krvna slika

ECLIA – elektrokemiluminiscentna metoda

GCS – Glasgowska ljestvica kome

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15 (engl. *growth/differentiation factor 15*)

GFRAL – receptor sličan receptoru alfa za neurotrofni faktor dobiven iz glija stanica (engl. *Glial cell-derived neurotrophic factor receptor alpha-like receptor*)

GGT – gama-glutamil transferaza

HFNC – visoko-protočna nosna kanila (engl. *high-flow nasal cannula*)

HRR – omjer hemoglobina i raspoljele eritrocita po volumenu

hs TnI – visoko osjetljivi troponin I

IL-2 – interleukin 2

IL-6 – interleukin 6

IMV – invazivna mehanička ventilacija

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KKS – kompletna krvna slika

LDH – laktat dehidrogenaza
MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)
MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita
MCV – prosječni volumen eritrocita
mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid*)
NET – neutrofilne izvanstanične zamke (engl. *neutrophil extracellular traps*)
NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)
NLR – omjer neutrofila i limfocita
qSOFA – brza sekvencijalna procjena zatajenja organa (engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*)
PCR – test lančane reakcije polimeraze
PCT – prokalcitonin
PF-4 – trombocitni faktor 4 (engl. *platelet factor 4; chemokine (C-X-C motif) ligand 4*)
PV – protrombinsko vrijeme
RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu
RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)
ROC – značajka djelovanja prijemnika (engl. *Receiver Operating Characteristic*)
SARS-CoV-2 – teški akutni respiratori sindrom, koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
sO₂ – saturacija periferne krvi kisikom
TGF-β – transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor β*)
TNF-α – tumorski čimbenik nekroze α (engl. *tumor necrosis factor α*)

1. Uvod

1.1. COVID-19

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) je bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Radi se o virusu koji pripada obitelji *Coronavirusa*, odnosno o RNA virusu koji se umnaža unutar stanice domaćina [1]. Ponajviše se prenosi respiratornim putem, a odlikuje ga brzo širenje i potencijal da uzrokuje epidemije i pandemije [2, 3]. Prije nego što je proglašen kraj globalne opasnosti od COVID-19 u svibnju 2023. godine, bolest je rezultirala procijenjenim viškom od 15 milijuna smrtnih slučajeva samo u 2020. i 2021. godini [4]. S obzirom na to da se taj virus i dalje pojavljuje povremeno tijekom cijele godine te je vjerojatno da će se zadržati u populaciji, potrebna su daljnja istraživanja koja će olakšati praćenje, diferencijaciju i liječenje bolesnika.

Klinička slika bolesti koju uzrokuje SARS-CoV-2 različita je, najčešće izaziva respiratorne tegobe i to u većini slučajeva suhi kašalj. Bolesnici gotovo uvijek imaju povišenu tjelesnu temperaturu. Povremeno se javljaju i gastrointestinalni simptomi, u prvom redu proljev, a nekada i povraćanje, dok neki bolesnici razviju i kataralne tegobe. Rijetko se mogu susresti i kožni simptomi u vidu osipa (najčešće urtikarijskog ili takozvanih *COVID fingers*). Ostali simptomi bolesti uključuju glavobolju, dispneju, hemoptizu, inapetenciju, grlobolju, bolove u prsima, zimicu, mučninu i poremećaje osjeta mirisa i okusa. Težina bolesti varira od asimptomatskog oblika do vrlo teške ili kritične kliničke slike [3, 5]. Sklonost razvoju težih kliničkih oblika bolesti povećava se s dobi i s određenim komorbiditetima, osobito kardiovaskularnim [3, 6].

Bolesnici s COVID-19 od komplikacija relativno učestalo razvijaju virusnu pneumoniju (rjeđe sekundarne pneumonije), što povremeno dovodi do dispneje, potrebe za suplementacijom kisika, razvoja sindroma akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*), potrebe za mehaničkom ventilacijom, a u konačnici i do smrtnog ishoda.

Moguće su i trombotske te tromboembolijske komplikacije (duboka venska tromboza, plućna embolija, cerebralni inzult, infarkt miokarda, druge ishemiske atake) [7–9]. Jedan od mehanizama

koji je zaslužan za brojne disfunkcije raznih tkiva koje uzrokuje SARS-CoV-2 jest oštećenje endotela krvnih žila, što dodatno potiče tromboembolijske incidente i upalni odgovor [2, 10, 11]. Povremeno dolazi i do neuroloških komplikacija bolesti, u prvom redu encefalopatije [12].

Zašto virus ponekad izaziva smrtni ishod u mlađih bolesnika koji naizgled nemaju težih kroničnih bolesti i dalje nije razjašnjeno, kao ni to da će bolesnici sa sličnim komorbiditetom i kliničkim stanjem prije bolesti ponekad sasvim različito podnijeti COVID-19. Zbog navedenog i dalje traje potraga za odgovarajućim biološkim biljezima koji bi mogli pomoći u ranoj diferencijaciji bolesnika i odgovarajućem terapijskom pristupu.

1.2. Potencijalne uloge čimbenika diferencijacije rasta 15 (GDF-15)

Čimbenik diferencijacije rasta 15 (engl. *growth/differentiation factor 15*, GDF-15) pripada porodici proteina transformirajućeg čimbenika rasta- β (TGF- β), a fiziološki se eksprimira u reproduktivnim organima, odnosno prostati i placenti. Ipak je pokazano da se u nefiziološkim, stresnim uvjetima može eksprimirati i u drugim tkivima koja čine endotelne stanice, stanice glatkog mišića, kardiomiociti, adipociti, makrofagi i druge stanice [13–15]. Mehanizam lučenja GDF-15 i poticanja njegove ekspresije nije do kraja poznat, ali vjerojatno uključuje regulaciju putem interleukina 2 (IL-2), tumorskog čimbenika nekroze α (TNF- α) i drugih medijatora upale čije lučenje povezujemo s povećanom razinom stresa u organizmu [13, 16]. Zanimljiva su i saznanja da lokalna opstrukcija krvotoka dovodi do pojačanog lučenja GDF-15 [13].

Koncentracije GDF-15 u serumu su, u fiziološkim uvjetima, kod zdravih ljudi niske. Za razliku od njih, bolesnici kod kojih je GDF-15 najviše proučavan, oni oboljeli od malignih bolesti, tipično pokazuju veću razine ekspresije i povišene koncentracije GDF-15 u serumu. Osim u bolesnika s malignim bolestima, više koncentracije GDF-15 mogu se pronaći u trudnica [13, 17–19], u adipocitima pretilih pojedinaca [13, 20], a pokazano je i da se njegova ekspresija povećava s dobi [21, 22].

Odlika GDF-15 jest i mala molekularna masa od 25 kD po homodimeru te relativno brza eliminacija putem bubrega, a poluvrijeme eliminacije iznosi tri sata [13].

GDF-15, prema svemu sudeći, ima ulogu i u regulaciji hranjenja, odnosno apetita. Takva su saznanja većinom dobivena iz studija na onkološkim bolesnicima [20, 23, 24]. Mehanizam pomoću kojeg GDF-15 sudjeluje u regulaciji apetita vjerojatno je povezan s njegovim GFRAL-receptorom (engl. *Glial cell-derived neurotrophic factor receptor alpha-like receptor*) u moždanom deblu. Vezanjem na taj receptor dolazi do kaskade koja u onkoloških bolesnika dodatno pomaže gubitku apetita i razvoju kaheksije [20, 24–26]. Zanimljivo, iako su serumske razine GDF-15, kao što je spomenuto, povišene i kod trudnica, kod njih ne dolazi do gubitka apetita i kaheksije, ali postoje podatci da GDF-15 može pogodovati razvoju mučnine i hiperemeze u trudnoći te utjecati na promjene prehrambenih navika u trudnica [13, 19, 27].

Povišene koncentracije GDF-15 povezane su sa stresom i ozljedom tkiva koja može biti mehanička (kod kirurških zahvata), kemijska (djelovanje nekih lijekova i droga), uzrokovana hipoksijom (ozljeda tkiva srčanog mišića tijekom infarkta miokarda) ili se mogu javiti kao odgovor na tešku infekciju (kao što su sepsa i septički šok). Dosadašnje spoznaje upućuju na to kako se GDF-15 kod takvih stanja vjerojatno pojačano luči jer ima protektivnu ulogu na organizam, odnosno pomoću njega ograničava se oštećenje tkiva te potiču imunološki odgovor i prilagodba tkiva upali [13, 15, 25].

GDF-15 proučavan je i kod stanja kronične upale kao što su reumatoидni artritis, Behçetova bolest i šećerna bolest 1. tipa. Sva navedena stanja također dovode do povišene koncentracije GDF-15 u serumu, što sugerira da svaka upala, bila akutna ili kronična, može dovesti do povišenih koncentracija GDF-15, vjerojatno zbog njegove protektivne uloge u organizmu [13, 16, 28, 29]. Možemo pretpostaviti da u akutnoj upali razine GDF-15 brže rastu i dio su brzog odgovora na ozljedu tkiva ili infekciju, dok će kod kronične upale porast GDF-15 biti postupan i trajan, što odražava kontinuirani upalni proces [13, 30].

Unatoč prepostavljenoj zaštitnoj ulozi u tkivima, obično izazvanoj težim oblicima osnovne bolesti, GDF-15 često se prepoznaje kao biološki biljeg povezan s nepovoljnim tijekom bolesti. Budući da COVID-19 u nekih bolesnika izaziva snažan upalni odgovor, ostaje razmotriti kakav je utjecaj SARS-CoV-2 na ekspresiju GDF-15.

1.3. GDF-15 i COVID-19

GDF-15 proučavao se kod plućnih bolesti te se pretpostavlja da se u tih bolesti njegovo lučenje događa iz endotela krvnih žila. S obzirom na to da SARS-CoV-2 ima i izravni i neizravni učinak na endotel, može se očekivati da će kod teže infekcije tim virusom doći do povišenja koncentracije GDF-15 u serumu bolesnika [14]. Osim lučenja iz oštećenog endotela postoje saznanja i da poremećaji metabolizma željeza nastali povećanim oksidativnim stresom mogu pridonijeti ekspresiji GDF-15, a upravo takvi uvjeti prevladavaju u organizmu tijekom teških infekcija [14, 31].

U studiji u kojoj su podatci za GDF-15 dobiveni iz javno dostupne proteomske analize primijećena je pozitivna korelacija između ekspresije GDF-15, težine bolesti i trajanja liječenja u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) za bolesnike oboljele od COVID-19 [32]. Slični su rezultati objavljeni i u drugoj proteomskoj studiji, gdje je strojno učenje utvrdilo da je GDF-15 jedan od prediktora sadašnje ili buduće težine COVID-19 u kohorti hemodijaliziranih bolesnika [33]. Nadalje u retrospektivnoj opservacijskoj studiji na bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću veće koncentracije GDF-15 bile su povezane s povećanim rizikom od smrtnosti od COVID-19 [34].

Dodatno postoje naznake da bi razine GDF-15 mogle biti više u hospitaliziranih bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 nego kod onih koji nisu zahtjevali hospitalizaciju [35, 36]. Također nekoliko studija sugerira da bolesnici s lošijom respiratornom funkcijom pri prijemu u bolnicu [37, 38], kao i oni s lošijim kliničkim ishodom, pokazuju višu ekspresiju GDF-15 [39–42]. Postoje saznanja i da su razine GDF-15 povišene tijekom cjelokupnog liječenja bolesnika s COVID-19 u JIL-u [43]. Nadalje, studija na uzorcima pluća i plazme uzetih tijekom obdukcije bolesnika s COVID-19 pozitivno korelira razine GDF-15 s oštećenjem tkiva i fibroznom remodelacijom pluća [44].

Nasuprot tome studija koju su proveli Delaye i suradnici izvijestila je o nižim srednjim razinama koncentracija GDF-15 kod bolesnika s COVID-19 u usporedbi s onima negativnim na SARS-CoV-2 [45]. Osim toga druga studija implicira da nema povezanosti između GDF-15 i potrebe za hospitalizacijom kod bolesnika oboljelih od COVID-19 [46].

Iz navedenog se može zaključiti kako trenutne spoznaje o koncentraciji GDF-15 u bolesnika s COVID-19 i njegova povezanost s težinom kliničke slike i ishodom bolesti nisu dovoljno istraženi. Naime rijetke su prospективne studije, a saznanja koja su trenutno dostupna u literaturi malobrojna su i dijelom oprečna. Stoga je GDF-15 odabran kao potencijalni biološki biljeg koji je promatran u ovoj studiji.

1.4. Uloge lipokalina povezanog s neutrofilnom gelatinazom (NGAL)

Lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) jest protein koji se luči iz aktiviranih neutrofila i drugih tkiva koja uključuju tubule bubrega, stanice srca, pluća, jetre, želuca, crijeva, adipocite, makrofage i druge. NGAL se veže na vlastite receptore, a to su lipokalin-2 receptor i megalin receptor. Uloge koje NGAL postiže nakon vezanja na receptore raznolike su. Vezanjem na lipokalin-2 receptor regulira unutarstanične zalihe željeza, proliferaciju stanica glatkog mišića, fibrozu srčanog mišića i drugo. Uloga koju postiže vezanjem na megalinski receptor nije do kraja razjašnjena, no pretpostavlja se da djeluje na reapsorpciju i endocitozu koje se događaju u bubrežnim tubulima [47–49].

NGAL je najviše proučavan kao rani, vrlo osjetljiv biološki biljeg akutnog bubrežnog zatajenja koji se može pronaći u serumu i urinu. U slučaju bubrežne ozljede pojačana je sekrecija tog enzima iz bubrežnog tkiva, točnije distalnog tubula. Bubrežna ozljeda može nastati raznim mehanizmima, primjerice zbog djelovanja ishemije, nefrotoksičnih molekula, sepse. Najveća prednost NGAL-a u otkrivanju akutne bubrežne ozljede je brzi porast koncentracije u serumu i urinu. Povišene vrijednosti mogu se uočiti već nakon dva sata, a maksimum dosežu otprilike šest sati nakon djelovanja nokse, odnosno možemo ga mjeriti povиšenim oko 24 sata prije porasta vrijednosti kreatinina koji je ustaljen u kliničkoj praksi. Potrebno je naglasiti i da studije nisu potvrđile superiornost serumskog nad urinarnim NGAL-om i obrnuto. Mjerenje NGAL-a iz seruma ili urina ovisi samo o kliničkoj preferenciji liječnika jer su, prema istraživanjima, oba jednako valjana. Uloga NGAL-a u akutnom bubrežnom zatajenju vjerojatno je protektivna i potiče regeneraciju bubrežnog tkiva [47, 50–52].

Tijekom infekcije NGAL se ponaša kao reaktant akutne faze i potiče protuupalni odgovor. Za lučenje tog enzima u akutnoj fazi infekcije uglavnom je odgovorno oslobađanje iz neutrofila te oštećenje epitelnih stanica crijeva, želuca i pluća. Jedna od njegovih uloga tijekom infekcije jest djelovanje na smanjenje serumske razine željeza, pojačano skladištenje željeza, a odgovoran je i za sekvestriranje bakterijskih siderofora, što onemogućuje bakterijsku apsorpciju željeza [47]. Studije pokazuju i da niske razine NGAL-a dovode do narušene funkcije neutrofila te su takvi organizmi podložniji infekcijama od ostatka populacije [53, 54].

Nadalje je pokazano da su koncentracije NGAL-a povišene u sepsi te su u pozitivnoj korelaciji s povišenim koncentracijama nekih drugih medijatora upale kao što su interleukin 6 (IL-6), TNF- α , CRP i leukociti. Također su koncentracije NGAL-a više u bolesnika u septičkom šoku nego u bolesnika s blažim simptomima tijekom bolesti [47, 51]. Pokazane su više razine ekspresije NGAL-a u bolesnika s fungalnim i virusnim infekcijama [47, 55, 56].

Osim u infekciji vrijednosti koncentracije NGAL-a promijenjene su i kod akutnih i kroničnih metaboličkih, malignih i kardiovaskularnih bolesti [47, 48].

S obzirom na navedeno, iz dostupne literature može se zaključiti da koncentracije NGAL-a rastu prilikom oštećenja pojedinih tkiva, poglavito u akutnom bubrežnom zatajenju, ali i prilikom sustavnog upalnog odgovora tijekom infekcije. SARS-CoV-2 također ima izravno i neizravno djelovanje na organske sisteme i tkiva te u nekih bolesnika uzrokuje kritičnu kliničku sliku s multiorganskim sustavnim zatajenjem, stoga je za pretpostaviti kako bi teža infekcija SARS-CoV-2 mogla biti u pozitivnoj korelaciji s pojačanom ekspresijom NGAL-a.

1.5. NGAL i COVID-19

Postoje studije koje povezuju povišene razine NGAL-a s lošijim kliničkim ishodom ili razvojem koagulopatije kod bolesnika oboljelih od COVID-19 [57–60], a i studije u kojima se NGAL pokazao kao pouzdan biljeg razvoja akutnog bubrežnog zatajenja tijekom COVID-19 [61–63]. NGAL je promatran kod bolesnika s kritičnim oblikom COVID-19, gdje se istaknuo kao dobar prediktor smrtnog ishoda [64]. Promatran je i u trudnica oboljelih od COVID-19, gdje se potvrdio

kao biljeg u predikciji težine bolesti, odnosno trudnice koje su razvile teži oblik COVID-19 inicijalno su imale više vrijednosti NGAL-a [65]. Dodatno, povišena koncentracija NGAL-a prisutna je čak i kod asimptomatskih infekcija SARS-CoV-2 u odnosu na zdravu populaciju [66].

Nasuprot navedenim studijama, NGAL se u kohorti kritično oboljelih bolesnika s COVID-19 nije dokazao kao rani biljeg razvoja bubrežnog zatajenja, ali više koncentracije NGAL-a upućuju na to da će vrijeme do razvoja akutnog bubrežnog zatajenja biti kraće nego u bolesnika koji imaju niže koncentracije NGAL-a [67]. Također se u pojedinim studijama povišena koncentracija NGAL-a nije pokazala kao biološki biljeg za predikciju negativnog ishoda ili razvoja akutnog bubrežnog zatajenja u bolesnika s COVID-19 [68, 69].

Patohistološka studija na uzorcima bubrega bolesnika preminulih od COVID-19 i bolesnika preminulih od sepse uzetih tijekom obdukcije nije dokazala povećanu ekspresiju NGAL-a (mjerenu razinom mRNA) u bolesnika oboljelih od COVID-19, ali je ekspresija bila povećana u septičnih bolesnika u odnosu na kontrole. Dobiveni rezultati mogu upućivati na to da se povišene koncentracije NGAL-a kod bolesnika oboljelih od COVID-19 događaju zbog patofizioloških mehanizama vezanih za neutrofile, a ne bubreg. U studiji je sudjelovalo samo šest bolesnika oboljelih od COVID-19 [70]. Nasuprot navedenom u studiji u kojoj je biopsija bubrega učinjena na ukupno trinaest bolesnika s COVID-19 pokazuje povišenu ekspresiju NGAL-a u bubrežnom tkivu u odnosu na četiri kontrole [71]. Obje navedene studije provođene su na vrlo malom broju bolesnika te rezultate treba promatrati s oprezom.

Slijedom navedenog NGAL se pokazao kao potencijalni biljeg razvoja akutnog bubrežnog zatajenja kod bolesnika koji boluju od COVID-19, ali i kao mogući biljeg klinički lošeg ili smrtnog ishoda u tih bolesnika. Ipak pojedine studije povezuju ga samo s jednim od spomenutih kliničkih scenarija, a neke ga ne dovode u pozitivnu korelaciju niti s jednom od navedenih komplikacija. U ovoj studiji NGAL će biti promatran kao potencijalni rani biljeg smrtnog ishoda kod hospitaliziranih COVID-19 bolesnika, ali i kao potencijalni rani biljeg prolongirane hospitalizacije te smještaja u JIL.

1.6. Ostali laboratorijski pokazatelji u bolesnika s COVID-19

U bolesnika s COVID-19 tijekom obrade u bolnici već rutinski određuju se neki široko dostupni laboratorijski parametri s kojima kliničari od ranije imaju iskustva kako bi olakšali objektivizaciju kliničkog stanja bolesnika i prepoznali razvoj komplikacija.

U metaanalizi koja je obuhvatila ukupno 10 491 bolesnika navedeno je da, gledano prema ishodu (loš ishod nasuprot oporavku), bolesnici s limfopenijom imaju gotovo trostruko veći rizik od lošeg kliničkog ishoda. Drugi promatrani parametar bili su trombociti, čije se niže vrijednosti također poistovjećuju s većim rizikom za loš ishod bolesti [72]. S takvim rezultatima slaže se većina dostupne literature. Od ostalih parametara iz krvne slike, limfocitoza i neutrofilija češće se mogu vidjeti kod bolesnika u JIL-u, odnosno onih s teškom kliničkom slikom, a pojedini autori povezuju ih i sa smrtnim ishodom [73–76]. Snižen broj eozinofila pokazao se nepovoljnim tijekom COVID-19 [74, 77].

Povišene vrijednosti upalnih biljega, C-reaktivnog proteina (CRP) i prokalcitonina (PCT) povezane su s lošijim kliničkim ishodima u bolesnika oboljelih od COVID-19 [72, 74, 76].

Od ostalih biokemijskih parametara, u literaturi se povišeni kreatin kinaza (CK), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), kreatinin, IL-6, feritin, a posebice povišena laktat dehidrogenaza (LDH) nameću kao parametri povezani s teškom kliničkom slikom i lošim ishodom u infekciji SARS-CoV-2 [72–76]. Povišen LDH, prema rezultatima jedne metaanalize, pterostruko povećava vjerojatnost smrtnog ishoda [72]. Slično, hipoalbuminemija pokazuje povezanost s nepovoljnim kliničkim tijekom COVID-19 [73, 74, 77]. Podatci koji proizlaze iz dosadašnjih studija upućuju i na to da povišene vrijednosti troponina predstavljaju negativan prognostički pokazatelj u infekciji SARS-CoV-2, ali mogu upućivati i na razvoj mioperikarditisa u tih bolesnika [73, 74, 78].

Promatramo li koagulacijske pokazatelje, D-dimeri i fibrinogen opisuju se povišenima u bolesnika s lošim kliničkim ishodom, a antitrombin III (AT-III) opisuje se sniženim u takvih bolesnika. Iako

su rezultati za protrombinsko vrijeme (PV) različiti, većina studija povezuje nepovoljni ishod bolesti s produljenjem tog pokazatelja [72–74, 76, 79–81].

Iz navedenog pregleda dosadašnjih spoznaja o „rutinskim“ laboratorijskim pokazateljima može se zaključiti da oni mogu pomoći u procjeni težine kliničke slike i predikciji ishoda bolesti. U ovoj studiji bit će promatrani i ti parametri kako bi se pomoću njihove dinamike još bolje mogli donijeti zaključci o vrijednosti GDF-15 i NGAL-a kao prognostičkih i dijagnostičkih biljega kod bolesnika oboljelih od COVID-19.

2. Hipoteza

Povišene koncentracije GDF-15 u serumu i NGAL-a u urinu određene pri prijemu na bolničko liječenje u pozitivnoj su korelaciji s razvojem teškog i kritičnog oblika bolesti u bolesnika s COVID-19.

3. Ciljevi

Ciljevi ovog istraživanja sljedeći su:

- ispitati povezanost GDF-15, urinarnog NGAL-a i ostalih laboratorijskih pokazatelja (parametri krvne slike, biokemijski parametri i koagulacijski čimbenici) određenih pri prijemu sa smrtnim ishodom u bolesnika s COVID-19
- ispitati povezanost GDF-15, urinarnog NGAL-a i ostalih laboratorijskih pokazatelja (parametri krvne slike, biokemijski parametri i koagulacijski čimbenici) određenih pri prijemu sa smještajem u JIL kod bolesnika s COVID-19
- ispitati povezanost GDF-15, urinarnog NGAL-a i ostalih laboratorijskih pokazatelja (parametri krvne slike, biokemijski parametri i koagulacijski čimbenici) određenih pri prijemu s duljinom hospitalizacije u bolesnika s COVID-19
- ispitati koji nezavisni čimbenici utječu na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19
- odrediti granične vrijednosti nezavisnih pokazatelja i ispitati dijagnostičku vrijednost u COVID-19 bolesnika prilikom smještaja u JIL, prolongirane hospitalizacije ili smrtnog ishoda.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao povjesno kohortno istraživanje.

4.2. Ispitanici

Sudionici studije jesu bolesnici stariji od 18 godina koji su inicijalno hospitalizirani u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom 45 dana usred pandemije COVID-19. Točno razdoblje u kojem su promatrani bolesnici jest od 30. prosinca 2021. do 12. veljače 2022. godine. Kriteriji za uključivanje u studiju jesu potreba za hospitalizacijom i pozitivan rezultat testa lančane reakcije polimeraze (PCR) na SARS-CoV-2 iz uzorka brisa nazofarinks. Bolesnici koji nisu preživjeli 72 sata od prijema bili su isključeni iz studije, kao i bolesnici koji su u prvih 72 sata hospitalizacije smješteni u JIL ili otpušteni na kućno liječenje (isključni kriteriji).

Prije sudjelovanja u istraživanju bolesnici ili njihovi zakonski zastupnici potpisali su informirani pristanak, a istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku te Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek i provedeno je u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Kako bi se uočile razlike u kontinuiranim varijablama između dvaju mjerjenja uz efekt (f) od 0,25, snagu testa od 0,95 i razinu značajnosti od 0,05, najmanja veličina uzorka određena je na 54 bolesnika. Nadalje za regresijsku analizu sa snagom testa od 80 % najmanja potrebna veličina uzorka iznosi 56 bolesnika. Zaključno, utvrđena najmanja veličina uzorka za istraživanje jest 56 bolesnika (G*Power, 3.1.2).

Nakon što su odabrani bolesnici koji su zadovoljili uključne kriterije te poslije isključivanja bolesnika koji su ostvarili isključne kriterije iz studije, istraživanje je u konačnici obuhvatilo 95 bolesnika. Svi su praćeni od prijema u bolnicu do otpusta kući ili smrtnog ishoda.

4.3. Metode

Nakon prijema bolesnika odmah su uzeti uzorci krvi i slučajnog urina svakog od uključenih u studiju. Uzorci krvi prikupljeni su venepunkcijom, a uzorkovanje je provedeno u epruvete *BD Vacutainer® CAT (Clot Activator Tube)* od 4 mL, *BD Vacutainer® K2EDTA Tube* od 3 mL, te *BD Vacutainer® 9NC (Trisodium Citrate Tube)* od 2,7 mL (*Becton Dickinson and Company, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK*).

Analiza uzoraka prikupljenih u *BD Vacutainer® K2EDTA* epruvetama od 3 mL za kompletну krvnu sliku (KKS) i diferencijalnu krvnu sliku (DKS) provedena je korištenjem hematološkog analizatora *Sysmex XN-2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan)*. Dodatno je izračunat omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu (HRR) prema formuli $HRR = \frac{\text{koncentracija hemoglobina}}{\text{raspodjela eritrocita po volumenu}}$. Izračunat je i omjer neutrofila i limfocita (NLR) prema formuli $NLR = \frac{\text{relativni broj neutrofila}}{\text{relativni broj limfocita}}$.

Uzorak prikupljen u *BD Vacutainer® 9NC* epruveti s trinatrijevim citratom od 2,7 mL centrifugiran je 10 minuta pri $2000 \times g$, a nakon toga su izmjereni PV, D-dimeri, fibrinogen, AT-III i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) korištenjem *BCS XP* koagulometra (*Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany*).

Uzorak iz *BD Vacutainer® CAT* epruvete od 4 mL centrifugiran je 10 minuta pri $2000 \times g$. U uzorku seruma određeni su urea, kreatinin, AST, ALT, LDH, alkalna fosfataza (ALP), gamma-glutamiltransferaza (GGT), CK i albumin koristeći spektrofotometrijsku metodu. CRP i feritin izmjereni su imunoturbidimetrijskom metodom, a natrij (Na), kalij (K) i kloridi (Cl) izmjereni su neizravnom potenciometrijom, sve koristeći *AU480* analizator (*Beckman Coulter, Brea, CA, USA*) i korištenjem istih reagensa prema uputama proizvođača. Dodatno su u uzorku seruma izmjerene koncentracije IL-6, PCT i GDF-15 elektrokemiluminiscentnom metodom (ECLIA) koristeći *COBAS e601* imunološki analizator (*Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany*), a visoko osjetljivi troponin I (hs TnI) izmjerjen je homogenom imunokemijskom metodom temeljnom na LOCI-tehnologiji koristeći *Dimension EXL* analizator s LM (*Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, NJ, USA*).

Uzorak slučajnog urina prikupljen je koristeći *URINtainer®* (*F. L. Medical s.r.l., Torreglia (PD), Italy*) spremnik. Ovisno o stanju bolesnika uzet je ili srednji mlaz urina ili urin kateterom. Kemijska i mikroskopska analiza urina napravljena je pomoću uređaja *Iris* (*Beckman Coulter, Brea, USA*), potom je alikvot urina centrifugiran 15 minuta na $13000 \times g$. U supernatantu izmjerena je koncentracija NGAL-a kemioluminiscentnom mikročestičnom imunoanalizom (CMIA) na *Alinity i* imunokemijskom analizatoru (*Abbott Diagnostics, Lake Forest, USA*).

Nakon 48 do 72 sata od hospitalizacije analiza novog uzorka venske krvi i novog slučajnog uzorka urina ponovljena je na isti način koji je ranije opisan te su učinjene iste pretrage, osim određivanja koncentracije GDF-15, što nije učinjeno zbog limitiranog budžeta.

Tijekom provođenja opisanog eksperimentalnog rada poštovane su sve obvezne sigurnosne laboratorijske i zdravstvene procedure.

Nakon prijema na bolničko liječenje učinjena je rendgenska snimka torakalnih organa za svakog od bolesnika uključenih u studiju. Cilj rendgenske snimke torakalnih organa je bio radiološki potvrditi ili isključiti pneumoniju, u mjeri koju omogućuje ta metoda snimanja.

Laboratorijske pretrage učinjene su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek, mikrobiološke pretrage učinjene su u Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije Kliničkog bolničkog centra Osijek, a radiološke pretrage učinjene su u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Osim spomenutih mjerena, prikupljeni su podaci o bolesnicima iz njihove medicinske dokumentacije. Prikupljeni podaci uključuju: dob, spol, podatak o provedenom cijepljenju protiv SARS-CoV-2, podatak o ranije preboljenoj infekciji SARS-CoV-2, komorbiditete (koji su nakon svih prikupljenih podataka dodatno razvrstani u skupine kako slijedi: šećerna bolest 2. tipa, arterijska hipertenzija, kardiomiopatija, fibrilacija atrija, kronične plućne bolesti, kronične bubrežne bolesti), podatke o kroničnoj terapiji, kliničke znakove i simptome bolesti pri prijemu, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, vrijednost zasićenja periferne krvi kisikom, vrijednost pulsa, respiratornu frekvenciju, stanje svijesti prema Glasgowskoj ljestvici kome (GCS),

duljina hospitalizacije, potreba za liječenjem u JIL-u i ishod bolesti (otpust kući u klinički stabilnom stanju ili smrtni ishod).

Dodatno, dokumentirana je potreba bolesnika za primjenom kisika putem visoko-protočne nosne kanile (engl. *high-flow nasal cannula*, HFNC) i/ili invazivne mehaničke ventilacije (IMV) tijekom hospitalizacije. Zabilježeni su i eventualni mikrobiološki izolati koji su porasli iz uzoraka uzetih tijekom hospitalizacije bolesnika (hemokultura, urinokultura).

Za svakog bolesnika izračunati su CURB-65 ljestvica (po 1 bod za: konfuziju, ureu $> 7 \text{ mmol/L}$, frekvenciju disanja $\geq 30 \text{ udisaja/min}$, sistolički krvni tlak $< 90 \text{ mmHg}$ ili dijastolički krvni tlak $\leq 60 \text{ mmHg}$, dob $\geq 65 \text{ godina}$; najviše 5 bodova) [82], *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) ljestvica (po 1 bod za: promijenjeno mentalno stanje, GCS < 15 , frekvenciju disanja $\geq 22 \text{ udisaja/min}$, sistolički krvni tlak $< 100 \text{ mmHg}$; najviše 3 boda) [83] te njihov srednji arterijski tlak (MAP). MAP je izračunat korištenjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka prema formuli, MAP = (sistolički krvni tlak + dvostruki dijastolički krvni tlak) / 3. Izračunat je i indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*“, BMI) prema formuli, BMI = tjelesna masa / (tjelesna visina na kvadrat).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli između dvaju mjerena testirane su Wilcoxonovim testom (Hodges Lehmannova razlika medijana s pripadnim 95 % rasponom pouzdanosti razlike), a između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom (Hodges Lehmannova razlika medijana s pripadnim 95 % rasponom pouzdanosti razlike). Razlike kontinuiranih varijabli među trima nezavisnim skupinama testirane su Kruskal-Wallisovim testom (post hoc Conover test). Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (Rho). Logističkom regresijom, bivarijatnom i multivarijatnom (engl. *Stepwise* metoda), ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost zadanih ishoda: premještaja u JIL, prolongirane hospitalizacije i smrtnog ishoda [84, 85]. ROC-analiza (engl. *Receiver*

Operating Characteristic) primjenjena je za određivanje optimalne točke razlučivanja (engl. *cut-off value*), površine ispod ROC-krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih parametara u slučaju vjerojatnosti zadanih ishoda (premještaj u JIL, prolongirana hospitalizacija i smrtni ishod) [86]. Za sve višestruke analize korištena je Bonferronijeva korekcija.

Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišteni su statistički paket MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) i SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Izvješće o provedenom istraživanju načinjeno je prema smjernicama za izvještavanje rezultata istraživanja u biomedicini i zdravstvu [87].

5. Rezultati

5.1. Osnovna obilježja bolesnika

Istraživanje je provedeno na 95 bolesnika, od kojih su 41 (43 %) muškarci i 54 (57 %) žene. Medijan dobi ispitanika jest 76 godina, od 22 do najviše 93 godine. Duljina hospitalizacije jest medijana devet dana, od dva do najviše 31 dan. Nitko od ispitanih bolesnika nije ranije prebolio COVID-19 (anamnistički). Barem jednom dozom cjepiva cijepljena su 34 (36 %) ispitanika (tablica 5.1).

Tablica 5.1. Osnovna obilježja bolesnika

Spol [n (%)]	
Muškarci	41 (43)
Žene	54 (57)
Dob u godinama [Medijan (interkvartilni raspon)]	76 (65 – 84)
Duljina hospitalizacije u danima [Medijan (interkvartilni raspon)]	9 (6 – 13)
Cijepljen [n (%)]	34 (36)

Komorbiditet je imalo 82 (86,3 %) bolesnika. Najučestalija je arterijska hipertenzija kod 68 (72 %) bolesnika, potom šećerna bolest 2. tipa kod 21 (22 %) i kardiomiopatija kod 21 (22 %) bolesnika (tablica 5.2).

Tablica 5.2. Raspodjela bolesnika s obzirom na komorbiditet

	Broj (%) bolesnika
Komorbiditet	
Šećerna bolest (2. tip)	21 (22)
Arterijska hipertenzija	68 (72)
Kardiomiopatija	21 (22)
Fibrilacija atrija	9 (9)
Kronične plućne bolesti	10 (11)
Kronične bubrežne bolesti	4 (4)

Inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) u redovitoj terapiji ima 46 (48 %) bolesnika, a drugi antihipertenzivi mogu se naći u terapiji 57 (60 %) bolesnika. Oralne antikoagulantne lijekove uzima 12 (13 %) bolesnika, a statine 21 (22 %) bolesnik, dok je ostala terapija zastupljena kod manjeg broja bolesnika.

U redovnoj terapiji kroničnih bolesti biološke lijekove ili drugu imunosupresivnu terapiju koriste četiri (4 %) bolesnika (tablica 5.3).

Tablica 5.3. Raspodjela bolesnika prema redovnoj terapiji

Redovna terapija	Broj/ukupno bolesnika (%)
Oralni antikoagulansi	12 (13)
Varfarin	7/12
Ostalo	5/12
Acetil-salicilna kiselina	14 (15)
Niskomolekularni heparin	3 (3)
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	46 (48)
Drugi antihipertenzivi	57 (60)
Statini	21 (22)
Oralni antihiperglikemici	16 (17)
Inzulinska terapija	6 (6)
Kortikosteroidna terapija	3 (3)
Biološka ili druga imunosupresivna terapija	4 (4)

5.2. Klinička obilježja bolesnika

U ispitivanoj skupini bolesnika njih 71 (75 %) navodi vrućicu, a opću slabost 63 (66 %) (tablica 5.4).

Tablica 5.4. Opći infektivni simptomi koje bolesnici anamnestički navode pri prijemu

	Broj (%) bolesnika
Opći infektivni simptomi	
Vrućica	71 (75)
Glavobolja	5 (5)
Zimica/tresavica	19 (20)
Opća slabost	63 (66)
Mučnina	15 (16)
Mialgije i/ili artralgije	21 (22)
Bolovi u leđima	1 (1)

Najučestaliji je respiratorni simptom kašalj, u 81 (85 %) bolesnika. Patološki auskultacijski nalaz pluća pri prijemu zamijećen je kod 38 (40 %) bolesnika. Gastrointestinalne smetnje u obliku proljeva imalo je 26 (27 %) bolesnika, dok ih je šest (6 %) navelo povraćanje (tablica 5.5).

Tablica 5.5. Ostali klinički simptomi i znakovi pri prijemu

	Broj (%) bolesnika
Respiratori	
Kašalj	81 (85)
Promuklost	1 (1)
Grlobolja	5 (5)
Bolovi u prsima	28 (30)
Hemoptiza	3 (3)
Dispneja (anamnestički)	60 (63)
Dispneja (u kliničkom statusu)	73 (77)
Patološki auskultacijski nalaz pluća	38 (40)
Gastrointestinalni simptomi	
Proljev	26 (27)
Povraćanje	6 (6)
Smetnje s mokrenjem	7 (7)
Kožne promjene	2 (2)

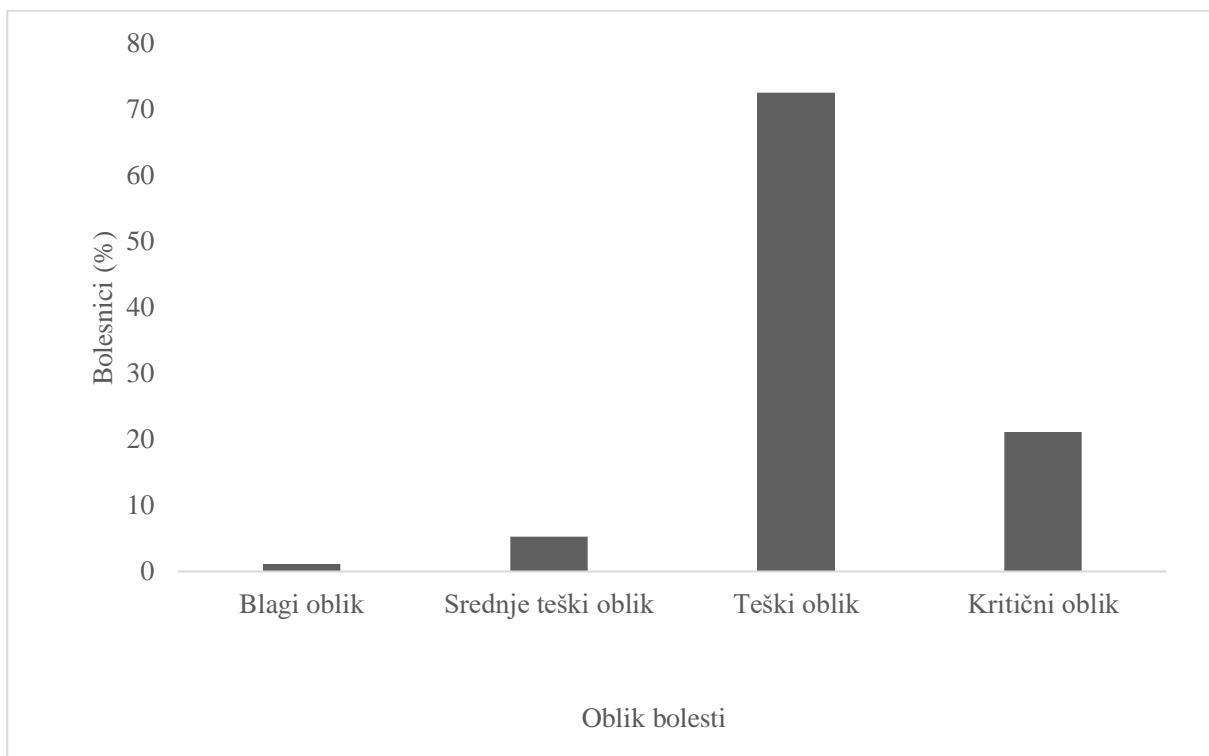
Mjere sredine i raspršenja krvnog tlaka, pulsa, tjelesne mase i visine, indeksa tjelesne mase, saturacije kisikom te qSOFA i CURB-65 ljestvice prikazane su u tablici 5.6.

Tablica 5.6. Mjere sredine i raspršenja promatranih varijabli pri prijemu

	Medijan (interkvartilni raspon)	Najniža i najviša vrijednost
Sistolički tlak (mmHg)	110 (100 – 120)	80 – 150
Dijastolički tlak (mmHg)	70 (60 – 80)	50 – 90
MAP (mmHg)	83,3 (76,7 – 93,3)	60 – 110
Puls (/min)	86 (77 – 92)	59 – 154
sO ₂ (%)	89 (85 – 91)	60 – 100
Tjelesna masa (kg)	75 (69 – 87,5)	40 – 120
Tjelesna visina (m)	1,7 (1,7 – 1,8)	1,45 – 1,9
BMI (kg/m ²)	27,3 (24,5 – 30,1)	19,59 – 39,18
qSOFA ljestvica	1 (1 – 2)	0 – 3
CURB-65 ljestvica	3 (2 – 3)	0 – 5

MAP – srednji arterijski tlak; sO₂ – saturacija periferne krvi kisikom; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije

Raspodjela bolesnika prema obliku COVID-19, po kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije [88] navedena je na slici 5.1.



Slika 5.1. Raspodjela bolesnika prema obliku bolesti

U promatranoj skupini 91 (96 %) bolesnik imao je pneumoniju, obostranu njih 81 (89 %), a pleuropneumoniju 36 (38 %) bolesnika. Potrebu za suplementacijom kisika ih je imalo 89 (94 %), a u nekom trenutku tijekom hospitalizacije nadomjesnu terapiju putem HFNC trebalo je 36 (38 %) bolesnika. Mehaničku ventilaciju u nekom trenutku hospitalizacije zahtjevalo je 20 (21 %) bolesnika. Dokazane tromboembolijske komplikacije tijekom hospitalizacije imala su dva (2 %) bolesnika (tablica 5.7)

Tablica 5.7. Plućne i tromboembolijske komplikacije u promatranoj skupini bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Plućne komplikacije	
Pneumonija	91 (96)
Unilateralna pneumonija	10/91 (11)
Bilateralna pneumonija	81/91 (89)
Pleuropneumonija	36 (38)
Potreba za suplementacijom kisikom	89 (94)
Potreba za suplementacijom s visokim protokom kisika kroz nosnu kanilu (HFNC)	36 (38)
Potreba za mehaničkom ventilacijom (IMV)	20 (21)
Tromboembolijske komplikacije	
Cerebralni inzult	1/2
Plućna embolija	1/2

U kontrolnim laboratorijskim nalazima, u odnosu na vrijednosti laboratorijskih parametara kod prijema, statistički su značajno niže vrijednosti sljedećih laboratorijskih pokazatelja: eritrociti (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), hemoglobin (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), hematokrit (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), RDW-KV (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), limfociti (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), monociti (Wilcoxonov test, $P = 0,002$), HRR (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), fibrinogen (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), aPTV (Wilcoxonov test, $P = 0,03$), AT-III (Wilcoxonov test, $P = 0,003$), AST (Wilcoxonov test, $P = 0,004$), ALP (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), CK (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), kreatinin (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), albumin (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), CRP (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), PCT (Wilcoxonov test, $P = 0,01$), hs TnI (Wilcoxonov test, $P = 0,04$), IL-6 (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i kalij (Wilcoxonov test, $P = 0,02$) (tablica 5.8).

A obrnuto, statistički značajno niže vrijednosti laboratorijskih parametara kod prijema, u odnosu na kontrolne nalaze, jesu vrijednosti sljedećih laboratorijskih pokazatelja: leukociti (Wilcoxonov test, $P = 0,001$), trombociti (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), neutrofili (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), NLR (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), PV (Wilcoxonov test, $P = 0,04$), urea (Wilcoxonov test, $P = 0,03$), natrij (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i kloridi (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (tablica 5.8).

Tablica 5.8. Razlike u vrijednostima laboratorijskih parametara kod prijema i kontrolnog mjerena

	Medijan (interkvartilni raspon)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Pri prijemu	Kontrolno mjereno		
Leukociti ($\times 10^9/L$)	6,6 (5,1 – 10,1)	7,9 (6,4 – 12,2)	1,45	0,6 – 2,3 0,001
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,5 (4 – 5)	4,2 (3,9 – 4,7)	-0,23	-0,3 – -0,2 < 0,001
Hemoglobin (g/L)	135 (120 – 146)	127 (113 – 140)	-6,5	-8,5 – -4,5 < 0,001
Hematokrit (L/L)	0,39 (0,36 – 0,44)	0,38 (0,34 – 0,41)	-0,02	-0,02 – -1,01 < 0,001
MCV (fL)	88,2 (85 – 92,6)	88,8 (85,6 – 93,5)	0,3	0 – 0,65 0,06
MCHC (g/L)	333 (326 – 342)	333 (325 – 341)	-0,5	-2 – 1 0,52
RDW-KV (%)	13,6 (13,1 – 14,6)	13,5 (12,7 – 14,6)	-0,15	-0,25 – -0,1 < 0,001
Trombociti ($\times 10^9/L$)	202 (148 – 271)	240 (178 – 303)	35	23 – 45,5 < 0,001
Neutrofili (%)	77 (69 – 86,3)	83 (73 – 89)	4,5	2 – 6,5 < 0,001
Limfociti (%)	14 (8 – 20)	9 (5 – 17)	-3	-4,5 – -1,5 < 0,001
Monociti (%)	7 (5 – 9)	7 (4 – 8)	-1	-1,5 – -0,5 0,002
Bazofili (%)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0	0 – 0 0,41
Eozinofili (%)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0	0 – 0 0,55
NLR	5,44 (3,65 – 11)	9,13 (4,59 – 15,0)	2,9	1,6 – 4,6 < 0,001
HRR	9,85 (8,3 – 11,1)	9,2 (8,1 – 10,6)	-0,38	-0,52 – -0,24 < 0,001
PV (INR)	1 (0,9 – 1)	1 (0,9 – 1)	0,02	0 – 0,03 0,04
Fibrinogen (g/L)	6,4 (5,4 – 7,9)	6,2 (4,8 – 6,9)	-0,65	-0,95 – -0,4 < 0,001
aPTV (1)	0,8 (0,8 – 0,9)	0,8 (0,8 – 0,9)	-0,03	-0,05 – -0,01 0,03
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1360 (840 – 2414)	1413 (826 – 2609)	-76	-267 – 105,5 0,40
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,2)	1,1 (1 – 1,2)	-0,03	-0,06 – -0,01 0,003
AST (U/L)	48 (36 – 75)	40 (30 – 56)	-7	-11,5 – -3 0,004
ALT (U/L)	35 (21 – 51)	37 (22 – 58)	0	-2,5 – 4 0,66
ALP (U/L)	63 (53 – 87)	60 (48 – 83)	-6	-8 – -4 < 0,001
GGT (U/L)	39 (22 – 96)	47 (22 – 92)	-1,5	-3,5 – 1 0,26
CK (U/L)	91 (59 – 247)	82 (43 – 173)	-37,5	-73 – -20 < 0,001
LDH (U/L)	325 (264 – 418)	315 (239 – 409)	-17	-33 – 1 0,07
Urea (mmol/L)	7,3 (5,7 – 10,7)	8 (6 – 12,5)	0,6	0,05 – 1,1 0,03
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	86 (69 – 108)	72 (61 – 95)	-11,5	-15,5 – -8 < 0,001
Albumini (g/L)	34,3 (30,9 – 37)	29,9 (28,1 – 32,5)	-3,7	-4,4 – -3,1 < 0,001
CRP (mg/L)	88,2 (41,3 – 126,2)	59,8 (20,3 – 125,1)	-21,9	-32,8 – -10,4 < 0,001
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,1 (0,1 – 0,3)	0,1 (0,1 – 0,3)	-0,02	-0,04 – -0,01 0,01
hs TnI (ng/L)	25,6 (10,6 – 57,7)	19,7 (11,5 – 46,8)	-2,4	-5,5 – -0,1 0,04
IL-6 (ng/L)	62,6 (31,1 – 127,6)	27,4 (12,3 – 65,1)	-36,8	-57,3 – -11,6 < 0,001
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	582,8 (221,5 – 1071,7)	600,4 (264,4 – 1175)	25,3	-8,5 – 61,3 0,14
Natrij (mmol/L)	138 (136 – 141)	141 (138 – 143)	3	2 – 3,5 < 0,001
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7 – 4,4)	4 (3,7 – 4,4)	-0,1	-0,2 – 0 0,02
Kloridi (mmol/L)	101 (97 – 103)	104 (101 – 107)	4	3 – 4,5 < 0,001
Glukoza (mmol/L)	7,1 (6,1 – 9,1)	7,3 (5,5 – 9,2)	0,05	-0,55 – 0,6 0,88

*Wilcoxonov test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Kod vrijednosti NGAL-a ne uočavaju se značajne razlike između dvaju mjerena, a vrijednosti čimbenika diferencijacije rasta 15 (GDF-15) prilikom prijema medijana su 3629 pg/mL (tablica 5.9).

Tablica 5.9. Razlike u vrijednostima GDF-15 i NGAL-a kod prijema i kontrolnog mjerena

Biološki biljezi	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Pri prijemu	Kontrolno mjereno			
GDF-15 (pg/mL)	3629 (2549,8 – 6219,5)	-	-	-	-
NGAL (ng/mL)	23,7 (11 – 46,6)	22,1 (9 – 54,6)	-3,2	-9,9 – 3,9	0,39

*Wilcoxonov test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom

Hemokultura je učinjena kod 15 (16 %) bolesnika. Za pet je pristigao sterilan nalaz, a kod 10 je nalaz bio pozitivan. Iz hemokulture izolirani su *Acinetobacter baumannii* kod pet bolesnika, meticilin rezistentni koagulaza negativni stafilocok kod tri bolesnika, *Stenotrophomonas maltophilia* kod jednog bolesnika, a *Acinetobacter baumannii* i *Stenotrophomonas maltophilia* zajedno također kod jednog bolesnika. Urinokultura je učinjena kod 35 (36 %) bolesnika. Sterilna je kod 27 bolesnika, a pozitivna za osam bolesnika. Iz urinokulture izolirani su *Candida albicans* kod dva bolesnika, *Pseudomonas aeruginosa* kod dva bolesnika, a po jedan je bolesnik imao izolirane uzročnike: *Candida tropicalis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella oxytoca*.

Raspodjela bolesnika prema biokemijskom nalazu nativnog urina i prema nalazu sedimenta urina navedena je u tablici 5.10 te tablici 5.11.

Tablica 5.10. Raspodjela bolesnika prema biokemijskom nalazu nativnog urina

Urin	Broj (%) bolesnika
Nitriti	
Negativni	81 (94)
+	1 (1)
++	4 (5)
Proteini	
Negativni	35 (41)
+	37 (43)
++	14 (16)
Ketoni	
Negativni	66 (77)
+	5 (6)
++	7 (8)
+++	6 (7)
++++	2 (2)

Tablica 5.11. Raspodjela bolesnika prema nalazu sedimenta urina

Sediment urina	Broj (%) bolesnika
Leukociti u sedimentu urina	
Negativni	4 (5)
0 – 10	61 (71)
10 – 15	6 (7)
15 – 30	4 (5)
> 30	11 (13)
Eritrociti u sedimentu urina	
Negativni	5 (6)
0 – 10	62 (72)
10 – 15	6 (7)
15 – 30	4 (5)
> 30	9 (10)
Cilindri u sedimentu urina	
Pokoji	60 (70)
Nešto	21 (24)
Dosta	5 (6)

Ishod bolesti definiran je kao otpust kući (ozdravljenje) ili smrtni ishod. U tablici 5.12. navedena je raspodjela bolesnika prema ishodu bolesti i podatci o broju bolesnika koji su u nekom trenutku hospitalizacije bili smješteni u JIL (tablica 5.12).

Tablica 5.12. Raspodjela bolesnika prema ishodu bolesti te prema smještaju u JIL u nekom trenutku tijekom hospitalizacije

	Broj (%) bolesnika
Ishod liječenja	
Ozdravljenje	64 (67,4)
Smrtni ishod	31 (32,6)
Smještaj u JIL	
Smješteni u JIL	24 (25,3)
Nisu smješteni u JIL	71 (74,7)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

5.3. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja s ishodom bolesti

S ishodom bolesti značajno je povezan oblik bolesti, odnosno kod bolesnika koji imaju kritičan oblik bolesti značajno više nastupa smrtni ishod (χ^2 test, $P < 0,001$). Od komorbiditeta, prisutnost kardiomiopatije pokazala se povezana sa smrtnim ishodom (tablica 5.13).

Tablica 5.13. Povezanost spola, oblika bolesti i komorbiditeta s ishodom bolesti

	Broj (%) bolesnika s obzirom na ishod bolesti			<i>P*</i>
	Preživjeli	Preminuli	Ukupno	
Spol				
Muškarci	28 (44)	13 (42)	41 (43)	
Žene	36 (56)	18 (58)	54 (57)	0,87
Oblik bolesti				
Blagi	1 (2)	0	1 (1)	
Srednje teški	5 (8)	0	5 (3)	
Teški	57 (88)	12 (39)	69 (73)	< 0,001
Kritični	1 (2)	19 (61)	20 (21)	
Komorbiditet				
Šećerna bolest (2. tip)	15 (23)	6 (19)	21 (22)	0,65
Arterijska hipertenzija	42 (66)	26 (84)	68 (72)	0,07
Kardiomiopatija	10 (16)	11 (36)	21 (22)	0,03
Fibrilacija atrija	4 (6)	5 (16)	9 (9)	0,15 [†]
Kronične plućne bolesti	6 (9)	4 (13)	10 (11)	0,72
Kronične bubrežne bolesti	2 (3)	2 (7)	4 (4)	0,60 [†]
Ukupno	64 (100)	31 (100)	95 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Bolesnici koji su preminuli statistički su značajno stariji (medijan 79 godina) (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,003) te imaju značajno niže vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,008), više vrijednosti qSOFA (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,01) i CURB-65 ljestvice (Mann-Whitneyev U test, *P* < 0,001) pri prijemu u odnosu na preživjele bolesnike (tablica 5.14).

Tablica 5.14. Razlike dobi, duljine hospitalizacije, vitalnih parametara, indeksa tjelesne mase i kliničkih ljestvica s obzirom na ishod bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P*</i>
	Preživjeli	Preminuli			
Dob (godine)	71 (62 – 80)	79 (75 – 85)	7	3 – 13	0,003
Duljina hospitalizacije (dani)	8 (6 – 13)	11 (7 – 15)	0	0 – 4	0,08
MAP (mmHg)	83,3 (80 – 93,3)	83,3 (73,3 – 86,7)	-3,3	-10 – 0	0,12
Puls (/min)	84 (75 – 91,8)	87 (81 – 92)	3	-2 – 8	0,22
sO ₂ (%)	89 (86,3 – 92,8)	86 (80 – 91)	-4	-7 – -1	0,008
BMI (kg/m ²)	26,6 (24,6 – 28,9)	29,4 (23,8 – 32,2)	1,08	-2,6 – 4,7	0,55
qSOFA ljestvica	1 (1 – 1)	1 (1 – 2)	0	0 – 1	0,01
CURB-65 ljestvica	2 (2 – 3)	3 (3 – 4)	1	1 – 2	< 0,001

*Mann-Whitneyev U test (Hodges – Lehmannova razlika medijana)

MAP – srednji arterijski tlak; sO₂ – saturacija periferne krvi kisikom; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije

Iz laboratorijskih pokazatelja kod prijema, u bolesnika sa smrtnim ishodom u odnosu na preživjele, verificirane su značajno niže vrijednosti za MCHC (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$) i eozinofile (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$), a značajno više vrijednosti za RDW-KV (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,002$), AST (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,003$), CK (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$), LDH (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,003$), ureu (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,01$), kreatinin (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,004$), CRP, PCT (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,002$), hs TnI (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) i IL-6 (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,003$) (tablica 5.15).

Laboratorijski pokazatelji mjereni pri kontrolnom uzimanju uzorka kod bolesnika sa smrtnim ishodom u odnosu na preživjele pokazuju značajno niže vrijednosti za MCHC (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), limfocite, monocite (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$), eozinofile (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$), AT-III (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$) i albumine (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$), a značajno više vrijednosti za RDW-KV (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,005$), neutrofile (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$), NLR (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,008$), ureu (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,01$), AST, LDH, kreatinin, CRP, PCT, hs TnI, IL-6 (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$), natrij, CK i D-dimere (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) (tablica 5.16).

Tablica 5.15. Laboratorijski pokazatelji kod prijema u odnosu na ishod bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Preživjeli	Preminuli			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	6,6 (5,3 – 9,4)	6,8 (4,6 – 11,9)	0	-1,4 – 1,6	0,99
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,5 (4 – 5)	4,3 (4 – 4,9)	-0,13	-0,43 – 0,2	0,38
Hemoglobin (g/L)	135,5 (119,3 – 145,5)	131 (120 – 146)	-1	-10 – 8	0,85
Hematokrit (L/L)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,003	-0,02 – 0,03	0,81
MCV (fL)	87,8 (84,6 – 91,8)	89,9 (87 – 93,7)	2	-0,4 – 4,7	0,11
MCHC (g/L)	334 (327 – 342)	331 (320 – 338)	-6	-11 – 0	0,04
RDW-KV (%)	13,3 (12,9 – 14,1)	14,3 (13,4 – 15,9)	0,9	0,4 – 1,5	0,002
Trombociti ($\times 10^9/L$)	212,5 (155,3 – 273,3)	195 (138 – 224)	-22	-55 – 14	0,22
Neutrofili (%)	76 (68 – 86)	79 (73 – 87)	3	-1 – 8	0,20
Limfociti (%)	15 (8 – 22)	12 (7 – 17)	-2	-6 – 1	0,19
Monociti (%)	8 (5 – 9)	6 (4 – 9)	-1	-3 – 0	0,17
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,11
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 7)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,03
NLR	5,1 (3,1 – 10,9)	6,6 (4,4 – 11,4)	1,2	-0,6 – 2,9	0,18
HRR	10,0 (8,7 – 11,2)	9,6 (7,3 – 10,3)	-0,7	-1,7 – 0,2	0,16
PV (INR)	0,9 (0,9 – 1)	1 (0,9 – 1)	0,03	-0,01 – 0,08	0,16
Fibrinogen (g/L)	6,4 (5,7 – 7,9)	6,1 (5,4 – 8,6)	-0,1	-0,9 – 0,9	0,83
aPTV (1)	0,8 (0,8 – 0,9)	0,9 (0,8 – 1)	0,04	-0,01 – 0,1	0,11
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1280,5 (799 – 2172,5)	1514 (1124 – 3117)	244,5	-246 – 647	0,33
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,3)	1,1 (1 – 1,2)	-0,08	-0,16 – 0	0,06
AST (U/L)	43,5 (31 – 65,8)	57 (43 – 98)	19	7 – 34	0,003
ALT (U/L)	33,5 (19 – 50,8)	36 (23 – 51)	3	-6 – 13	0,51
ALP (U/L)	67,5 (56 – 89)	57 (51 – 75)	-6	-14 – 3	0,18
GGT (U/L)	40,5 (24 – 101,3)	37 (20 – 96)	-3	-17 – 11	0,63
CK (U/L)	81,5 (50,3 – 227,5)	142 (74 – 386)	38	5 – 108	0,03
LDH (U/L)	308,5 (255 – 381,8)	405 (278 – 491)	87	31 – 142	0,003
Urea (mmol/L)	6,9 (5,5 – 9,4)	9,1 (6,9 – 16)	2,3	0,5 – 4,5	0,01
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	80 (65 – 95,8)	93 (79 – 152)	19	6 – 33	0,004
Albumini (g/L)	34,7 (31,2 – 36,8)	32,2 (30,2 – 37,2)	-1,3	-3,5 – 0,9	0,22
CRP (mg/L)	64 (30,5 – 110,9)	116,6 (73,3 – 158,4)	45,6	17,3 – 73,7	0,002
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,1 (0,1 – 0,2)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,09	0,04 – 0,14	0,002
hs TnI (ng/L)	16,8 (8,9 – 35,5)	29,8 (21,4 – 64,8)	12,9	2,2 – 22,5	0,02
IL-6 (ng/L)	50,4 (24,5 – 115,6)	96,9 (58,6 – 179,5)	39,8	14 – 81,1	0,003
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	582,8 (200 - 1036,6)	559,8 (234 - 1275,4)	34,1	-196 – 269	0,70
Natrij (mmol/L)	138 (136 – 140)	138 (137 – 141)	14	-1 – 2	0,35
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7 – 4,4)	4,2 (3,7 – 4,4)	0,1	-0,2 – 0,3	0,64
Kloridi (mmol/L)	100,5 (96 – 103)	101 (99 – 104)	1	-1 – 3	0,36
Glukoza (mmol/L)	7,1 (6,1 – 9)	7,2 (6 – 9,8)	0	-0,8 – 0,9	0,97

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.16. Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom uzimanju uzorka odnosu na ishod bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Preživjeli	Preminuli			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,8 (6,4 – 11,875)	9,1 (6,5 – 13,2)	0,8	-0,9 – 2,6	0,35
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,16 (3,835 – 4,708)	4,15 (3,9 – 4,63)	0,01	-0,3 – 0,28	0,97
Hemoglobin (g/L)	127 (113 – 138,75)	127 (109 – 141)	2	-7 – 10	0,73
Hematokrit (L/L)	0,377 (0,339 – 0,411)	0,399 (0,357 – 0,427)	0,02	-0,01 – 0,04	0,16
MCV (fL)	88,1 (85,35 – 93,125)	90,4 (86,3 – 95,5)	1,95	-0,7 – 4,6	0,16
MCHC (g/L)	336,5 (327,3 – 342,75)	329 (318 – 337)	-6	-11 – -1	0,02
RDW-KV (%)	13,2 (12,6 – 13,975)	14,3 (13,3 – 15,3)	0,9	0,3 – 1,5	0,005
Trombociti ($\times 10^9/L$)	243,5 (193 – 315)	230 (162 – 279)	-29,5	-67 – 11	0,17
Neutrofili (%)	81 (73 – 88)	87 (77 – 93)	4	0 – 8	0,04
Limfociti (%)	10,5 (7 – 19)	6 (4 – 11)	-4	-7 – -1	< 0,001
Monociti (%)	7 (5 – 8,75)	5 (3 – 7)	-2	-3 – -1	< 0,001
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,22
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 8)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,04
NLR	9,73 (3,84 – 12,6)	12,7 (7,11 – 23,2)	3,97	0,86 – 7,67	0,008
HRR	9,3 (8,2 – 10,8)	9,1 (7,3 – 10,2)	-0,44	-1,3 – 0,5	0,32
PV (INR)	0,96 (0,92 – 1,018)	0,99 (0,89 – 1,05)	0,01	-0,03 – 0,06	0,55
Fibrinogen (g/L)	6,1 (4,7 – 6,775)	6,4 (5,2 – 7,6)	0,5	-0,2 – 1,3	0,18
aPTV (1)	0,795 (0,74 – 0,918)	0,82 (0,77 – 0,94)	0,03	-0,02 – 0,08	0,20
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1199,5 (725 – 2085)	1789 (1220 – 3165)	560	87 – 1066	0,02
AT-III (1)	1,09 (0,98 – 1,3)	1 (0,88 – 1,13)	-0,09	-0,2 – -0,01	0,03
AST (U/L)	37 (29 – 49,5)	54 (39 – 91)	16	6 – 29	< 0,001
ALT (U/L)	34,5 (22 – 55,5)	38 (20 – 73)	3	-7 – 15	0,55
ALP (U/L)	61,5 (48 – 81,25)	53 (48 – 85)	-1	-10 – 7	0,75
GGT (U/L)	51 (25 – 93,75)	38 (20 – 92)	-5	-21 – 10	0,47
CK (U/L)	71,5 (41 – 136,75)	128 (54 – 218)	40,5	6 – 87	0,02
LDH (U/L)	269 (226 – 339)	434 (337 – 591)	159,5	101 – 217	< 0,001
Urea (mmol/L)	7,45 (5,5 – 10,3)	11,2 (7,1 – 15)	2,7	0,6 – 5,1	0,01
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	66,5 (58 – 79,5)	92 (68 – 126)	20	8 – 32	< 0,001
Albumini (g/L)	30,45 (28,6 – 32,6)	29 (26,7 – 30,5)	-1,6	-3,1 – -0,1	0,04
CRP (mg/L)	47,7 (14,3 – 86,3)	109,2 (38,2 – 160,5)	50,9	21,9 – 83,5	< 0,001
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,08 (0,06 – 0,165)	0,25 (0,12 – 0,62)	0,16	0,07 – 0,35	< 0,001
hs TnI (ng/L)	14,9 (9,5 – 36,5)	33,9 (17,6 – 58,2)	12	4,6 – 23,8	< 0,001
IL-6 (ng/L)	18,3 (8,425 – 38)	51,1 (28,8 – 134,4)	26,5	11,9 – 46,3	< 0,001
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	539,5 (246,03 – 878,9)	815,7 (334,1 – 1530,3)	206,7	-14,9 – 538	0,08
Natrij (mmol/L)	140 (138 – 142)	142 (141 – 144)	2	0 – 3	0,02
Kalij (mmol/L)	4,05 (3,7 – 4,4)	3,9 (3,6 – 4,3)	-0,1	-0,3 – 0,2	0,60
Kloridi (mmol/L)	103 (100 – 106,75)	105 (102 – 108)	2	0 – 4	0,05
Glukoza (mmol/L)	7,05 (5,225 – 9)	8 (6,7 – 9,7)	0,9	-0,2 – 2	0,10

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Kod preminulih bolesnika mjerene su značajno više vrijednosti GDF-15 pri prijemu (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$) i značajno više vrijednosti NGAL-a pri kontrolnom uzimanju uzorka (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,001$) u odnosu na preživjele (tablica 5.17).

Tablica 5.17. Razlike u mjerenim koncentracijama NGAL-a i GDF-15 pri prijemu te kontrolom uzimanju uzorka u odnosu na ishod bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P^*
	Preživjeli	Preminuli			
Pri prijemu					
GDF-15 (pg/mL)	3078,0 (1671,5 – 5041,3)	5762,0 (4213,0 – 10795)	2729	1531 – 3906	< 0,001
NGAL (ng/mL)	21,2 (10,6 – 41,3)	27,6 (15,4 – 91,8)	5,2	-2 – 17,2	0,21
Pri kontrolnom uzimanju uzorka					
NGAL (ng/mL)	15,6 (9 – 40,7)	34,5 (19,9 – 103,2)	17,7	6,4 – 36,9	0,001

*Wilcoxonov test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost GDF-15 i NGAL-a s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima mjerenim kod prijema te pri kontrolnom uzimanju uzorka, a u odnosu na ishod (tablica 5.18, tablica 5.19, tablica 5.20).

Tablica 5.18. Povezanost GDF-15 (Spearmanov koeficijent korelacija) s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima pri prijemu u skupinama i s obzirom na ishod bolesti

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost) GDF 15		
	Svi bolesnici	Ishod bolesti	
		Preživjeli	Preminuli
Dob	0,442 (< 0,001)	0,479 (< 0,001)	0,152 (0,42)
qSOFA ljestvica	0,307 (< 0,001)	0,055 (0,66)	0,644 (< 0,001)
CURB-65 ljestvica	0,537 (< 0,001)	0,427 (< 0,001)	0,541 (< 0,001)
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu			
Eritrociti	-0,381 (< 0,001)	-0,322 (0,01)	-0,482 (0,01)
Hemoglobin	-0,348 (< 0,001)	-0,323 (0,01)	-0,460 (0,01)
Hematokrit	-0,305 (< 0,001)	-0,304 (0,01)	-0,422 (0,02)
MCHC	-0,248 (0,02)	-0,109 (0,39)	-0,315 (0,08)
RDW-KV	0,467 (< 0,001)	0,344 (0,01)	0,510 (< 0,001)
HRR	-0,478 (< 0,001)	-0,470 (< 0,001)	-0,441 (0,01)
aPTV	0,385 (< 0,001)	0,353 (< 0,001)	0,382 (0,03)
AT-III	-0,270 (0,009)	-0,230 (0,07)	-0,189 (0,32)
AST	0,211 (0,04)	0,086 (0,50)	0,174 (0,35)
ALT	-0,153 (0,14)	-0,284 (0,02)	-0,083 (0,66)
Urea	0,463 (< 0,001)	0,390 (< 0,001)	0,535 (< 0,001)
Kreatinin	0,541 (< 0,001)	0,431 (< 0,001)	0,553 (< 0,001)
Albumini	-0,399 (< 0,001)	-0,409 (< 0,001)	-0,414 (0,02)
CRP	0,337 (< 0,001)	0,319 (0,01)	0,042 (0,82)
PCT	0,586 (< 0,001)	0,482 (< 0,001)	0,619 (< 0,001)
hs TnI	0,470 (< 0,001)	0,543 (< 0,001)	0,085 (0,65)
IL-6	0,461 (< 0,001)	0,401 (< 0,001)	0,424 (0,02)
Natrij	0,082 (0,43)	-0,079 (0,53)	0,418 (0,02)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; HRR – omjer hemoglobina i raspodjеле eritrocita po volumenu; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

5. Rezultati

Tablica 5.19. Povezanost NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima pri prijemu u skupinama i s obzirom na ishod bolesti

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost) NGAL		
	Svi bolesnici	Ishod bolesti	
		Preživjeli	Preminuli
Dob	0,102 (0,35)	0,077 (0,56)	0,072 (0,71)
qSOFA ljestvica	0,219 (0,04)	0,170 (0,20)	0,244 (0,21)
CURB-65 ljestvica	0,115 (0,29)	0,038 (0,78)	0,168 (0,39)
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu			
RDW-KV	0,305 (< 0,001)	0,232 (0,08)	0,393 (0,04)
NLR	0,385 (< 0,001)	0,005 (0,97)	0,841 (< 0,001)
aPTV	0,271 (0,01)	0,133 (0,32)	0,539 (< 0,001)
ALT	-0,239 (0,03)	-0,312 (0,02)	-0,102 (0,61)
Albumini	-0,164 (0,13)	-0,030 (0,82)	-0,385 (0,04)
PCT	0,290 (0,01)	0,257 (0,05)	0,419 (0,03)
Feritin	-0,236 (0,04)	-0,354 (0,01)	0,033 (0,88)

NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; ALT – alanin aminotransferaza; PCT – prokalcitonin

Tablica 5.20. Povezanost NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s laboratorijskim pokazateljima pri kontrolnom uzorkovanju u skupinama i s obzirom na ishod bolesti

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost) NGAL		
	Svi bolesnici	Ishod bolesti	
		Preživjeli	Preminuli
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu			
Hemoglobin	-0,166 (0,13)	-0,055 (0,68)	-0,383 (0,04)
Hematokrit	-0,162 (0,14)	-0,072 (0,59)	-0,422 (0,03)
NLR	0,586 (< 0,001)	-0,037 (0,78)	0,863 (< 0,001)
AT-III	-0,270 (0,01)	-0,240 (0,07)	-0,132 (0,51)
Albumini	-0,284 (0,01)	-0,114 (0,40)	-0,552 (< 0,001)
CRP	0,217 (0,04)	0,132 (0,32)	0,011 (0,95)
PCT	0,284 (0,01)	0,194 (0,14)	0,254 (0,19)

NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita; AT-III – antitrombin III; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin

5.4. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja sa smještajem u JIL

Hospitalizacija bolesnika u JIL-u povezana je s oblikom bolesti. Svi oni s kritičnim oblikom bolesti bili su smješteni u JIL (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (tablica 5.21).

Tablica 5.21. Povezanost spola, oblika bolesti i komorbiditeta sa smještajem u JIL

	Broj (%) bolesnika s obzirom na smještaj u JIL			P^*
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL	Ukupno	
Spol				
Muškarci	30 (42)	11 (46)	41 (43)	
Žene	41 (58)	13 (54)	54 (57)	0,76
Oblik bolesti				
Blagi	1 (1)	0	1 (1)	
Srednje teški	5 (7)	0	5 (5)	
Teški	65 (92)	4 (17)	69 (73)	< 0,001 [†]
Kritični	0	20 (83)	20 (21)	
Komorbiditet				
Šećerna bolest (2. tip)	15 (21)	6 (25)	21 (22)	0,69
Arterijska hipertenzija	50 (70)	18 (75)	68 (72)	0,67
Kardiomiopatija	13 (18)	8 (33)	21 (22)	0,13
Fibrilacija atrija	7 (10)	2 (8)	9 (9)	> 0,99 [†]
Kronične plućne bolesti	7 (10)	3 (13)	10 (11)	0,72 [†]
Kronične bubrežne bolesti	3 (4)	1 (4)	4 (4)	> 0,99 [†]
Ukupno	71 (100)	24 (100)	95 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Bolesnici koji su smješteni u JIL značajno su dulje hospitalizirani (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,002$) i imaju značajno nižu vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$) u odnosu na bolesnike koji nisu smješteni u JIL (tablica 5.22).

Tablica 5.22. Razlike dobi, duljine hospitalizacije, vitalnih parametara, indeksa tjelesne mase i kliničkih ljestvica s obzirom na smještaj u JIL

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL			
Dob (godine)	74 (63 – 84)	77 (70,25 – 82,5)	2	-3 – 8	0,40
Duljina hospitalizacije (dani)	8 (6 – 12)	13 (8 – 15)	4	1 – 6	0,002
MAP (mmHg)	83 (73,3 – 90)	85 (78,3 – 93,3)	3,3	-3,3 – 8,3	0,24
Puls (/min)	84 (75 – 91)	88 (83,5 – 94,25)	5	-1 – 10	0,09
sO ₂ (%)	89 (86 – 92)	86 (80 – 91)	-3	-6 – 0	0,04
BMI (kg/m ²)	26,14 (24,39 – 28,89)	29,41 (26,13 – 33,72)	3,25	-0,89 – 6,3	0,11
qSOFA ljestvica	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0	0 – 0	0,76
CURB-65 ljestvica	2 (2 – 3)	3 (2 – 4)	0	0 – 1	0,20

*Mann-Whitneyev U test (Hodges – Lehmannova razlika medijana)

MAP – srednji arterijski tlak; sO₂ – saturacija periferne krvi kisikom; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije

Kod bolesnika koji su tijekom hospitalizacije smješteni u JIL laboratorijski nalazi pri prijemu pokazuju značajno više vrijednosti za AST (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,008), LDH (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,005) i CRP (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,01), dok u ostalim laboratorijskim pokazateljima nema značajnih razlika u odnosu na bolesnike koji nisu smješteni u JIL (tablica 5.23).

Laboratorijski pokazatelji određeni pri kontrolnom uzimanju uzoraka u bolesnika koji su tijekom hospitalizacije smješteni u JIL pokazuju značajno niže vrijednosti monocita (Mann-Whitneyev U test, *P* < 0,001), a značajno više vrijednosti za neutrofile (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,03), AST (Mann-Whitneyev U test, *P* < 0,001), LDH (Mann-Whitneyev U test, *P* < 0,001), CRP (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,004), PCT (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,008) i IL-6 (Mann-Whitneyev U test, *P* = 0,02) u odnosu na bolesnike koji nisu smješteni u JIL (tablica 5.24).

Nisu uočene značajne razlike u vrijednostima za NGAL i GDF-15 bolesnika koji su tijekom hospitalizacije smješteni u JIL pri prijemu i pri kontrolnom uzimanju uzoraka (tablica 5.25).

Tablica 5.23. Laboratorijski pokazatelji kod prijema u odnosu na smještaj u JIL

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	6,4 (5,1 – 10,1)	7,5 (4,8 – 10,1)	0,1	-1,5 – 1,8	0,87
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,5 (4 – 5)	4,5 (4 – 4,9)	0,04	-0,29 – 0,36	0,84
Hemoglobin (g/L)	135 (119 – 144)	135 (121,5 – 150,5)	4	-6 – 13	0,47
Hematokrit (L/L)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,01	-0,01 – 0,04	0,34
MCV (fL)	88,2 (84,5 – 92,6)	89,1 (87 – 93,4)	1,2	-1,3 – 4	0,33
MCHC (g/L)	333 (326 – 342)	332 (320,5 – 341,8)	-2	-8 – 3	0,41
RDW-KV (%)	13,4 (13,1 – 14,6)	14 (13 – 15,2)	0,3	-0,4 – 0,9	0,33
Trombociti ($\times 10^9/L$)	210 (148 – 281)	196,5 (159,3 – 222,3)	-18	-55 – 21	0,39
Neutrofili (%)	76 (68 – 86)	80 (74,3 – 87,8)	4	-1 – 9	0,11
Limfociti (%)	15 (8 – 21,3)	11,5 (6,3 – 15,8)	-2	-6 – 1	0,12
Monociti (%)	8 (5 – 9,3)	6 (4,3 – 9)	-1	-2 – 1	0,27
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,18
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 7)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,07
NLR	5,07 (3,1 – 11,0)	6,66 (4,6 – 13,6)	1,6	-0,42 – 3,4	0,12
HRR	9,93 (8,41 – 11,1)	9,63 (8,1 – 11,3)	0,05	-0,94 – 1,04	0,91
PV (INR)	0,9 (0,9 – 1)	1 (0,9 – 1)	0	-0,04 – 0,04	0,95
Fibrinogen (g/L)	6,4 (5,4 – 7,9)	6,4 (5,6 – 9,5)	0,3	-0,5 – 1,4	0,45
aPTV (1)	0,9 (0,8 – 0,9)	0,8 (0,8 – 0,9)	-0,02	-0,07 – 0,04	0,56
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1335 (808 – 2120)	1438 (1037 – 3355,8)	209,5	-318 – 694	0,43
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,3)	1,1 (0,9 – 1,2)	-0,06	-0,15 – 0,03	0,20
AST (U/L)	44 (34 – 66)	67 (44 – 97,5)	19	5 – 35	0,008
ALT (U/L)	31 (16 – 50)	39 (29,8 – 52,5)	9	-2 – 19	0,10
ALP (U/L)	63 (53 – 89)	62,5 (49,8 – 75)	-5	-15 – 4	0,24
GGT (U/L)	39 (22 – 90)	37,5 (23,3 – 111)	2	-13 – 18	0,72
CK (U/L)	83 (55 – 223)	112 (72,8 – 429,5)	32	-3 – 96	0,08
LDH (U/L)	314 (253 – 392)	405 (297,8 – 492,3)	85	28 – 143	0,005
Urea (mmol/L)	7,1 (5,6 – 10,3)	7,5 (6,2 – 11,8)	0,6	-1,2 – 2,4	0,39
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	83 (66 – 107)	90 (77,5 – 114)	10	-4 – 22	0,16
Albumini (g/L)	34,5 (30,6 – 36,6)	33,8 (31,4 – 37,7)	0,7	-1,5 – 3	0,51
CRP (mg/L)	71,9 (30,9 – 114,2)	116,8 (60,9 – 152,8)	37,8	8,7 – 68,3	0,01
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,1 (0,1 – 0,3)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,04	-0,01 – 0,1	0,15
hs TnI (ng/L)	24,6 (9,9 – 57,7)	26,2 (12,6 – 53,1)	0,25	-9,1 – 10,4	0,96
IL-6 (ng/L)	55,6 (26,2 – 121,2)	76,3 (58,7 – 154)	23,4	-3 – 49,1	0,08
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	528,3 (199,5 – 1071,7)	594,2 (291,1 – 1185,9)	52,9	-199,7 – 263	0,65
Natrij (mmol/L)	138 (136 – 141)	138 (137,3 – 140,8)	0	-1 – 2	0,75
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7 – 4,4)	4,2 (3,8 – 4,4)	0,1	-0,1 – 0,3	0,45
Kloridi (mmol/L)	100 (96 – 103)	101 (99 – 103,8)	1	-1 – 3	0,45
Glukoza (mmol/L)	6,9 (6,1 – 8,6)	7,4 (6,1 – 10,2)	0,6	-0,4 – 1,7	0,28

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.24. Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom uzimanju uzoraka glede smještaja u JIL

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,8 (6,4 – 12)	10 (6,7 – 14,3)	1,4	-0,6 – 3,5	0,17
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,2 (3,8 – 4,7)	4,3 (3,9 – 4,7)	0,11	-0,18 – 0,4	0,45
Hemoglobin (g/L)	127 (111 – 139)	135 (115,5 – 141)	6	-4 – 14	0,30
Hematokrit (L/L)	0,4 (0,3 – 0,4)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,02	-0,01 – 0,04	0,28
MCV (fL)	88,5 (85,5 – 93,5)	88,9 (86,4 – 94,2)	0,6	-2,2 – 3,2	0,63
MCHC (g/L)	333 (322 – 341)	332,5 (325 – 340,8)	-1	-6 – 5	0,78
RDW-KV (%)	13,4 (12,7 – 14,6)	13,6 (13,1 – 14,9)	0,2	-0,4 – 0,8	0,48
Trombociti ($\times 10^9/L$)	234 (176 – 309)	247 (193 – 279,8)	-4	-48 – 33	0,84
Neutrofili (%)	81 (73 – 88)	87 (78,3 – 92,8)	4	0 – 9	0,03
Limfociti (%)	10 (6 – 19)	7 (4,3 – 12,8)	-2	-5 – 0	0,10
Monociti (%)	7 (5 – 9)	4,5 (3 – 6,8)	-2	-3 – -1	< 0,001
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,31
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 8)	0 (min 0 – max 0)	0	0 – 0	0,09
NLR	8,3 (3,9 – 12,7)	12,7 (6,5 – 20,8)	2,9	-0,06 – 7,2	0,06
HRR	9,2 (7,9 – 10,7)	9,14 (8,3 – 10,2)	0,14	-0,72 – 1,01	0,73
PV (INR)	1 (0,9 – 1)	1 (0,9 – 1)	-0,01	-0,05 – 0,05	0,79
Fibrinogen (g/L)	6,1 (4,7 – 6,8)	6,5 (5,5 – 8,2)	0,8	0 – 1,7	0,05
aPTV (1)	0,8 (0,7 – 0,9)	0,8 (0,8 – 0,9)	0	-0,05 – 0,06	0,95
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1273 (824 – 2066)	1618,5 (1007 – 4496)	462	-83 – 1128	0,09
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,2)	1 (0,9 – 1,2)	-0,08	-0,17 – 0,01	0,09
AST (U/L)	37 (29 – 50)	59 (41 – 90,8)	20	9 – 33	< 0,001
ALT (U/L)	31 (21 – 51)	42,5 (25,3 – 73,8)	10	-1 – 23	0,07
ALP (U/L)	60 (48 – 85)	57,5 (48,3 – 74)	-1	-12 – 7	0,74
GGT (U/L)	48 (22 – 87)	39,5 (23,5 – 119,8)	1	-16 – 17	0,89
CK (U/L)	73 (42 – 155)	130 (54 – 216,3)	36	-2 – 87	0,06
LDH (U/L)	269 (226 – 342)	468,5 (375,8 – 593,3)	197	132 – 253	< 0,001
Urea (mmol/L)	8 (6 – 11,9)	8 (6,1 – 13)	0,3	-1,7 – 2,4	0,80
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	68 (59 – 85)	80,5 (65,8 – 100)	10	-1 – 23	0,07
Albumini (g/L)	29,8 (28,1 – 32,6)	30 (27,5 – 30,5)	-0,06	-2,3 – 1,1	0,51
CRP (mg/L)	51,2 (15,2 – 97,9)	106 (42,8 – 145,2)	40,4	14,2 – 72,6	0,004
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,1 (0,1 – 0,2)	0,2 (0,1 – 0,6)	0,07	0,02 – 0,16	0,008
hs TnI (ng/L)	19,6 (10,1 – 55,7)	21,4 (15,8 – 41,7)	1,5	-8,3 – 8,4	0,72
IL-6 (ng/L)	21,8 (11,2 – 51,3)	54,6 (23,4 – 123,3)	21,9	3,4 – 44,2	0,02
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	528 (244,2 – 926,7)	684,1 (456,4 – 1496,2)	230,7	-8,4 – 496,8	0,06
Natrij (mmol/L)	141 (138 – 143)	142 (139,3 – 143,8)	1	-1 – 3	0,21
Kalij (mmol/L)	4 (3,7 – 4,4)	4,1 (3,6 – 4,3)	0	-0,2 – 0,3	0,86
Kloridi (mmol/L)	103 (100 – 107)	105 (102,3 – 106,8)	1	-1 – 3	0,17
Glukoza (mmol/L)	7,1 (5,3 – 9)	8,1 (6,8 – 10,1)	1,1	-0,1 – 2,3	0,08

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjeli eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.25. Razlike u mjerenim koncentracijama NGAL-a i GDF-15 pri prijemu te kontrolom uzimanju uzoraka u odnosu na smještaj u JIL

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL			
Pri prijemu					
GDF-15 (pg/mL)	3298 (2167 – 6139)	4846 (3236 – 6477)	1301,9	-146 – 2473	0,08
NGAL (ng/mL)	26,8 (12,6 – 46,5)	19,9 (9 – 38,3)	-2,5	-13,6 – 3,9	0,34
Pri kontrolnom uzimanju uzoraka					
NGAL (ng/mL)	18,8 (9 – 49,9)	28,6 (14,8 – 63,1)	6,6	-2,1 – 19,6	0,15

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost GDF-15 i NGAL-a s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima mjerenim kod prijema te pri kontrolnom uzimanju uzoraka, a u odnosu na bolesnike koji su tijekom hospitalizacije smješteni u JIL (tablica 5.26 i tablica 5.27).

Tablica 5.26. Povezanost GDF-15 i NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima pri prijemu s obzirom na smještaj u JIL

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost)			
	GDF-15		NGAL	
	Smještaj u JIL		Smještaj u JIL	
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL
Dob	0,541 (< 0,001)	-0,011 (0,96)	0,228 (0,07)	-0,340 (0,13)
qSOFA ljestvica	0,248 (0,04)	0,499 (0,01)	0,321 (0,01)	-0,157 (0,50)
CURB-65 ljestvica	0,534 (< 0,001)	0,448 (0,03)	0,265 (0,03)	-0,329 (0,15)
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu				
Eritrociti	-0,414 (< 0,001)	-0,228 (0,28)	-0,083 (0,51)	-0,217 (0,34)
Hemoglobin	-0,373 (< 0,001)	-0,355 (0,09)	-0,099 (0,43)	-0,197 (0,39)
Hematokrit	-0,346 (< 0,001)	-0,277 (0,19)	-0,105 (0,40)	-0,133 (0,57)
RDW-KV	0,462 (< 0,001)	0,435 (0,03)	0,333 (0,01)	0,315 (0,16)
NLR	-0,024 (0,85)	-0,258 (0,22)	0,409 (< 0,001)	-0,093 (0,69)
HRR	-0,474 (< 0,001)	-0,517 (0,009)	-0,213 (0,09)	-0,477 (0,03)
aPTV	0,420 (< 0,001)	0,435 (0,03)	0,233 (0,06)	0,258 (0,26)
AT-III	-0,314 (0,01)	-0,193 (0,40)	-0,093 (0,46)	-0,118 (0,58)
ALT	-0,208 (0,08)	0,106 (0,65)	-0,302 (0,02)	-0,002 (0,99)
Urea	0,475 (< 0,001)	-0,122 (0,60)	0,177 (0,16)	0,112 (0,60)
Kreatinin	0,468 (< 0,001)	-0,061 (0,79)	0,144 (0,25)	0,125 (0,56)
Albumini	-0,472 (< 0,001)	-0,172 (0,46)	-0,150 (0,24)	-0,117 (0,59)
CRP	0,380 (< 0,001)	0,117 (0,61)	0,068 (0,59)	0,099 (0,65)
PCT	0,541 (< 0,001)	0,346 (0,13)	0,317 (0,01)	-0,091 (0,67)
hs TnI	0,549 (< 0,001)	0,178 (0,44)	0,127 (0,31)	0,221 (0,30)
IL-6	0,520 (< 0,001)	-0,191 (0,45)	0,194 (0,12)	0,180 (0,43)
Feritin	0,071 (0,57)	-0,031 (0,91)	-0,270 (0,03)	-0,096 (0,69)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; ALT – alanin aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.27. Povezanost NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s laboratorijskim pokazateljima pri kontrolnom uzorkovanju s obzirom na smještaj u JIL

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost) NGAL	
	Smještaj u JIL	
	Nisu smješteni u JIL	Smješteni u JIL
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu		
NLR	0,626 (< 0,001)	-0,196 (0,39)
D-dimeri	0,304 (0,01)	-0,065 (0,78)
AST	0,023 (0,86)	0,434 (0,04)
Albumini	-0,335 (0,01)	-0,393 (0,08)
CRP	0,316 (0,01)	0,077 (0,74)
PCT	0,398 (< 0,001)	0,294 (0,20)
hs TnI	0,279 (0,02)	-0,118 (0,61)

NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita; AST – aspartat aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I

5.5. Povezanost obilježja bolesnika, urinarnog NGAL-a, GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja s duljinom hospitalizacije

Prolongirana hospitalizacija, definirana kao boravak u bolnici od 10 ili više dana, povezana je s težinom bolesti. Bolesnici s kritičnim oblikom bolesti imali su statistički značajno veću učestalost prolongirane hospitalizacije (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (tablica 5.28).

Tablica 5.28. Povezanost spola, oblika bolesti i komorbiditeta s duljinom hospitalizacije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na duljinu hospitalizacije			<i>P</i> *
	< 10 dana	≥ 10 dana	Ukupno	
Spol				
Muškarci	21 (40)	20 (47)	41 (43)	
Žene	31 (60)	23 (53)	54 (57)	0,55
Oblik bolesti				
Blagi	1 (2)	0	1 (1)	
Srednje teški	5 (10)	0	5 (5)	
Teški	41 (79)	28 (65)	69 (73)	< 0,001
Kritični	5 (10)	15 (35)	20 (21)	
Komorbiditet				
Šećerna bolest (2. tip)	13 (25)	8 (19)	21 (22)	0,46
Arterijska hipertenzija	36 (69)	32 (74)	68 (72)	0,58
Kardiomiopatija	11 (21)	10 (23)	21 (22)	0,81
Fibrilacija atrija	4 (8)	5 (12)	9 (9)	0,73†
Kronične plućne bolesti	5 (10)	5 (12)	10 (11)	0,75†
Kronične bubrežne bolesti	3 (6)	1 (2)	4 (4)	0,62†
Ukupno	52 (100)	43 (100)	95 (100)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Prolongirano hospitalizirani bolesnici imaju značajno niže vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom pri prijemu (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) u odnosu na bolesnike koji su hospitalizirani manje od 10 dana (tablica 5.29).

Tablica 5.29. Razlike dobi, vitalnih parametara, indeksa tjelesne mase i kliničkih ljestvica s obzirom na duljinu hospitalizacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	< 10 dana	≥ 10 dana			
Dob (godine)	77 (62,8 – 85)	76 (66 – 81)	-1	-6 – 4	0,55
MAP (mmHg)	83,3 (73,3 – 89,6)	83,3 (80 – 93,3)	3,3	-3,3 – 6,7	0,34
Puls (/min)	87 (78,3 – 93)	85 (75 – 90)	-3	-8 – 2	0,23
sO ₂ (%)	90 (86 – 93)	88 (80 – 90)	-3	-5 – 0	0,02
BMI (kg/m ²)	26,2 (24,5 – 29,4)	27,8 (24,5 – 31)	0,81	-1,7 – 3,6	0,55
qSOFA ljestvica	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	0	0 – 0	0,67
CURB-65 ljestvica	2,5 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0	0 – 1	0,58

*Mann-Whitneyev U test (Hodges – Lehmannova razlika medijana)

MAP – srednji arterijski tlak; sO₂ – saturacija periferne krvi kisikom; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije

Laboratorijski pokazatelji određeni pri prijemu kod prolongirano hospitaliziranih bolesnika pokazuju značajno više vrijednosti za hematokrit (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,04$), GGT, CK i LDH (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$) te CRP (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) u odnosu na bolesnike hospitalizirane manje od 10 dana (tablica 5.30).

Prilikom kontrolnog uzimanja uzoraka prolongirano hospitaliziranih bolesnika laboratorijski pokazatelji pokazuju više vrijednosti za hematokrit (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,01$), neutrofile (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), NLR (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$), LDH (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$), CRP (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), fibrinogen (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), GGT (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) i glukozu (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$), dok su monociti značajno nižih vrijednosti (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$) u odnosu na bolesnike hospitalizirane manje od 10 dana (tablica 5.31).

Nisu uočene značajne razlike u vrijednostima za NGAL i GDF-15 bolesnika koji su prolongirano hospitalizirani pri prijemu i pri kontrolnom uzimanju uzoraka (tablica 5.32).

Tablica 5.30. Laboratorijski pokazatelji kod prijema u odnosu na duljinu hospitalizacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	< 10 dana	≥ 10 dana			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,1 (5,1 – 10,5)	6,3 (5,1 – 9,3)	-0,4	-1,7 – 1	0,57
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,39 (3,9 – 4,9)	4,64 (4,1 – 5)	0,27	-0,01 – 0,54	0,06
Hemoglobin (g/L)	129,5 (115,5 – 143)	138 (125 – 150)	8	0 – 16	0,05
Hematokrit (L/L)	0,39 (0,4 – 0,4)	0,41 (0,4 – 0,4)	0,023	0,001 – 0,05	0,04
MCV (fL)	88,9 (86,1 – 92,9)	87,4 (84,3 – 92,3)	-1,4	-3,9 – 0,9	0,22
MCHC (g/L)	333,5 (324,8 – 340,8)	333 (326 – 342)	0	-5 – 5	0,92
RDW-KV (%)	13,35 (13 – 14,7)	13,7 (13,1 – 14,6)	0,1	-0,5 – 0,6	0,62
Trombociti ($\times 10^9/L$)	203,5 (159 – 306,8)	195 (138 – 251)	-25,5	-61 – 8	0,13
Neutrofili (%)	76 (68 – 87)	78 (70 – 86)	2	-2 – 7	0,32
Limfociti (%)	15 (8 – 23)	12 (7 – 17)	-2	-6 – 1	0,17
Monociti (%)	8 (5 – 9)	7 (5 – 10)	0	-2 – 1	0,59
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 1)	0	0 – 0	0,24
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 7)	0 (min 0 – max 1)	0	0 – 0	0,41
NLR	4,93 (3,04 – 10,97)	6,73 (4,30 – 12,40)	1,2	-0,57 – 2,75	0,19
HRR	9,61 (8,29 – 10,4)	10,1 (8,47 – 11,3)	0,6	-0,28 – 1,4	0,21
PV (INR)	0,95 (0,9 – 1)	0,96 (0,9 – 1)	0	-0,04 – 0,03	0,79
Fibrinogen (g/L)	6,35 (5,4 – 7,4)	6,6 (5,6 – 9,5)	0,6	-0,2 – 1,6	0,14
aPTV (1)	0,85 (0,8 – 0,9)	0,82 (0,8 – 0,9)	-0,02	-0,07 – 0,03	0,40
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1285,5 (816 – 2110)	1506 (840 – 2685)	77	-320 – 499	0,71
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,2)	1,1 (1 – 1,3)	0,02	-0,06 – 0,09	0,65
AST (U/L)	44,5 (29,3 – 68,3)	50 (41 – 86)	10	0 – 21	0,06
ALT (U/L)	30,5 (16,8 – 51,8)	36 (23 – 50)	4	-5 – 13	0,33
ALP (U/L)	61 (54,8 – 85,5)	64 (50 – 89)	-3	-10 – 8	0,57
GGT (U/L)	29,5 (17,3 – 86,3)	50 (30 – 116)	14	1 – 26	0,03
CK (U/L)	76 (49 – 233,3)	107 (78 – 288)	32	4 – 66	0,03
LDH (U/L)	296 (251,5 – 400,3)	365 (282 – 432)	54	5 – 101	0,03
Urea (mmol/L)	7,1 (6 – 10,7)	7,4 (5,5 – 10,7)	0,1	-1,5 – 1,6	0,85
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	81,5 (65,3 – 107,8)	86 (72 – 116)	6	-6 – 17	0,34
Albumini (g/L)	34,8 (31,1 – 37,1)	33,6 (30,5 – 36,3)	-0,7	-2,7 – 1,1	0,42
CRP (mg/L)	72,6 (30,1 – 109,1)	101,7 (48,3 – 152,1)	28,7	5,1 – 54,3	0,02
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,14 (0,1 – 0,3)	0,17 (0,1 – 0,3)	0,02	-0,02 – 0,07	0,31
hs TnI (ng/L)	21,4 (9,8 – 66)	26,7 (12,3 – 37,9)	2,2	-6,4 – 10,6	0,55
IL-6 (ng/L)	53 (20,5 – 124)	70,6 (36 – 136,3)	15,1	-7 – 40	0,16
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	422,8 (191,8 – 1101,3)	653,5 (361 – 1070,8)	115,5	-87,5 – 320	0,26
Natrij (mmol/L)	139 (136 – 141)	138 (136 – 141)	-1	-2 – 1	0,40
Kalij (mmol/L)	4,15 (3,7 – 4,4)	4,1 (3,7 – 4,4)	0	-0,2 – 0,2	0,99
Kloridi (mmol/L)	101,5 (97,5 – 104)	100 (96 – 102)	-2	-3 – 0	0,06
Glukoza (mmol/L)	6,8 (6 – 8,5)	7,4 (6,2 – 9,9)	0,6	-0,2 – 1,4	0,15

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.31. Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom uzimanju uzorka odnosu na duljinu hospitalizacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	P*
	< 10 dana	≥ 10 dana			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,8 (5,6 – 10,9)	9,1 (7 – 13,2)	1,4	-0,2 – 3,1	0,10
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,1 (3,8 – 4,5)	4,4 (3,9 – 4,9)	0,26	-0,03 – 0,52	0,09
Hemoglobin (g/L)	122,5 (111,3 – 135,3)	134 (114 – 144)	8	0 – 16	0,06
Hematokrit (L/L)	0,4 (0,3 – 0,4)	0,4 (0,4 – 0,4)	0,03	0,006 – 0,05	0,01
MCV (fL)	89,6 (86,2 – 94,2)	88,1 (84,9 – 93,4)	-1,3	-3,8 – 1,4	0,37
MCHC (g/L)	331,5 (322 – 340,5)	336 (326 – 341)	1	-3 – 7	0,57
RDW-KV (%)	13,5 (12,7 – 14,6)	13,5 (12,7 – 14,9)	0,1	-0,4 – 0,6	0,77
Trombociti ($\times 10^9/L$)	238 (167,8 – 307,5)	240 (192 – 295)	4	-33 – 37	0,81
Neutrofili (%)	79 (71 – 87)	86 (79 – 91)	5	1 – 9	0,02
Limfociti (%)	10,5 (6 – 20,8)	8 (5 – 12)	-3	-6 – 0	0,05
Monociti (%)	7 (5 – 8)	5 (4 – 7)	-1	-2 – 0	0,02
Bazofili (%)	0 (min 0 – max 1)	0 (min 0 – max 1)	0	0 – 0	0,67
Eozinofili (%)	0 (min 0 – max 8)	0 (min 0 – max 1)	0	0 – 0	0,05
NLR	9,97 (3,44 – 12,7)	10,8 (7,1 – 18,2)	2,9	0,25 – 5,8	0,03
HRR	9,17 (8,0 – 10,04)	9,5 (8,1 – 10,9)	0,56	-0,3 – 1,4	0,20
PV (INR)	1 (0,9 – 1,1)	1 (0,9 – 1)	0	-0,04 – 0,03	0,86
Fibrinogen (g/L)	5,8 (4,4 – 6,7)	6,4 (5,5 – 7,6)	0,8	0,1 – 1,5	0,02
aPTV (1)	0,8 (0,8 – 0,9)	0,8 (0,7 – 0,9)	-0,04	-0,09 – 0	0,08
D-dimeri ($\mu\text{g}/\text{L}$ FEU)	1261 (824,3 – 1969)	1659 (950 – 4753)	389	-38 – 936	0,08
AT-III (1)	1,1 (1 – 1,2)	1,1 (1 – 1,2)	0	-0,08 – 0,08	0,96
AST (U/L)	37 (29 – 54,3)	47 (32 – 65)	7	-1 – 15	0,08
ALT (U/L)	29,5 (20 – 57,8)	38 (27 – 60)	7	-3 – 16	0,16
ALP (U/L)	54 (48,3 – 73,5)	66 (47 – 93)	2	-6 – 13	0,61
GGT (U/L)	33 (19 – 74,5)	56 (33 – 112)	17	4 – 33	0,02
CK (U/L)	72,5 (42 – 145)	85 (48 – 213)	16	-9 – 47	0,20
LDH (U/L)	265 (212,5 – 362,5)	354 (291 – 472)	85	37 – 135	<0,001
Urea (mmol/L)	8,1 (5,5 – 13,1)	8 (6,2 – 12,2)	0,4	-1,4 – 2,1	0,72
Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	70 (59,3 – 92,5)	72 (62 – 96)	3	-6 – 12	0,54
Albumini (g/L)	30,5 (28,2 – 32,6)	29,3 (27,3 – 31,1)	-0,7	-2 – 0,8	0,39
CRP (mg/L)	44,8 (20 – 88,7)	83,4 (29,7 – 136,5)	30,3	4,7 – 56,8	0,02
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,1 (0,1 – 0,3)	0,1 (0,1 – 0,3)	0,02	-0,01 – 0,06	0,18
hs TnI (ng/L)	18,7 (9,1 – 50,2)	21,6 (12,9 – 46,8)	2,5	-4,9 – 8,7	0,43
IL-6 (ng/L)	23,8 (10,3 – 56,5)	32 (14,4 – 102,9)	6,2	-4,5 – 20,2	0,24
Feritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	420,7 (244,6 – 943)	691,5 (447,8 – 1245)	202,3	-9,5 – 412,1	0,07
Natrij (mmol/L)	141 (139 – 143)	140 (138 – 143)	-1	-2 – 1	0,24
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7 – 4,4)	3,9 (3,6 – 4,4)	-0,1	-0,3 – 0,1	0,47
Kloridi (mmol/L)	104 (102 – 107)	102 (100 – 106)	-2	-4 – 0	0,05
Glukoza (mmol/L)	6,9 (5,3 – 8,9)	8 (5,7 – 11,2)	1,1	0,1 – 2,4	0,03

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

MCV – prosječni volumen eritrocita; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; PV – protrombinsko vrijeme; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.32. Razlike u mjerenim koncentracijama NGAL-a i GDF-15 pri prijemu te kontrolom uzimanju uzoraka u odnosu na duljinu hospitalizacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	< 10 dana	≥ 10 dana			
Pri prijemu					
GDF-15 (pg/mL)	3516,5 (2019,5 – 6388,5)	4146,0 (2848,5 – 5710,8)	276	-805 do 1459	0,59
NGAL (ng/mL)	21,15 (10,85 – 33,3)	27,7 (12,9 – 46,4)	1,9	-4,6 do 12,9	0,48
Pri kontrolnom uzimanju uzoraka					
NGAL (ng/mL)	18,95 (9 – 54,8)	27,7 (12,4 – 54,6)	3,2	-2,9 do 12,3	0,26

*Mann-Whitneyev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost GDF-15 i NGAL-a s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima mjerenim kod prijema te pri kontrolnom uzimanju uzoraka, a u odnosu na duljinu hospitalizacije (tablica 5.33 i tablica 5.34).

Tablica 5.33. Povezanost GDF-15 i NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s dobi, kliničkim ljestvicama i laboratorijskim pokazateljima pri prijemu s obzirom na duljinu hospitalizacije

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost)			
	GDF-15		NGAL	
	Duljina hospitalizacije	Duljina hospitalizacije	< 10 dana	≥ 10 dana
Dob	0,522 (<0,001)	0,362 (0,02)	0,059 (0,69)	0,207 (0,21)
qSOFA ljestvica	0,242 (0,08)	0,474 (<0,001)	0,195 (0,19)	0,207 (0,21)
CURB-65 ljestvica	0,565 (<0,001)	0,508 (<0,001)	0,124 (0,40)	0,090 (0,59)
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu				
Eritrociti	-0,346 (0,01)	-0,525 (<0,001)	-0,190 (0,20)	-0,024 (0,88)
Hemoglobin	-0,320 (0,02)	-0,502 (<0,001)	-0,192 (0,19)	-0,147 (0,38)
Hematokrit	-0,273 (0,05)	-0,456 (<0,001)	-0,187 (0,20)	-0,131 (0,43)
RDW-KV	0,460 (<0,001)	0,468 (<0,001)	0,344 (0,02)	0,288 (0,08)
NLR	-0,079 (0,58)	0,003 (0,98)	0,014 (0,93)	0,764 (<0,001)
HRR	-0,454 (0,001)	-0,559 (<0,001)	-0,159 (0,28)	-0,285 (0,08)
aPTV	0,433 (<0,001)	0,332 (0,03)	0,312 (0,03)	0,221 (0,18)
AT-III	-0,287 (0,04)	-0,269 (0,08)	-0,146 (0,33)	0,005 (0,98)
ALT	-0,054 (0,71)	-0,323 (0,03)	-0,347 (0,02)	-0,051 (0,76)
Urea	0,512 (<0,001)	0,441 (<0,001)	0,150 (0,31)	0,019 (0,91)
Kreatinin	0,494 (<0,001)	0,602 (<0,001)	0,024 (0,87)	0,113 (0,50)
Albumini	-0,413 (<0,001)	-0,401 (0,01)	-0,174 (0,24)	-0,137 (0,41)
CRP	0,314 (0,02)	0,353 (0,02)	-0,109 (0,46)	0,210 (0,21)
PCT	0,513 (<0,001)	0,652 (<0,001)	0,224 (0,13)	0,309 (0,06)
hs TnI	0,568 (<0,001)	0,302 (0,05)	0,110 (0,46)	0,120 (0,47)
IL-6	0,532 (<0,001)	0,310 (0,05)	0,085 (0,58)	0,153 (0,37)
Feritin	0,072 (0,62)	0,067 (0,68)	-0,424 (<0,001)	-0,025 (0,89)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; qSOFA – engl. „*quick Sequential Organ Failure Assessment*“; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; HRR – omjer hemoglobina i raspodjele eritrocita po volumenu; aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AT-III – antitrombin III; ALT – alanin aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6

Tablica 5.34. Povezanost NGAL-a (Spearmanov koeficijent korelacijske) s laboratorijskim pokazateljima pri kontrolnom uzorkovanju s obzirom na duljinu hospitalizacije

	Spearmanov koeficijent korelacijske Rho (P vrijednost) NGAL	
	Duljina hospitalizacije	
	< 10 dana	≥ 10 dana
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu		
Eritrociti	-0,309 (0,03)	-0,075 (0,65)
Hemoglobin	-0,372 (0,01)	0,022 (0,90)
Hematokrit	-0,359 (0,01)	0,169 (0,31)
NLR	-0,012 (0,94)	0,875 (< 0,001)
Albumini	-0,365 (0,01)	-0,291 (0,08)
CRP	0,236 (0,11)	0,394 (0,01)
PCT	0,385 (0,01)	0,411 (0,01)
Natrij	0,301 (0,04)	0,196 (0,24)

NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin

5.6. Povezanost urinarnog NGAL-a i GDF-15 s oblikom bolesti

Značajno su niže vrijednosti GDF-15 kod bolesnika s blagim/srednje teškim oblikom bolesti u odnosu na teški ili kritični oblik bolesti (Kruskal Wallisov test, $P = 0,001$), dok u vrijednostima NGAL-a kod prijema i pri kontrolnom mjerenu nema značajnih razlika u odnosu na oblik bolesti (tablica 5.35).

Tablica 5.35. Razlike u NGAL-u i GDF-15 pri prijemu i pri kontrolnom mjerenu u odnosu na oblik bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon) prema obliku bolesti			P^*
	Blagi/srednje teški oblik (n = 6)	Teški oblik (n = 69)	Kritični oblik (n = 20)	
	GDF-15 (pg/mL)	3505,0 (2710 – 6358,3)	4938,5 (3235,5 – 6477,0)	0,001[†]
Pri prijemu				
GDF-15 (pg/mL)	1109,8 (505,8 – 1895,0)	3505,0 (2710 – 6358,3)	4938,5 (3235,5 – 6477,0)	0,001[†]
NGAL (ng/mL)	21 (16,3 – 37,4)	27,3 (10,8 – 46,4)	21,5 (11,3 – 35,6)	0,80
Pri kontrolnom uzimanju uzoraka				
NGAL (ng/mL)	9 (9 – 54)	19,1 (9 – 50,9)	28,3 (15,6 – 59,1)	0,31

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

[†]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju (blagi/srednje teški oblik) vs. (teški, kritični oblik)

GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom

5.7. Utjecaj GDF-15, urinarnog NGAL-a, ostalih laboratorijskih pokazatelja, dobi, komorbiditeta, komplikacija i kliničkih ljestvica na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju i smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19

Kako bi se provjerio utjecaj GDF-15, urinarnog NGAL-a, ostalih laboratorijskih pokazatelja, dobi, komorbiditeta, komplikacija i kliničkih ljestvica na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19 učinjena je bivarijatna i multivarijatna logistička regresija. Nezavisni čimbenici su sve one klinički značajne varijable kod kojih je uočena promjena s obzirom na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod.

U predikciji smještaja u JIL tijekom hospitalizacije u bivarijatnoj logističkoj regresiji uočava se da bolesnici s pleuropneumonijom imaju 3,12 puta veću vjerojatnost za smještaj u JIL, a ostali značajni prediktori prikazani su u tablici 5.36.

Multivarijatnom logističkom regresijom (engl. stepwise-metoda) uočeno je da postoji značajan model u predikciji smještaja u JIL, a čini ga jedan prediktor, tj. vrijednost LDH-a pri kontrolnom uzorkovanju ($OR = 1,01$). Model je u cijelosti značajan (χ^2 test = 29,3, $P < 0,001$) i objašnjava od 27 % (po Cox&Snell R^2) do 39 % (po Nagelkerke R^2) smještaja bolesnika u JIL tijekom hospitalizacije te točno klasificira 82 % slučajeva (tablica 5.36).

Tablica 5.36. Predviđanje vjerojatnosti smještaja bolesnika u JIL tijekom hospitalizacije (bivarijatna i multivarijatna logistička regresija)

	β	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti
Bivarijatna regresija					
Dob	0,03	1,91	0,17	1,03	0,98 – 1,07
Kardiomiopatija	0,80	2,29	0,13	2,23	0,79 – 6,31
Pleuropneumonija	1,14	5,45	0,02	3,12	1,20 – 8,10
CURB-65 ljestvica	0,23	1,19	0,27	1,26	0,84 – 1,89
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu					
AST	0,005	1,47	0,23	1,01	0,99 – 1,01
LDH	0,004	4,65	0,03	1,004	1,0003 – 1,007
CRP	0,005	3,37	0,07	1,005	0,99 – 1,01
IL-6	-0,001	0,39	0,53	0,99	0,99 – 1,002
GDF-15	0	0,79	0,37	1,00	1,00 – 1,0001
NGAL	-0,004	0,65	0,42	0,99	0,99 – 1,005
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu					
Neutrofili	0,06	4,23	0,03	1,06	1,003 – 1,12
Monociti	-0,32	7,97	0,005	0,72	0,58 – 0,91
D-dimeri	0	2,92	0,09	1,0001	1 – 1,0001
NLR	0,01	0,15	0,70	1,006	0,98 – 1,04
Fibrinogen	0,28	4,16	0,04	1,32	1,01 – 1,73
LDH	0,01	18,05	< 0,001	1,01	1,01 – 1,02
AST	0,01	2,80	0,09	1,01	0,99 – 1,02
CRP	0,01	6,82	0,009	1,01	1,002 – 1,02
PCT	0,002	0	0,98	1,002	0,87 – 1,15
IL-6	0	0,38	0,54	1,001	0,99 – 1,004
Feritin	0	3,07	0,08	1,0	0,99 – 1,001
NGAL	-0,001	0,11	0,74	0,99	0,99 – 1,004
Multivarijatna regresija					
LDH pri kontrolnom mjerenu	0,01	18,05	< 0,001	1,001	1,005 – 1,01
<i>Konstanta</i>	-4,8	25,8	< 0,001		

β – regresijski koeficijent; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; AST – aspartat aminotransferaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; IL-6 – interleukin 6; GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita; PCT – prokalcitonin

U predikciji prolongirane hospitalizacije (10 i više dana), bolesnici koji su imali potrebu za HFNC-om imaju 4,21 puta veću vjerojatnost, a oni na IMV-u 5,04 puta veću vjerojatnost za produljenu hospitalizaciju. Također vjerojatnost produljene hospitalizacije povećavaju bilateralna pneumonija (OR = 4) i pleuropneumonija (OR = 2,35).

Multivarijatnom logističkom regresijom (engl. *stepwise*-metoda) uočeno je da postoji značajan model u predikciji prolongirane hospitalizacije (≥ 10 dana), a čini ga jedan prediktor, tj. potreba za HFNC-om ($OR = 4,21$). Model je u cijelosti značajan (χ^2 test = 10,9, $P = 0,001$) i objašnjava od 11 % (po Cox&Snell R^2) do 14 % (po Nagelkerke R^2) nastanka težeg oblika bolesti i točno klasificira 67 % slučajeva (tablica 5.37).

Tablica 5.37. Predviđanje vjerojatnosti hospitalizacije od 10 i više dana (bivarijatna i multivarijatna logistička regresija)

	β	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti
Bivarijatna regresija					
Dob	0,01	0,20	0,65	1,01	0,97 – 1,03
Bilateralna pneumonija	1,39	4,12	0,04	4,0	1,05 – 15,3
Pleuropneumonija	0,86	3,93	0,04	2,35	1,01 – 5,49
HFNC	1,44	10,2	0,001	4,21	1,74 – 10,17
IMV	1,62	8,07	0,005	5,04	1,65 – 15,36
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu					
GGT	0,002	0,32	0,57	1,002	0,99 – 1,01
CK	0,001	2,09	0,15	1,001	0,99 – 1,002
LDH	0,003	2,52	0,11	1,003	0,99 – 1,01
CRP	0,007	5,25	0,02	1,01	1,001 – 1,01
GDF-15	-0,003	0,49	0,48	1,00	0,99 – 1,0001
NGAL	0	0,02	0,89	1,00	0,99 – 1,002
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu					
Neutrofili	0,05	5,91	0,02	1,05	1,01 – 1,10
Limfociti	-0,10	4,88	0,03	0,94	0,89 – 0,97
NLR	0,01	0,92	0,34	1,01	0,98 – 1,05
Monociti	-0,08	1,34	0,25	0,92	0,80 – 1,06
Fibrinogen	0,26	4,61	0,03	1,29	1,02 – 1,65
GGT	0,003	1,23	0,27	1,003	0,99 – 1,01
LDH	-0,001	0,09	0,76	0,99	0,99 – 1,001
CRP	0,01	4,56	0,03	1,01	1,001 – 1,01
Feritin	0	0,4	0,39	1,00	0,99 – 1,00
Glukoza	0,12	3,88	0,04	1,13	1,01 – 1,27
NGAL	0,002	0,77	0,38	1,002	0,99 – 1,01
Multivarijatna regresija					
HFNC	1,44	10,20	0,001	4,21	1,74 – 10,17
Konstanta	-0,74	7,14	0,007		

β – regresijski koeficijent; HFNC – potreba za suplementacijom s visokim protokom kisika kroz nosnu kanilu; IMV – potreba za mehaničkom ventilacijom; GGT – gama-glutamil transferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita

U predikciji smrtnog ishoda, bivarijatnom logističkom regresijom uočeno je da bolesnici s kardiomiopatijom imaju 2,97 puta veću vjerojatnost, dok bolesnici s višim rezultatom na CURB-65 ljestvici imaju 2,7 puta veću vjerojatnost za smrtni ishod. Ostali čimbenici bivarijatne logističke regresije prikazani su u tablici 5.38.

Korištenjem multivarijatne logističke regresije (engl. *stepwise*-metoda), utvrđen je značajan model za predikciju smrtnog ishoda. Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost smrtnog ishoda jesu viši rezultati na CURB-65 ljestvici ($OR = 3,51$), više vrijednosti LDH-a pri kontrolnom uzorkovanju ($OR = 1,01$) i više vrijednosti CRP-a pri kontrolnom uzorkovanju ($OR = 1,02$). Nasuprot tome, niže vrijednosti AT-III pri kontrolnom uzorkovanju povećavaju vjerojatnost smrtnog ishoda ($OR = 0,003$). Model je u cijelosti značajan (χ^2 test = 48,3, $P < 0,001$) i objašnjava od 45 % (po Cox&Snell R^2) do 63 % (po Nagelkerke R^2) nastanka smrtnog ishoda i točno klasificira 88 % slučajeva (tablica 5.38).

Tablica 5.38. Predviđanje vjerojatnosti smrtnog ishoda (bivarijatna i multivarijatna logistička regresija)

	β	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti
Bivarijatna regresija					
Dob	0,07	8,48	0,004	1,07	1,02 – 1,12
Kardiomiopatija	1,09	4,57	0,03	2,97	1,09 – 8,6
IMV	4,60	18,4	< 0,001	99,8	12,2 – 817,5
CURB-65	0,99	14,6	< 0,001	2,7	1,62 – 4,5
Laboratorijski pokazatelji pri prijemu					
MCHC	-0,05	6,32	0,01	0,95	0,91 – 0,98
RDW-KV	0,25	4,4	0,04	1,29	1,02 – 1,64
AST	0,02	6,95	0,008	1,02	1,005 – 1,03
CK	0,001	4,05	0,04	1,001	1,00 – 1,0003
LDH	0,005	7,99	0,005	1,005	1,002 – 1,009
Urea	0,12	7,27	0,007	1,13	1,03 – 1,23
Kreatinin	0,01	7,33	0,007	1,01	1,004 – 1,03
CRP	0,008	6,54	0,01	1,01	1,002 – 1,01
PCT	0,96	3,36	0,07	2,60	0,94 – 7,22
hs TnI	-0,001	0,01	0,91	0,99	0,99 – 1,001
IL-6	0,002	3,87	0,04	1,002	1,00 – 1,005
GDF-15	0,0002	7,99	0,005	1,0002	1,0001 – 1,0003
NGAL	0,001	0,63	0,43	1,001	0,99 – 1,003
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu					
MCHC	-0,04	5,14	0,02	0,96	0,92 – 0,98
RDW-KV	0,25	4,06	0,04	1,30	1,01 – 1,65
AST	0,03	8,77	0,003	1,03	1,01 – 1,05
Limfociti	-0,09	6,49	0,01	0,91	0,85 – 0,98
NLR	0,03	2,62	0,11	1,03	0,99 – 1,06
AT-III	-3,13	5,29	0,02	0,04	0,003 – 0,63
LDH	0,01	17,96	< 0,001	1,01	1,01 – 1,03
Urea	0,08	4,04	0,04	1,08	1,002 – 1,16
Kreatinin	0,02	6,29	0,01	1,02	1,003 – 1,03
CRP	0,01	10,98	0,001	1,01	1,01 – 1,02
hs TnI	0	0,65	0,42	1,0	0,99 – 1,0
IL-6	0,001	0,54	0,46	1,0	0,99 – 1,0
Feritin	0	3,86	0,05	1,001	1,0 – 1,001
Albumini	-0,14	4,01	0,04	0,87	0,75 – 0,98
Natrij	0,15	5,76	0,02	1,16	1,03 – 1,31
NGAL	0,01	4,30	0,03	1,01	1,001 – 1,03
Multivarijatna regresija					
CURB-65 ljestvica	1,25	9,43	0,002	3,51	1,57 – 7,81
Laboratorijski pokazatelji pri kontrolnom mjerenu					
AT-III	-5,95	5,86	0,02	0,003	0 – 0,32
LDH	0,01	12,1	< 0,001	1,01	1,01 – 1,02
CRP	0,02	5,79	0,02	1,02	1,003 – 1,03
<i>Konstanta</i>	-3,69	1,95	0,04		

β – regresijski koeficijent; IMV – potreba za mehaničkom ventilacijom; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u 1 L eritrocita; RDW-KV – raspodjela eritrocita po volumenu; AST – aspartat aminotransferaza; CK – kreatin kinaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; hs TnI – visoko osjetljivi troponin I; IL-6 – interleukin 6; GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita; AT-III – antitrombin III

5.7. Uloga GDF-15, urinarnog NGAL-a, ostalih laboratorijskih pokazatelja, dobi, komorbiditeta, komplikacija i kliničkih ljestvica kao dijagnostičkih pokazatelja smještaja u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19 (ROC-analiza)

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog čimbenika između skupina bolesnika s obzirom na smještaj u JIL, prolongiranu hospitalizaciju ili smrtni ishod, a određuje se na temelju specifičnosti i osjetljivosti.

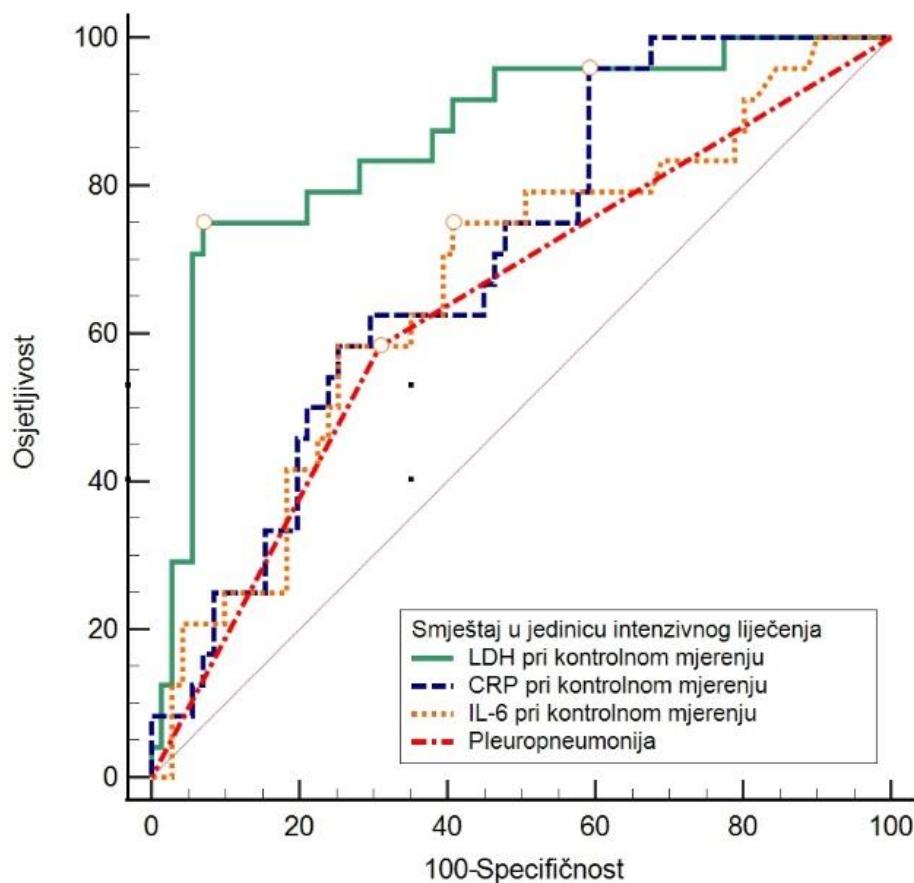
Kako bi se procijenila dijagnostička vrijednost pojedinih varijabli koje su prijašnjim testiranjima pokazale da značajno doprinose u predikciji postavljenih ishoda, korištena je metoda izračuna ROC-krivulje, čime se stupnjevitom mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike koji jesu ili nisu smješteni u JIL tijekom hospitalizacije, koji jesu ili nisu prolongirano hospitalizirani te koji su u konačnici preživjeli ili preminuli. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu bolesnika (engl. *cut-off point*) kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno zaključiti koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

S obzirom na smještaj u JIL, najbolji dijagnostički pokazatelji jesu vrijednost LDH-a pri kontrolnom uzorkovanju ($AUC = 0,863$) i vrijednosti CRP-a pri kontrolnom uzorkovanju ($AUC = 0,700$), dok su vrijednosti IL-6 kod kontrolnog uzorkovanja i razvoj pleuropneumonije značajni, ali slabiji dijagnostički pokazatelji (tablica 5.39 i slika 5.2).

Tablica 5.39. Vrijednosti ROC-krivulje promatranih varijabli s obzirom na smještaj u JIL

	AUC	95 % CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja	Youden index	P
LDH pri kontrolnom mjerenu (U/L)	0,863	0,777 – 0,925	75	93	> 409	0,679	< 0,001
CRP pri kontrolnom mjerenu (mg/L)	0,700	0,597 – 0,789	95,8	40,8	> 28	0,367	< 0,001
IL-6 pri kontrolnom mjerenu (ng/L)	0,665	0,561 – 0,759	75	59,2	> 27,4	0,342	0,01
Pleuropneumonija	0,637	0,532 – 0,733	58,3	69,0	>0	0,274	0,04

AUC – površina ispod krivulje; CI – raspon pouzdanosti; LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; IL-6 – interleukin 6



Slika 5.2. ROC-analiza osjetljivosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za promatrane vrijednosti s obzirom na smještaj u JIL

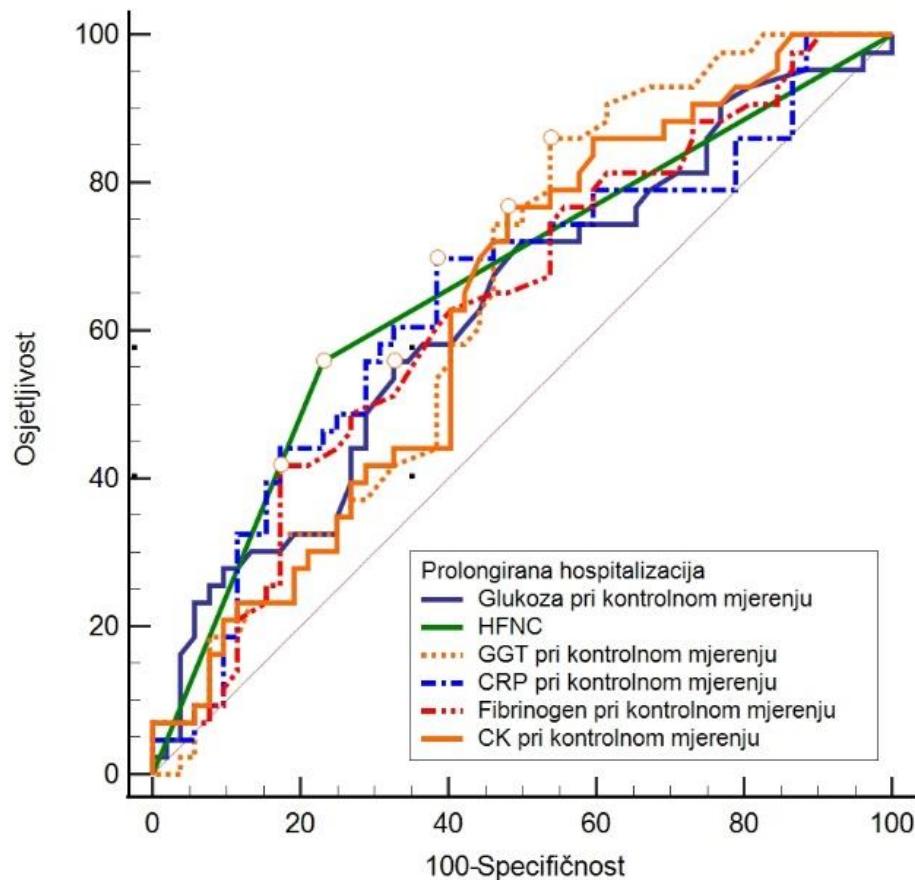
LDH – laktat dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; IL-6 – interleukin 6

U slučaju prolongirane hospitalizacije, najbolji dijagnostički pokazatelj jest potreba za HFNC-om ($AUC = 0,664$). Od laboratorijskih vrijednosti značajni je dijagnostički pokazatelj CK kod prijema ($AUC = 0,635$), a prilikom kontrolnog uzorkovanja to su vrijednosti GGT-a ($AUC = 0,635$), glukoze ($AUC = 0,629$), CRP-a ($AUC = 0,644$) i fibrinogena ($AUC = 0,634$) (tablica 5.40 i slika 5.3).

Tablica 5.40. Vrijednosti ROC-krivulje promatranih varijabli s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

	AUC	95 % CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja	Youden index	P
CK pri prijemu (U/L)	0,635	0,530 – 0,731	76,9	50,0	> 76	0,271	0,02
GGT pri kontrolnom mjerenu (U/L)	0,645	0,524 – 0,729	81,4	50,0	> 28	0,314	0,02
Glukozna pri kontrolnom mjerenu (mmol/L)	0,629	0,524 – 0,726	55,8	67,3	> 7,6	0,231	0,03
CRP pri kontrolnom mjerenu (mg/L)	0,644	0,539 – 0,740	69,8	61,5	> 57,3	0,313	0,01
Fibrinogen pri kontrolnom mjerenu (g/L)	0,634	0,529 – 0,731	41,9	82,7	> 6,8	0,246	0,02
HFNC	0,664	0,559 – 0,757	55,8	76,9	> 0	0,327	0,004

AUC – površina ispod krivulje; CI – raspon pouzdanosti CK – kreatin kinaza; GGT – gama-glutamil transferaza; CRP – C-reaktivni protein; HFNC – potreba za suplementacijom s visokim protokom kisika kroz nosnu kaniku



Slika 5.3. ROC-analiza osjetljivosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za promatrane vrijednosti s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

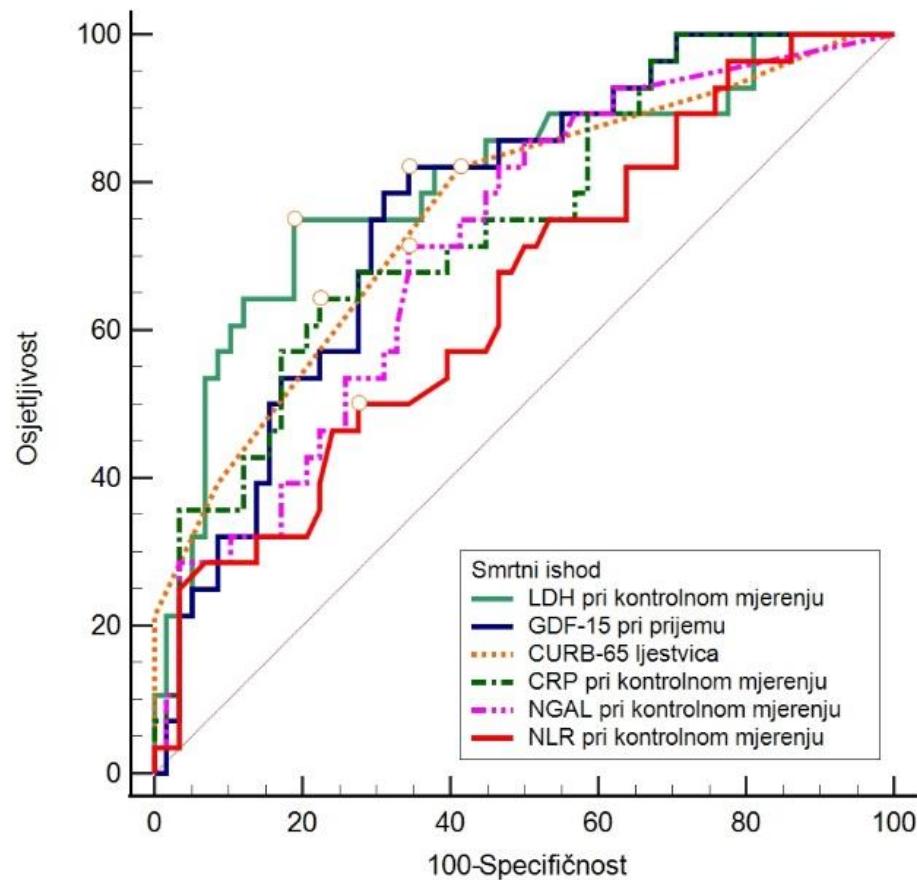
HFNC – potreba za suplementacijom s visokim protokom kisika kroz nosnu kanalu; GGT – gama-glutamil transferaza; CRP – C-reaktivni protein; CK – kreatin kinaza

Kod smrtnog ishoda najbolji su dijagnostički pokazatelji vrijednosti LDH-a pri kontrolnom mjerenuju ($AUC = 0,814$), GDF-15 pri prijemu ($AUC = 0,767$), CURB-65 ljestvica ($AUC = 0,752$), CRP pri kontrolnom uzorkovanju ($AUC = 0,743$) i NGAL pri kontrolnom uzorkovanju ($AUC = 0,717$). Dob bolesnika i neki od ostalih laboratorijskih pokazatelja slabiji su, ali značajni pokazatelji smrtnog ishoda. Vrijednosti AT-III $\leq 1,2$ pri kontrolnom mjerenu također povećavaju vjerojatnost smrtnog ishoda (tablica 5.41 i slika 5.4.).

Tablica 5.41. Vrijednosti ROC-krivulje promatranih varijabli s obzirom na smrtni ishod bolesti

	AUC	95 % CI	Senzitivnost	Specifičnost	Točka razlučivanja	Youden index	P
Dob (godine)	0,691	0,588 – 0,782	77,4	57,8	> 74	0,351	< 0,001
CURB-65 ljestvica	0,752	0,653 – 0,835	80,6	60,9	> 2	0,422	< 0,001
LDH pri prijemu (U/L)	0,691	0,587 – 0,781	58,1	82,8	> 395	0,411	0,002
GDF-15 pri prijemu (pg/mL)	0,767	0,669 – 0,848	83,9	65,6	> 3528	0,503	< 0,001
AT-III pri kontrolnom mjerenu (1)	0,635	0,530 – 0,731	87,1	35,9	$\leq 1,2$	0,230	0,03
LDH pri kontrolnom mjerenu (U/L)	0,814	0,721 – 0,886	74,2	82,8	> 358	0,570	< 0,001
CRP pri kontrolnom mjerenu (mg/L)	0,743	0,643 – 0,827	64,5	75,0	> 83,4	0,395	< 0,001
NLR pri kontrolnom mjerenu	0,670	0,566 – 0,763	51,6	75,0	> 12,57	0,266	0,004
NGAL pri kontrolnom mjerenu (ng/mL)	0,717	0,610 – 0,809	71,4	65,5	> 23,8	0,370	< 0,001

AUC – površina ispod krivulje; CI – raspon pouzdanosti; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; LDH – laktat dehidrogenaza; GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; AT-III – antitrombin III; CRP – C-reaktivni protein; NLR – omjer neutrofila i limfocita; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom



Slika 5.4. ROC-analiza osjetljivosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti kod boljih dijagnostičkih pokazatelja s obzirom na smrtni ishod bolesti

LDH – laktat dehidrogenaza; GDF-15 – čimbenik diferencijacije rasta 15; CURB-65 ljestvica – ljestvica za procjenu težine pneumonije; CRP – C-reaktivni protein; NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom; NLR – omjer neutrofila i limfocita

6. Rasprava

Ova je studija procijenila prediktivnu i dijagnostičku vrijednost rutinskih laboratorijskih parametara, kliničkih ljestvica (CURB-65 i qSOFA ljestvica) te GDF-15 i NGAL-a kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19. Za istaknuti je kako je pokazana dijagnostička vrijednost izmjerena povišenih koncentracija GDF-15 pri prijemu i urinarnog NGAL-a pri kontrolnom mjerenu s obzirom na smrtni ishod u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19. Nadalje određeni izmjereni laboratorijski parametri, kliničke ljestvice i intervencije pokazali su povezanost s mortalitetom, prijemom u JIL i produljenom hospitalizacijom u spomenutoj skupini bolesnika. Navedeno upućuje na to da je postavljena hipoteza istraživanja djelomice prihvaćena.

Promatrani bolesnici primarno su bili starije osobe, većinom necijepljene, koje ranije nisu preboljele COVID-19. Zastupljena su oba spola, a nešto više bolesnika bile su osobe ženskog spola. Značajan dio bolesnika imao je barem jednu pridruženu bolest, pri čemu su kardiološki komorbiditeti bili najčešći. Većina bolesnika uzimala je terapiju kroničnih bolesti, uglavnom antihipertenzive. Gotovo svi razvili su komplikaciju u obliku pneumonije, pretežno bilateralne, što je često zahtijevalo suplementaciju kisikom. S obzirom na to da je pneumonija jedan od vodećih uzroka hospitalizacije infektoloških bolesnika općenito, a posebice COVID-19 bolesnika, takvi rezultati ne iznenađuju jer je promatrana upravo skupina hospitaliziranih bolesnika. Prethodne studije također dosljedno utvrđuju stariju dob i prisutnost komorbiditeta kao značajne rizične čimbenike za hospitalizaciju među bolesnicima s COVID-19 [89–92]. Kod nekoliko bolesnika iz hemokulture ili urinokulture dokazani su bakterijski i fungalni uzročnici koji mogu dodatno komplikirati kliničko stanje, većina tih superinfekcija/kolonizacija dogodila se kada je COVID-19 već dosegao teški ili kritični oblik bolesti, u JIL-u te većinom ne bi trebale imati utjecaj na dinamiku promatranih parametara jer su oni uzorkovani ranije.

S obzirom na to da su hospitalizirani bolesnici, očekivano, većinom oboljeli od teškog i kritičnog oblika COVID-19, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, u ovoj su se studiji dodatno kao pokazatelji težine bolesti pratili ishod bolesti, smještaj u JIL tijekom hospitalizacije i prolongirana hospitalizacija. Teškim su bolesnicima sa SARS-CoV-2 smatrani svi oni koji su preminuli, bili smješteni u JIL ili čija je hospitalizacija trajala 10 i više dana. Za napomenuti je da

iz kliničkog aspekta, bez obzira na snagu pojedinih statističkih dokaza, u praksi postoji više koristi od saznanja o potencijalnim dijagnostičkim i prognostičkim ulogama čimbenika koji se promatraju odmah na početku hospitalizacije u odnosu na one pri kontrolnom uzimanju uzoraka. U kliničkoj praksi potrebna je što ranija informacija o potencijalnom tijeku bolesti kako bi se pravovremeno provedle dodatne dijagnostičke i terapijske mjere.

6.1. Saznanja o GDF-15 koja proizlaze iz studije

U ovom istraživanju promatran je mortalitet, smještaj u JIL u bilo kojem trenutku hospitalizacije i duljina hospitalizacije jer sve od navedenog može biti indikativno za težinu kliničke slike COVID-19. Ciljevi su studije primarno usmjereni na moguće nove biološke biljege za predviđanje ozbiljnosti COVID-19, od kojih je jedan od promatranih GDF-15. Općenito govoreći, vrijednost medijana GDF-15 za promatranu skupinu od 3629 pg/mL viša je od vrijednosti koje su očekivane kod zdravih pojedinaca, prema Doerstlingu i suradnicima [93], što implicira utjecaj SARS-CoV-2 na povišene razine GDF-15 kod hospitaliziranih bolesnika.

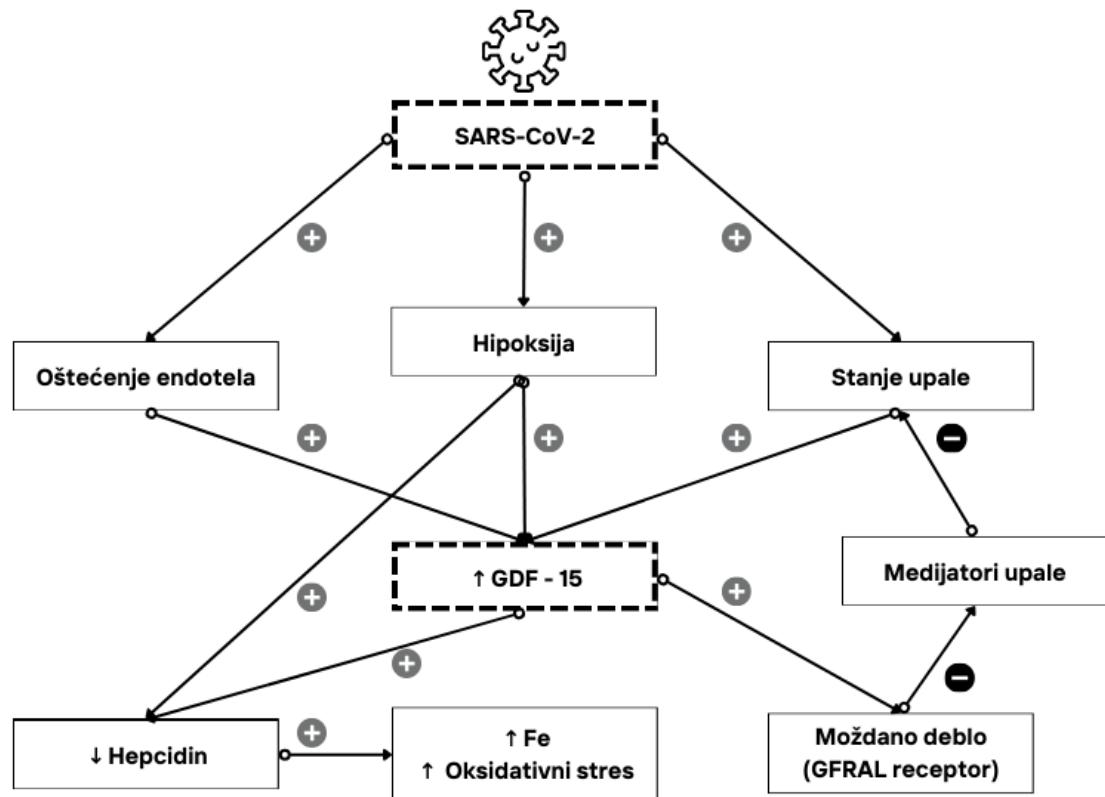
Dodatno, kod preminulih bolesnika GDF-15 pokazuje još više vrijednosti medijana od 5762,0 pg/mL, što se pokazalo i statistički značajnim. Kod preminulih su bolesnika vrijednosti GDF-15 značajno povezane s više pokazatelja, a za istaknuti su qSOFA ljestvica, CURB-65 ljestvica, RDW-KV, urea, kreatinin i vrijednosti PCT-a za koje je Spearmanov koeficijent korelacije najviši od promatranih parametara. S druge strane rezultati ove studije sugeriraju da, između ostalih, više vrijednosti RDW-KV, ureje, kreatinina i viši rezultat CURB-65 ljestvice isto mogu predvidjeti negativan ishod. Dodatno, rezultat CURB-65 ljestvice viši od 2 govori u prilog negativnog ishoda (ROC-analiza), o čemu je više govora u dalnjem tekstu. S obzirom na ta i ranija saznanja o prognostičkim vrijednostima navedenih ljestvica i laboratorijskih pokazatelja u smislu težine COVID-19, može se reći kako je iz još jednog kuta potvrđena potencijalna korist određivanja GDF-15 pri obradi hospitaliziranih bolesnika oboljelih od COVID-19 [72–76].

ROC-analiza označila je GDF-15 kao dijagnostički pokazatelj negativnog ishoda s umjerenom specifičnošću i osjetljivošću, odnosno GDF-15 potvrđen je kao dijagnostički pokazatelj s najvećom površinom ispod krivulje (AUC) od laboratorijskih pokazatelja određenih pri prijemu. Određena

granična vrijednost GDF-15 od 3528 pg/mL može pomoći kliničarima u procjeni rizika od mortaliteta kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19, čime se omogućava pravovremeno i odgovarajuće liječenje kako bi se smanjio negativan ishod. Najveća prednost ovog saznanja jest što se prediktivne i klinički korisne vrijednosti GDF-15 mogu mjeriti povišenima već u trenutku hospitalizacije.

Vrijednosti medijana GDF-15 bile su više i kod bolesnika smještenih u JIL te onih koji su bili hospitalizirani 10 i više dana, no bez statističke značajnosti. U ROC-analizi koncentracija GDF-15 kao dijagnostičkog pokazatelja smještaja u JIL te prolongirane hospitalizacije također nije pronađena statistička značajnost. GDF-15 pokazao je povezanost s CURB-65 ljestvicom i qSOFA ljestvicom i kod bolesnika smještenih u JIL, kao i kod prolongirano hospitaliziranih bolesnika, gdje je za istaknuti i njegovu povezanost s vrijednostima kreatinina i PCT-a.

Već je dokazano da razine GDF-15 rastu u stresnim stanjima, njegova se ekspresija može inducirati hipoksijom i oštećenjem endotela [13–16], a izraženija je i kod starijih osoba [21, 22]. SARS-CoV-2 ima sklonost uzrokovaju takvih stanja. Tijekom teške infekcije SARS-CoV-2 događa se tkivna hipoksija uzrokovana respiratornom insuficijencijom zbog teške pneumonije ili ARDS-a, a osim hipoksije dolazi i do oštećenja endotela zbog izravnog djelovanja virusa, koagulopatije, aktivacije komplementa i hipovolemije [14, 31, 94]. Zbog navedenog razumno je očekivati povišene razine GDF-15 kod bolesnika s teškom kliničkom slikom COVID-19, kao što je detaljno pretpostavljeno na slici 6.1 koja prikazuje potencijalni mehanizam interakcije GDF-15 i SARS-CoV-2. Rezultati ove studije u skladu su s tim očekivanjem i podržavaju slična opažanja drugih autora [39–41].



Slika 6.1. Predloženi mehanizam interakcije SARS-CoV-2, GDF-15 i metabolizma željeza. Izvor slike: izradio autor rada.

SARS-CoV-2 uzrokuje oštećenje endotela, tkivnu hipoksiju i upalu zbog izravnog djelovanja virusa, koagulopatije, aktivacije komplementa i hipovolemije u teškim oblicima COVID-19. Oštećenje endotela, hipoksija i upala prethodno su prepoznati kao uzroci veće ekspresije GDF-15 i povećanja njegove koncentracije. GDF-15 i hipoksija vjerojatno smanjuju razine hepcidina, što dovodi do gubitka uobičajene uloge GDF-15 u smanjenju serumske koncentracije željeza tijekom infekcije koju ima kao reaktant akutne faze. Taj poremećaj dovodi do poremećene homeostaze željeza, povišenih vrijednosti željeza u serumu i oksidativnog stresa. Nasuprot tome GDF-15 izravno smanjuje oslobođanje različitih upalnih medijatora vezanjem za GFRAL-receptora u moždanom deblu, čime se smanjuje razmjer upale. Ti nalazi sugeriraju moguću dvostruku ulogu GDF-15 u akutnoj upali: zaštitnu kroz GFRAL-receptore i ne-zaštitnu ulogu kroz regulaciju hepcidina [14, 20, 31, 94–96], međutim potrebno je daljnje istraživanje.

Nadalje, s obzirom na pretpostavljeni mehanizam interakcije GDF-15 sa SARS-CoV-2 i endotelnim tkivom, buduće studije trebale bi se usredotočiti na povezanost između GDF-15 i drugih upalnih markera koji su povišeni kod disfunkcije endotela, kao što je trombocitni faktor 4 (PF-4, CXCL4) [97, 98], koji je nedavno proučavan kod bolesnika s COVID-19 [99, 100]. Nalazi takvih studija mogli bi pomoći boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama oslobođanja GDF-15 kod COVID-19, ali i općenito.

S obzirom na to da porast vrijednosti GDF-15 nije uvijek usklađen s porastom drugih upalnih parametara, trebalo bi se razmotriti i provođenje istraživanja usmjerenih na ispitivanje dinamike porasta GDF-15, odnosno koliko rano tijekom zaraznih ili upalnih bolesti raste razina GDF-15 i kada možemo očekivati njegov pad. Razumijevanje precizne dinamike u koncentraciji GDF-15 tijekom progresije bolesti moglo bi pomoći da se potvrdi ili odbaci njegova uloga ranog dijagnostičkog biološkog biljega. Moguće je da njegove vrijednosti dosegnu vrhunac ranije ili kasnije tijekom bolesti u usporedbi s ranije poznatim reaktantima akutne faze. Bilo bi zanimljivo istražiti i koncentracije GDF-15 u takozvanom *long COVID-19*, odnosno stanju nakon preboljene akutne infekcije SARS-CoV-2 tijekom kojeg bolesnici i dalje osjećaju tegobe. Za sada, koliko je poznato, postoji samo jedna takva studija. Radi se o retrospektivnoj studiji na 13 bolnički liječenih bolesnika, od kojih je sedam nakon otpusta imalo simptome *long COVID-19*, a rezultati prepoznaju povišene koncentracije GDF-15 mjerene u akutnoj fazi bolesti kao prediktor razvoja *long COVID-19* i prisutnost tegoba tri mjeseca nakon akutne infekcije [101].

Saznanja o ekspresiji GDF-15 tijekom COVID-19 ograničena su i donekle kontradiktorna. Neka istraživanja provedena su na specifičnim skupinama bolesnika, poput bolesnika na hemodializi ili onih s neuznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti, gdje osnovne bolesti mogu utjecati na razine GDF-15 [33, 34]. U ovoj je studiji nenamjerno došlo do sličnog problema (velikog udjela bolesnika s komorbiditetom), o čemu će biti riječi u nastavku. Većina prethodno provedenih studija podržava dokaze o višim razinama GDF-15 u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, kao i onih s težim oblikom bolesti [35–41, 44], dok su druge pružile podatke koji podržavaju niže razine GDF-15 kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 ili ne pokazuju značajnu razliku između hospitaliziranih i otpuštenih pacijenata, niti između pacijenata pozitivnih i negativnih na SARS-CoV-2 [45, 46]. Rezultati ove studije u skladu su s većinom studija provedenih do sada, odnosno

ukazuju na veću ekspresiju GDF-15 u trenutku hospitalizacije kod bolesnika koji napisljetu preminu. Budući da su istraživanja rijetka, nužno je nastaviti proučavanje te teme s većim kohortama bolesnika kako bi se u potpunosti razumio potencijal GDF-15 kao biološkog biljega težine COVID-19 te prepoznao njegove patofiziološke puteve u toj i drugim bolestima. Pitanja koja se odnose na dinamiku porasta GDF-15 i vremenski interval za kronične bolesti, pretilost i druga kronična klinička stanja, kao i ista pitanja za akutne bolesti poput COVID-19 i sepse, ostaju za razmatranje. Potencijalna velika vrijednost GDF-15 mogla bi se kriti u relativno ranom porastu njegove koncentracije tijekom COVID-19 kod bolesnika koji će u konačnici imati smrtni ishod.

6.2. Saznanja o NGAL-u koja proizlaze iz studije

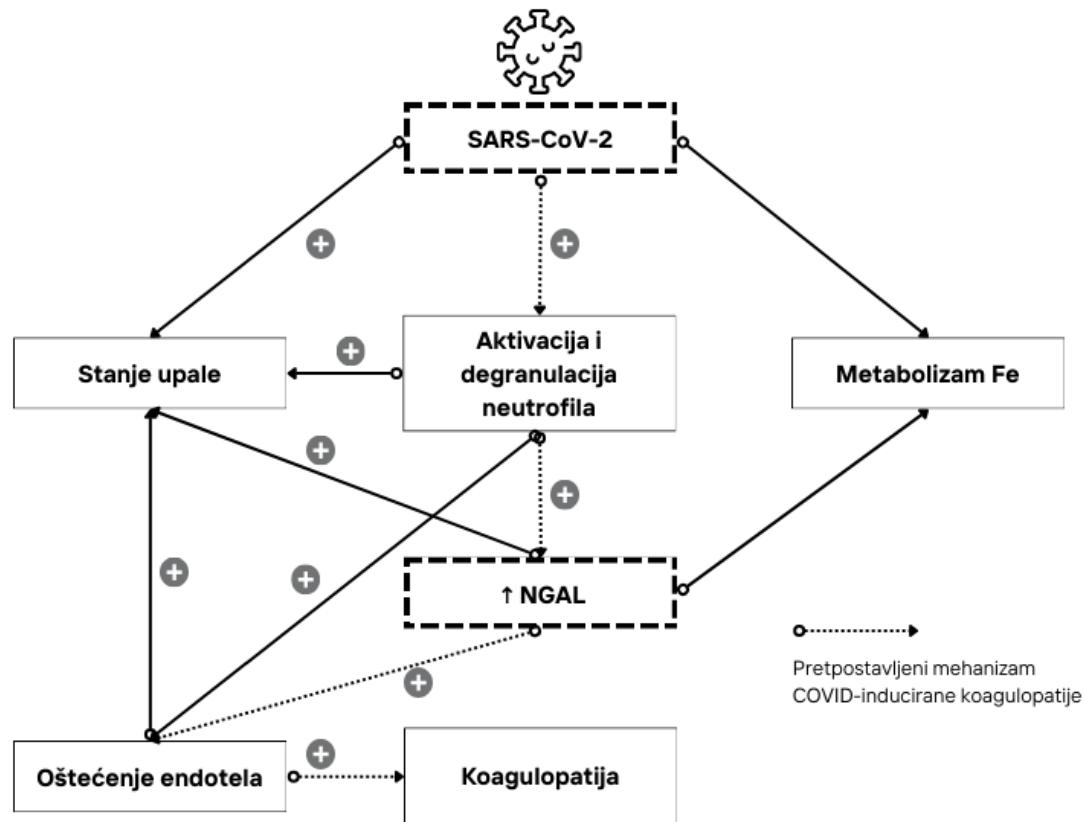
U ovoj studiji NGAL se pokazao statistički značajno povezanim sa smrtnim ishodom bolesti, no takvi rezultati prate se za njegovu vrijednost određenu pri kontrolnom uzorkovanju, a ne pri prijemu. Dodatno, NGAL je prepoznat i kao jedan od prediktora (bivarijatna regresija) i dijagnostičkih pokazatelja (ROC-analiza) smrtnog ishoda, u oba slučaja radi se o koncentracijama NGAL-a mjerenum pri kontrolnom uzorkovanju. Takvi rezultati mogu upućivati da vrijednosti NGAL-a rastu tek kada nastupi kliničko pogoršanje COVID-19 te kada bolest prilazi svom vrhuncu. Slično navedenom u studiji na kritično bolesnim bolesnicima s COVID-19 pokazano je da više vrijednosti NGAL-a mogu predvidjeti da će vrijeme do razvoja akutnog bubrežnog zatajenja i pogoršanja bolesti biti kraće, odnosno da više vrijednosti NGAL-a nisu nužno rani biološki pokazatelj težine bolesti, nego predviđaju da će se teška bolest razviti rapidno od trenutka mjerjenja [67]. Takvi rezultati ne govore da NGAL nije koristan u dijagnostici kod COVID-19, upravo suprotno, samo sugeriraju da NGAL ima uski vremenski prozor predikcije. Zato je važno usmjeriti daljnja istraživanja na dinamiku porasta kako bi se bolje znalo interpretirati dobivene nalaze.

Drugo pitanje koje se nameće jest jesu li povećane razine NGAL-a prilikom teškog oblika COVID-19 uzrokovane bubrežnim oštećenjem ili oslobođanjem iz neutrofila. O tome se trenutno može samo spekulirati. Postoje studije koje povišene koncentracije NGAL-a tijekom infekcije COVID-19 povezuju s razvojem bubrežnog zatajenja [61–63], ali i studije koje ih povezuju s mortalitetom [57, 59, 60, 64]. Odgovor vjerojatno leži u sredini, s obzirom na ekspresiju NGAL-a u više tkiva,

njegove povećane koncentracije mogu potencijalno proizlaziti iz svakog od njih. Studije koje bi mogle dati odgovore na ta pitanja jesu studije ekspresije mRNA s uputom za sintezu NGAL-a u bubrežnom tkivu bolesnika sa SARS-CoV-2, no takve studije skupe su, nepraktične i zahtijevaju uporabu invazivne dijagnostike (biopsija). One koje su učinjene obuhvaćaju vrlo mali broj bolesnika i pokazuju oprečne rezultate [70, 71]. Ipak, s obzirom na aktivaciju neutrofila i brojne studije koje govore o povećanim vrijednostima neutrofila kod teških oblika COVID-19 [73–76], za očekivati je da se u njima krije velik dio odgovornosti za povećane koncentracije NGAL-a. Neodgovorenost ostaje pitanje koje se neprestano provlači, a to je dinamika koncentracije i trenutak vrhunca oslobađanja NGAL-a iz tkiva. Potrebne su studije na velikom uzorku bolesnika kako bi se do kraja razjasnila ta problematika.

U ovoj studiji u skupini preminulih te prolongirano hospitaliziranih bolesnika pokazana je značajna povezanost koncentracije NGAL-a s NLR-om, za koje je Spearmanov koeficijent korelacije bio uvjerljivo najviši od promatranih parametara i to u oba mjerjenja (pri prijemu i pri kontrolnom uzorkovanju). S obzirom na to da navedeni omjer raste kada raste broj neutrofila na račun limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici, iz još jednog aspekta potvrđena je povezanost NGAL-a s povećanim brojem neutrofila prilikom teške infekcije SARS-CoV-2, što može uputiti na moguće patofiziološke mehanizme. Postoje i studije koje povišen NLR dovode u vezu s lošim kliničkom ishodom infekcije SARS-CoV-2 [73, 102]. Takve rezultate podupire i ova studija u kojoj se $NLR > 12,57$ pri kontrolnom mjerenu ROC-analizom istaknuo kao povezan sa smrtnim ishodom.

NGAL bi tijekom infekcije COVID-19 mogao nositi i dio odgovornosti za hiperkoagulabilno stanje, što je detaljno objašnjeno na slici 6.2, naime postoje saznanja da i sam *spike-protein* SARS-CoV-2 utječe na povećanje koncentracije NGAL-a [58], a u studijama na sepsi pokazano je da tijekom sustavnog upalnog odgovora dolazi i do pojačanog oštećenja endotela povezanog s višim koncentracijama NGAL-a. Dodatno, oštećenje endotela moglo bi biti uzrokovano i takozvanim NET-om (engl. *neutrophil extracellular traps*) koji se oslobađa iz podraženih neutrofila te vjerojatno djeluje sinergistički s NGAL-om u smislu dodatnog oštećenja endotela krvnih žila i poticanja prokoagulabilnog stanja [103].



Slika 6.2. Predloženi mehanizam interakcije SARS-CoV-2, NGAL-a i razvoja koagulopatije inducirane COVID-om. Izvor slike: izradio autor rada.

SARS-CoV-2 tijekom teške infekcije potiče aktivaciju i degranulaciju neutrofila, što dalje izaziva pojačano oslobađanje NGAL-a koji pogoduje oštećenju endotela krvnih žila iz kojeg se dodatno oslobađaju citokini. Oslobođeni citokini, a i samo mehaničko oštećenje endotela, dovode do hiperkoagulabilnog stanja. Sve navedeno pogoduje stanju upale, odnosno dodatnom lučenju prouparnih citokina koji mogu dovesti do pogoršanja hiperkoagulabilnog stanja. Osim toga NGAL je uključen i u metabolizam željeza, tijekom, ali i izvan infekcije, što također može doprinijeti oksidativnom stresu i oštećenju endotela krvnih žila [48, 58, 104–107]. Naravno to je samo jedan od mogućih mehanizama nastanka koagulopatije inducirane COVID-om, a ona vjerojatno nastaje kombiniranim djelovanjem više čimbenika.

U smislu NGAL-a i COVID-19 iz ove studije može se zaključiti da postoji povezanost između ishoda bolesti i koncentracije NGAL-a, ali još uvijek nedostaju saznanja o dinamici promjene koncentracije NGAL-a tijekom infekcije SARS-CoV-2 koja bi za njegovu odgovarajuću kliničku korist i primjenu bila ključna. Preostaje očekivati rezultate dalnjih studija.

6.3. Izdvojena saznanja o ostalim istaknutim pokazateljima koja proizlaze iz studije

U studiji je pronađen velik broj povezanosti među određenim laboratorijskim pokazateljima, kliničkim ljestvicama i drugim parametrima s promatranim skupinama bolesnika te su sve detaljno navedene u rezultatima. U ovom odlomku bit će riječ o klinički najkorisnijim i najzanimljivijim rezultatima, pozornost je na pokazateljima određenim pri prijemu bolesnika na hospitalno lijeчењe. Provedeno istraživanje općenito pokazuje da različiti rutinski određivani parametri mogu biti korisni tijekom početne evaluacije bolesnika u odnosu na svaki promatrani kriterij – ishod bolesti, smještaj u JIL i prolongiranu hospitalizaciju.

U populaciji bolesnika promatranoj u ovom istraživanju samo su povišene vrijednosti dvaju laboratorijskih pokazatelja određenih pri prijemu pokazale povezanost sa svim trima manje povoljnima skupinama – bolesnicima koji nisu preživjeli, onima smještenim u JIL u nekom trenutku hospitalizacije te bolesnicima hospitaliziranim 10 ili više dana, to su CRP i LDH. Dodatno, LDH istaknuo se i kao dijagnostički pokazatelj negativnog ishoda s graničnom vrijednošću od 395 U/L (ROC-analiza).

Iako, klinički gledano, laboratorijski nalazi pristigli nakon kontrolnog uzorkovanja imaju manji značaj jer je tada već klinički jasan smjer infekcije, barem za većinu bolesnika, vrijednosti CRP-a i LDH-a i u tom slučaju pokazale su povezanost sa svim trima manje povoljnima skupinama bolesnika te se CRP istaknuo kao prediktor smrtnog ishoda, a LDH kao prediktor smrtnog ishoda i smještaja u JIL (multivarijatna regresija). Oba su i u ROC-analizi pokazala povezanost sa smrtnim ishodom i smještajem u JIL, a CRP dodatno i s prolongiranom hospitalizacijom.

C-reaktivni protein poznati je biljeg upale, a njegove su razine obično više u akutnoj upali, ovisno o opsegu upale [108]. Rezultati dobiveni u ovoj studiji upućuju na to da su više razine CRP-a nepovoljan pokazatelj kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19. LDH je prepoznat kao biljeg oštećenja tkiva i povišen je kod velikog broja bolesti, a rezultati ove studije sugeriraju da se vrijednosti koncentracije LDH-a pri prijemu trebaju uzeti u obzir prilikom procjene stanja bolesnika s COVID-19. Slične rezultate za CRP i LDH podržavaju i drugi autori [72, 109]. Oba spomenuta biološka biljega, kao i drugi koji su pokazali statističke značajnosti u ovoj studiji, uobičajeni su u kliničkoj praksi, široko dostupni i obično njihovo određivanje ne iziskuje povećane troškove liječenja, što je velika prednost.

Potrebno je spomenuti i dob koja se u ovoj studiji, sukladno i ostalim studijama [6, 89, 90, 92, 109], pokazala povezanom sa smrtnim ishodom. Bolesnici koji su preminuli bili su statistički značajno stariji od bolesnika koji su preživjeli, a ROC-analiza povezala je dob veću od 74 godine sa smrtnim ishodom u bolesnika s COVID-19.

Kao dobar prediktor hospitalizacije od 10 ili više dana pokazala se potreba za HFNC-om. Odnosno, bolesnici koji zahtijevaju HFNC imaju oko četiri puta veću vjerojatnost za prolongiran tijek liječenja od bolesnika koji ne zahtijevaju takvu potporu (bivarijatna i multivarijatna regresija). Tu je povezanost potvrđila i ROC-analiza. Slični podatci pronađeni su i kod hospitaliziranih bolesnika oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti [110].

Od promatranih kliničkih ljestvica dominantnom se izdvojila CURB-65 ljestvica. U toj ljestvici se pridaje po jedan bod za konfuziju, ureu $> 7 \text{ mmol/L}$, frekvenciju disanja $\geq 30 \text{ udisaja/min}$, sistolički krvni tlak $< 90 \text{ mmHg}$ ili dijastolički krvni tlak $\leq 60 \text{ mmHg}$, dob $\geq 65 \text{ godina}$; a najveći mogući zbroj iznosi pet bodova. Ljestvica se od ranije koristi za procjenu težine i potrebu za hospitalizacijom bolesnika iz opće populacije oboljelih od pneumonije [111, 112]. U ovoj studiji pokazala se kao koristan alat za diferencijaciju bolesnika kojima će ishod bolesti biti negativan. Naime, pokazana je povezanost CURB-65 ljestvice, koja se određuje pri prijemu bolesnika na bolničko liječenje, sa smrtnim ishodom. Nadalje, CURB-65 ljestvica pokazala se prediktivnom za smrtni ishod (bivarijatna i multivarijatna regresija) te kao dijagnostički pokazatelj smrtnog ishoda s točkom razlučivanja > 2 (ROC-analiza). Takvi rezultati upućuju na to da bi kliničar trebao s

oprezom promatrati COVID-19-bolesnika s CURB-65 zbrojem od 3 i više jer bi takvi bolesnici mogli imati nepovoljan klinički tijek bolesti. Ovo istraživanje nije jedino koje pokazuje takve rezultate, potkrijepljeni su u više studija, a kao loš pokazatelj spominju se vrijednosti CURB-65 ljestvice ≥ 2 [113–116]. Nedostatak ambulantne uporabe CURB-65 ljestvice jest što je za nju potrebna venepunkcija i određivanje ureje, ali u bolničkim uvjetima to ne predstavlja manu. Štoviše, u bolničkim uvjetima CURB-65 ljestvica nameće se kao jeftin, jednostavan i klinički učinkovit način procjene bolesnika s COVID-19 pneumonijom.

6.4. Ograničenja studije

Ova studija limitirana je brojem bolesnika, s visokim udjelom onih koji imaju kardiovaskularni komorbiditet. Osim toga radi se o studiji provedenoj u jednom centru te je generalizabilnost rezultata nepoznata. Potrebna su daljnja policentrična istraživanja na većim uzorcima, a ova studija svakako može poslužiti kao temelj. S obzirom na to da su više vrijednosti medijana GDF-15 pri prijemu i kontrolno određenog NGAL-a bile u skupinama bolesnika smještenih u JIL i kod onih hospitaliziranih 10 ili više dana u obzir dolazi provesti istraživanja na većem uzorku bolesnika koja bi potencijalno mogla pokazati (ili opovrgnuti) važnost tih pokazatelja u prognozi smještaja u JIL ili produljene hospitalizacije.

Istraživanje se suočava i s mogućom pristranosti zbog ometajućih čimbenika (engl. *confounding bias*) jer je većina promatralih bolesnika imala komorbiditete koji su teorijski mogli utjecati na razine GDF-15 i NGAL-a, poput pretilosti ili kroničnih bolesti. Isključivanje tih čimbenika iz studije nije bilo izvedivo jer osobe s COVID-19 koje zahtijevaju hospitalizaciju običavaju imati od ranije poznate kronične bolesti.

Kada bi se provodila slična studija na većem uzorku, uputno bi bilo promatrati bolesnike hospitalizirane u istom danu bolesti kako bi rezultati dobiveni za potencijalne rane biljege bili vjerodostojniji. S obzirom na to da je ova studija provođena u jednom centru, nije bilo za očekivati da će se takvim načinom uzorkovanja dostići dovoljan broj bolesnika za analizu.

Još jedno ograničenje ove studije jest nedostatak praćenja bolesnika nakon hospitalizacije, odnosno studija nema procjenu kasnog morbiditeta i mortaliteta te kliničkog stanja nakon hospitalizacije. Točnije, razine GDF-15 mogле bi se određivati i nakon otpusta iz bolnice, nakon smirenja tegoba. Tada bi se moglo utvrditi hoće li se koncentracije vratiti na osnovne vrijednosti, što bi moglo pomoći u boljem poimanju utjecaja komorbiditeta (engl. *confounding bias*) na razine GDF-15 i NGAL-a te rasvijetliti njihovu ulogu kod *long-COVID-19* u usporedbi s bolesnicima koji su postigli potpuni oporavak. Takva studija mogla bi biti značajna kliničarima, poglavito ako bi mogla obuhvatiti veliki uzorak bolesnika.

7. Zaključak

Iz provedene studije mogu se kao najvažniji izdvojiti sljedeći zaključci:

- povišene koncentracije GDF-15 i ostalih laboratorijskih pokazatelja (RDW-KV, AST, CK, LDH, urea, kreatinin, CRP, PCT, hs TnI, IL-6) te snižene koncentracije MCHC i eozinofila određenih pri prijemu pokazuju pozitivnu povezanost sa smrtnim ishodom u bolesnika s COVID-19, dok za povišeni urinarni NGAL ona postoji pri kontrolnom uzorkovanju;
- povišene koncentracije ostalih laboratorijskih pokazatelja (AST, LDH, CRP) određenih pri prijemu pokazuju pozitivnu povezanost sa smještajem u JIL kod bolesnika s COVID-19, dok ona nije pronađena za GDF-15 i urinarni NGAL;
- povišene koncentracije ostalih laboratorijskih pokazatelja (hematokrit, GGT, CK, LDH, CRP) određenih pri prijemu pokazuju pozitivnu povezanost s prolongiranim hospitalizacijom u bolesnika s COVID-19, dok ona nije pronađena za GDF-15 i urinarni NGAL;
- nezavisni čimbenici koji utječu na smještaj u JIL kod bolesnika s COVID-19 jesu: prisutnost pleuropneumonije, LDH pri prijemu te pri kontrolnom uzorkovanju određeni neutrofili, monociti, fibrinogen, LDH, CRP;
- nezavisni čimbenici koji utječu na prolongiranu hospitalizaciju kod bolesnika s COVID-19 jesu: prisutnost bilateralne pneumonije, prisutnost pleuropneumonije, ovisnost o HFNC-u, ovisnost o invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, CRP pri prijemu te pri kontrolnom uzorkovanju određeni neutrofili, limfociti, fibrinogen, CRP, glukoza;
- nezavisni čimbenici koji utječu na smrtni ishod kod bolesnika s COVID-19 jesu: dob, prisutnost kardiomiopatije, ovisnost o invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, veći rezultat CURB-65 ljestvice, GDF-15, MCHC, RDW-KV, AST, CK, LDH, urea, kreatinin, CRP, IL-6 određeni pri prijemu te pri kontrolnom uzorkovanju određeni NGAL, MCHC, RDW-KV, AST, limfociti, AT-III, LDH, urea, kreatinin, CRP, albumini, natrij;
- dijagnostički pokazatelji kod bolesnika oboljelih od COVID-19 prilikom smještaja u JIL jesu: prisutnost pleuropneumonije te pri kontrolnom uzorkovanju određeni LDH s točkom razlučivanja $> 409 \text{ U/L}$, CRP s točkom razlučivanja $> 28 \text{ mg/L}$ i IL-6 s točkom razlučivanja $> 27,4 \text{ ng/L}$;
- dijagnostički pokazatelji kod bolesnika oboljelih od COVID-19 prilikom prolongirane hospitalizacije jesu: ovisnost o HFNC-u, CK pri prijemu s točkom razlučivanja $> 76 \text{ U/L}$ te pri

kontrolnom uzorkovanju određeni GGT s točkom razlučivanja > 28 U/L, glukoza s točkom razlučivanja $> 7,6$ mmol/L, CRP s točkom razlučivanja $> 57,3$ mg/L i fibrinogen s točkom razlučivanja $> 6,8$ g/L;

- dijagnostički pokazatelji kod bolesnika oboljelih od COVID-19 sa smrtnim ishodom jesu: dob s točkom razlučivanja > 74 godine, CURB-65 ljestvica s točkom razlučivanja > 2 , GDF-15 s točkom razlučivanja > 3528 pg/mL, LDH s točkom razlučivanja > 395 U/L određeni pri prijemu te pri kontrolnom uzorkovanju određeni NGAL s točkom razlučivanja $> 23,8$ ng/mL, AT-III s točkom razlučivanja $\leq 1,2$, LDH s točkom razlučivanja > 358 U/L, CRP s točkom razlučivanja $> 83,4$ mg/L i NLR s točkom razlučivanja $> 12,57$.

8. Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj ove studije bio je istražiti prognostičke i dijagnostičke uloge čimbenika diferencijacije rasta 15 (GDF-15), lipokalina povezanog s neutrofilnom gelatinazom (NGAL) i rutinski određivanih laboratorijskih parametara kod bolesnika hospitaliziranih s COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*).

Nacrt studije: Povjesno kohortno istraživanje.

Ispitanici i metode: Studija je provedena na 95 odraslih hospitaliziranih bolesnika s COVID-19. Prilikom prijema učinjena je analiza krvi i urina te su prikupljeni opći anamnistički podaci i podaci o kliničkom statusu iz medicinske dokumentacije. Uzorkovanje krvi i urina ponovljeno je nakon 48 – 72 h od prijema. Određene su vrijednosti rutinskih hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih laboratorijskih pokazatelja iz krvi, pokazatelji iz nativnog urina te razine NGAL-a pri prijemu i pri kontrolnom uzorkovanju. Koncentracije GDF-15 određene su samo pri prijemu. Promatrani bolesnici podijeljeni su u skupine ovisno o ishodu bolesti (preživjeli/preminuli), smještaju u JIL u nekom trenutku hospitalizacije (smješteni u JIL/nisu smješteni u JIL), duljini hospitalizacije (hospitalizirani < 10 dana, hospitalizirani ≥ 10 dana). Tako je procijenjena težina bolesti. Provedena je analiza dobivenih podataka te su korištenjem logističke regresije i ROC-krivulje pronađeni prediktivni čimbenici i dijagnostički čimbenici za nepovoljne skupine (preminuli, smješteni u JIL, hospitalizirani ≥ 10 dana).

Rezultati: ROC-analiza kao dijagnostičke pokazatelje ističe više parametara. Za smještaj u JIL: postojanje pleuropneumonije te vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH), C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukin 6 određeni pri kontrolnom uzorkovanju. Za hospitalizaciju ≥ 10 dana: ovisnost o *high-flow*-nazalnoj kanili, kreatin kinazu mjerenu pri prijemu te kontrolno određene vrijednosti gama-glutamil transferaze, glukoze, CRP-a i fibrinogena. Za smrtni ishod: visoku dob, CURB-65 ljestvicu (točka razlučivanja > 2), GDF-15 (točka razlučivanja > 3528 pg/mL) i LDH određene pri prijemu te kontrolno određene NGAL (točka razlučivanja $> 23,8$ ng/mL), antitrombin III, LDH, CRP i omjer neutrofili/limfociti.

Zaključak: Ova studija jača značaj korištenih laboratorijskih parametara i kliničkih ljestvica u evaluaciji COVID-19. Dodatno, pokazuje potencijal za novi dijagnostički prognostički pristup mjeranjem razina GDF-15 i NGAL-a kod hospitaliziranih bolesnika s COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19; čimbenik diferencijacije rasta 15; lipokalin-2; mortalitet; pneumonija; SARS-CoV-2

9. Summary

Title: Biomarkers in Assessing the Risk for Developing Severe and Critical Form of COVID-19 in Hospitalized Patients

Objectives: The aim of this study was to investigate the prognostic and diagnostic roles of growth differentiation factor 15 (GDF-15), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and routinely determined laboratory parameters in hospitalized COVID-19 patients.

Study Design: A historical cohort study.

Participants and Methods: The study was conducted on 95 adult hospitalized COVID-19 patients. Upon admission, blood and urine analyses were performed, and general anamnesis data and clinical status information were collected from medical records. Blood and urine sampling was repeated 48-72 hours after admission. From the initial and control sample, routine hematological, biochemical, and coagulation laboratory parameters from blood, indicators from native urine, and NGAL levels were determined. GDF-15 concentrations were determined only at admission. The observed patients were divided into groups based on disease outcome (survived/deceased), intensive care unit (ICU) admission at any point during hospitalization (admitted to ICU/not admitted to ICU), and length of hospitalization (hospitalized < 10 days, hospitalized \geq 10 days). The aforementioned assessed the severity of the disease. Data analysis was conducted, and predictive factors and diagnostic indicators for unfavorable groups (deceased, admitted to ICU, hospitalized \geq 10 days) were found using logistic regression and ROC curve methods.

Results: The ROC analysis highlights several diagnostic indicators. For ICU admission: presence of pleuropneumonia and levels of lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), and interleukin 6 determined in the control sample. For hospitalization \geq 10 days: dependence on a high-flow nasal cannula, creatine kinase measured at admission, and control values of gamma-glutamyl transferase, glucose, CRP, and fibrinogen. For mortality: advanced age, CURB-65 scale (cutoff point $>$ 2), GDF-15 (cutoff point $>$ 3528 pg/mL), and LDH determined at admission, and control values of NGAL (cutoff point $>$ 23.8 ng/mL), antithrombin III, LDH, CRP, and neutrophil/lymphocyte ratio.

Conclusion: This study reinforces the significance of already used laboratory parameters and clinical scales in evaluating COVID-19. Additionally, it shows the potential for a new diagnostic and prognostic approach by measuring GDF-15 and NGAL levels in hospitalized COVID-19 patients.

Key words: COVID-19; Growth Differentiation Factor 15; Interleukin-6; Lipocalin-2; Mortality; Pneumonia; SARS-CoV-2

10. Literatura

- [1] Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:3–20. <https://doi.org/10.1038/S41580-021-00418-X>.
- [2] Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol* 2022;40:182–6. <https://doi.org/10.1016/J.IJMMB.2022.02.005>.
- [3] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141–54. <https://doi.org/10.1038/S41579-020-00459-7>.
- [4] Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature* 2023;613:130–7. <https://doi.org/10.1038/S41586-022-05522-2>.
- [5] Koschitzky M, Oyola RR, Lee-Wong M, Abittan B, Silverberg N. Pediatric COVID toes and fingers. *Clin Dermatol* 2021;39:84–91.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2020.12.016>.
- [6] Taylor CA, Patel K, Patton ME, Reingold A, Kawasaki B, Meek J, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among U.S. Adults Aged \geq 65 Years - COVID-NET, 13 States, January-August 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1089–94.
<https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7240A3>.
- [7] Trougakos IP, Stamatopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci* 2021;28.
<https://doi.org/10.1186/S12929-020-00703-5>.
- [8] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.
<https://doi.org/10.1007/S00134-020-06062-X>.
- [9] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7. <https://doi.org/10.1016/J.THRMRES.2020.04.013>.
- [10] Zha D, Fu M, Qian Y. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19. *Cells* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/CELLS11121972>.

- [11] Otifi HM, Adiga BK. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *Am J Med Sci* 2022;363:285–91. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMS.2021.12.010>.
- [12] Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2221–30. <https://doi.org/10.1002/ACN3.51210>.
- [13] Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00951>.
- [14] Wan Y, Fu J. GDF15 as a key disease target and biomarker: linking chronic lung diseases and ageing. *Mol Cell Biochem* 2023;1:1. <https://doi.org/10.1007/S11010-023-04743-X>.
- [15] Rochette L, Dogon G, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/IJMS22168889>.
- [16] Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/490842>.
- [17] Modi A, Dwivedi S, Roy D, Khokhar M, Purohit P, Vishnoi J, et al. Growth differentiation factor 15 and its role in carcinogenesis: an update. *Growth Factors* 2019;37:190–207. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1685988>.
- [18] Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier MLC, et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4781–8. <https://doi.org/10.1210/JCEM.85.12.7007>.
- [19] Lockhart SM, Saudek V, O’Rahilly S. GDF15: A Hormone Conveying Somatic Distress to the Brain. *Endocr Rev* 2020;41:610–42. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNA007>.
- [20] Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, Sharma G, Muniyan S, Seshacharyulu P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022;64:71–83. <https://doi.org/10.1016/J.CYTOGFR.2021.11.002>.

- [21] Chen L, Zheng S. Understand variability of COVID-19 through population and tissue variations in expression of SARS-CoV-2 host genes. *Inform Med Unlocked* 2020;21. <https://doi.org/10.1016/J.IMU.2020.100443>.
- [22] Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing Res Rev* 2022;75. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101569>.
- [23] Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VWW, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med* 2007;13:1333–40. <https://doi.org/10.1038/NM1677>.
- [24] Talbert EE, Guttridge DC. Emerging signaling mediators in the anorexia-cachexia syndrome of cancer. *Trends Cancer* 2022;8:397–403. <https://doi.org/10.1016/J.TRECAN.2022.01.004>.
- [25] Johann K, Kleinert M, Klaus S. The Role of GDF15 as a Myomitokine. *Cells* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/CELLS10112990>.
- [26] Hsu JY, Crawley S, Chen M, Ayupova DA, Lindhout DA, Higbee J, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature* 2017;550:255–9. <https://doi.org/10.1038/NATURE24042>.
- [27] Fejzo M, Rocha N, Cimino I, Lockhart SM, Petry CJ, Kay RG, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2024;625:760–7. <https://doi.org/10.1038/S41586-023-06921-9>.
- [28] He YW, He CS. Association of Growth and Differentiation Factor 15 in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res* 2022;15:1173–81. <https://doi.org/10.2147/JIR.S350281>.
- [29] Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpayçı M, Burkan YK, Sula B, et al. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Int J Dermatol* 2016;55:1289–94. <https://doi.org/10.1111/IJD.13309>.
- [30] Luan HH, Wang A, Hilliard BK, Carvalho F, Rosen CE, Ahasic AM, et al. GDF15 Is an Inflammation-Induced Central Mediator of Tissue Tolerance. *Cell* 2019;178:1231–1244.e11. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.07.033>.
- [31] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. GDF15: an emerging modulator of immunity and a strategy in COVID-19 in association with iron metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:875–89. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2021.08.011>.

- [32] Ebihara T, Matsumoto H, Matsubara T, Togami Y, Nakao S, Matsuura H, et al. Cytokine Elevation in Severe COVID-19 From Longitudinal Proteomics Analysis: Comparison With Sepsis. *Front Immunol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.798338>.
- [33] Gisby J, Clarke CL, Medjeral-Thomas N, Malik TH, Papadaki A, Mortimer PM, et al. Longitudinal proteomic profiling of dialysis patients with COVID-19 reveals markers of severity and predictors of death. *Elife* 2021;10. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.64827>.
- [34] Galassi A, Ciceri P, Bono V, Magagnoli L, Sala M, Artioli L, et al. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) Levels Associate with Lower Survival in Chronic Kidney Disease Patients with COVID-19. *Biomedicines* 2022;10. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10123251>.
- [35] Díaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, Weber S, Klammer M, Barquín-Delpino R, Castillo-Ribelles L, et al. Soluble Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Prognostic Biomarker for Disease Progression in Patients Infected with SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12040886>.
- [36] de Moraes Batista F, Puga MAM, da Silva PV, Oliveira R, dos Santos PCP, da Silva BO, et al. Serum biomarkers associated with SARS-CoV-2 severity. *Sci Rep* 2022;12. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-20062-5>.
- [37] Alserawan L, Peñacoba P, Echevarría SEO, Castillo D, Ortiz E, Martínez-Martínez L, et al. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15): A Novel Biomarker Associated with Poorer Respiratory Function in COVID-19. *Diagnostics* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS1111998>.
- [38] Torrens-Mas M, Perelló-Reus CM, Trias-Ferrer N, Ibargüen-González L, Crespi C, Galmes-Panades AM, et al. GDF15 and ACE2 stratify COVID-19 patients according to severity while ACE2 mutations increase infection susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.942951>.
- [39] Luis García de Guadiana Romualdo, Mulero MDR, Olivo MH, Rojas CR, Arenas VR, Morales MG, et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: A case series. *J Infect* 2021;82:e40. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.08.010>.
- [40] Teng X, Zhang J, Shi Y, Liu Y, Yang Y, He J, et al. Comprehensive Profiling of Inflammatory Factors Revealed That Growth Differentiation Factor-15 Is an Indicator of

- Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Immunol* 2021;12:662465.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.662465/FULL>.
- [41] Myhre PL, Prebensen C, Strand H, Røysland R, Jonassen CM, Rangberg A, et al. Growth Differentiation Factor 15 Provides Prognostic Information Superior to Established Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers in Unselected Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation* 2020;142:2128–37.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050360>.
- [42] Molfino A, Anastasi E, Assanto E, Toccini L, Imbimbo G, Gigante A, et al. Association between serum levels of GDF-15, suPAR, PIVKA-II, sdLDL and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Intern Emerg Med* 2024. <https://doi.org/10.1007/S11739-024-03630-7>.
- [43] Notz Q, Schmalzing M, Wedekink F, Schlesinger T, Gernert M, Herrmann J, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome-An Observational Pilot Study. *Front Immunol* 2020;11.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.581338>.
- [44] Ackermann M, Kamp JC, Werlein C, Walsh CL, Stark H, Prade V, et al. The fatal trajectory of pulmonary COVID-19 is driven by lobular ischemia and fibrotic remodelling. *EBioMedicine* 2022;85. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2022.104296>.
- [45] Delaye JB, Alarcan H, Vallet N, Veyrat-Durebex C, Bernard L, Héault O, et al. Specific changes of erythroid regulators and hepcidin in patients infected by SARS-CoV-2. *J Investig Med* 2022;70:934–8. <https://doi.org/10.1136/JIM-2021-002270>.
- [46] Wang Y, Yao P, Li K, Qin S. GDF-15 (a biomarker for metformin) and the risk of COVID-19: A two-sample Mendelian randomization study. *Medicine* 2023;102:e34675.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034675>.
- [47] Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci* 2023;24.
<https://doi.org/10.3390/IJMS241310470>.
- [48] Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F, ric. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:909–23.
<https://doi.org/10.1042/CS20171592>.

- [49] Elsakka EGE, Mokhtar MM, Hegazy M, Ismail A, Doghish AS. Megalin, a multi-ligand endocytic receptor, and its participation in renal function and diseases: A review. *Life Sci* 2022;308. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120923>.
- [50] Bolignano D, Donato V, Coppolino Giuseppe and Campo S, Buemi A, Lacquaniti Antonio and Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52:595–605.
- [51] Lentini P, De Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C. Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Crit Care Res Pract* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/856401>.
- [52] Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, Kim SK. Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)* 2022;58. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA58030340>.
- [53] Liu Z, Petersen R, Devireddy L. Impaired neutrophil function in 24p3 null mice contributes to enhanced susceptibility to bacterial infections. *J Immunol* 2013;190:4692–706. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1202411>.
- [54] Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917–21. <https://doi.org/10.1038/NATURE03104>.
- [55] Akgül B, Bauer B, Zigrino P, Storey A, Mauch C, Pfister H. Upregulation of lipocalin-2 in human papillomavirus-positive keratinocytes and cutaneous squamous cell carcinomas. *J Gen Virol* 2011;92:395–401. <https://doi.org/10.1099/VIR.0.025064-0>.
- [56] Ferreira MC, Whibley N, Mamo AJ, Siebenlist U, Chan YR, Gaffen SL. Interleukin-17-induced protein lipocalin 2 is dispensable for immunity to oral candidiasis. *Infect Immun* 2014;82:1030–5. <https://doi.org/10.1128/IAI.01389-13>.
- [57] Menez S, Moledina DG, Thiessen-Philbrook H, Wilson FP, Obeid W, Simonov M, et al. Prognostic Significance of Urinary Biomarkers in Patients Hospitalized With COVID-19. *Am J Kidney Dis* 2022;79:257-267.e1. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2021.09.008>.
- [58] Singh M, Pushpakumar S, Zheng Y, Smolenkova I, Akinterinwa OE, Luulay B, et al. Novel mechanism of the COVID-19 associated coagulopathy (CAC) and vascular thromboembolism. *Npj Viruses* 2023;1. <https://doi.org/10.1038/S44298-023-00003-3>.

- [59] Racovitan D, Hogeweg M, Doevelaar AA, Seidel M, Rohn B, Bettag S, et al. Urinary biomarkers to predict acute kidney damage and mortality in COVID-19. *Clin Nephrol* 2023;99:161–71. <https://doi.org/10.5414/CN110952>.
- [60] Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, Almeida de Jesus AA, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight* 2021;6. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.144455>.
- [61] He L, Zhang Q, Li Z, Shen L, Zhang J, Wang P, et al. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients. *Kidney Dis (Basel)* 2021;7:120–30. <https://doi.org/10.1159/000511403>.
- [62] Larcher R, Bargnoux AS, Badiou S, Besnard N, Brunot V, Daubin D, et al. Acute kidney injury in critical COVID-19 patients: usefulness of urinary biomarkers and kidney proximal tubulopathy. *Ren Fail* 2023;45. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2292152>.
- [63] Paranjpe I, Jayaraman P, Su C-Y, Zhou S, Chen S, Thompson R, et al. Proteomic characterization of acute kidney injury in patients hospitalized with SARS-CoV2 infection. *Communications Medicine* 2023;3. <https://doi.org/10.1038/S43856-023-00307-8>.
- [64] Bezerra GF, Meneses GC, Albuquerque PLMM, Lopes NC, Santos RSS, Da Silva JC, et al. Urinary tubular biomarkers as predictors of death in critically ill patients with COVID-19. *Biomark Med* 2022;16:681–92. <https://doi.org/10.2217/BMM-2021-0631>.
- [65] Can E, Oğlak SC, Ölmez F, Bulut H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations are significantly associated with the severity of COVID-19 in pregnant patients. *Saudi Med J* 2022;43:559–66. <https://doi.org/10.15537/SMJ.2022.43.6.20220156>.
- [66] Serwin N, Cecerska-Heryć E, Pius-Sadowska E, Serwin K, Niedzwiedź A, Wiśniewska M, et al. Renal and Inflammation Markers-Renalase, Cystatin C, and NGAL Levels in Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in a One-Month Follow-Up Study. *Diagnostics (Basel)* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12010108>.
- [67] Casas-aparicio G, Alvarado-de la Barrera C, Escamilla-illescas D, León-rodríguez I, Ríos-estrada PM Del, Calderón-dávila N, et al. Role of Urinary Kidney Stress Biomarkers for Early Recognition of Subclinical Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients. *Biomolecules* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/BIOM12020275>.

- [68] Filev R, Lyubomirova M, Hristova J, Bogov B, Kalinov K, Svinarov D, et al. Serum and Urinary Biomarkers in COVID-19 Patients with or without Baseline Chronic Kidney Disease. *J Pers Med* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/JPM13030382>.
- [69] Lablad Y, Vanhomwegen C, De Prez E, Antoine MH, Hasan S, Baudoux T, et al. Longitudinal Follow-Up of Serum and Urine Biomarkers Indicative of COVID-19-Associated Acute Kidney Injury: Diagnostic and Prognostic Impacts. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/IJMS242216495>.
- [70] Volbeda M, Jou-Valencia D, van den Heuvel MC, Knoester M, Zwiers PJ, Pillay J, et al. Comparison of renal histopathology and gene expression profiles between severe COVID-19 and bacterial sepsis in critically ill patients. *Crit Care* 2021;25. <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03631-4>.
- [71] Xu K, Shang N, Levitman A, Corker A, Kudose S, Yaeh A, et al. Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Associated With the Severity of Kidney Injury and Poor Prognosis of Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep* 2021;6:2979–92. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2021.09.005>.
- [72] Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021;26:107–8. <https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2020-111536>.
- [73] Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.857573>.
- [74] Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020;95:304–7. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.04.061>.
- [75] Hedayati-Ch M, Ebrahim-Saraie HS, Bakhshi A. Clinical and immunological comparison of COVID-19 disease between critical and non-critical courses: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1341168/FULL>.
- [76] Krishna Reddy CH, Achari PK, Nisha B, Radha AR. Significance of Laboratory Markers in Predicting the Severity of COVID-19 in the Central Reserve Police Force Front-line Workers with a Review of Literature. *Indian J Public Health* 2022;66:512–5. https://doi.org/10.4103/IJPH.IJPH_1470_21.

- [77] Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2020;80:441–7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>.
- [78] Piccioni A, Brigida M, Loria V, Zanza C, Longhitano Y, Zaccaria R, et al. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:10293–300. https://doi.org/10.26355/EURREV_202010_23254.
- [79] Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1914–9. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2020.07.040>.
- [80] Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol* 2021;43 Suppl 1:36–42. <https://doi.org/10.1111/IJLH.13547>.
- [81] Wang L, He WB, Yu XM, Hu DL, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases* 2020;8:4370–9. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V8.I19.4370>.
- [82] Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82. <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.5.377>.
- [83] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247. <https://doi.org/10.1007/S00134-021-06506-Y>.
- [84] Daniel 1929- WW, Cross 1971- CL. Biostatistics : a foundation for analysis in the health sciences. Eleventh edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2019.
- [85] Armitage P, Berry G (Geoffrey), Matthews JNS. Statistical methods in medical research 2002:817.
- [86] Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 1994;309:188. <https://doi.org/10.1136/BMJ.309.6948.188>.
- [87] EQUATOR Network | Enhancing the QUAlity and Transparency Of Health Research n.d. <https://www.equator-network.org/> (accessed July 7, 2024).

- [88] Clinical management of COVID-19: Living guideline [Internet] - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917394/> (accessed July 7, 2024).
- [89] Vahey GM, McDonald E, Marshall K, Martin SW, Chun H, Herlihy R, et al. Risk factors for hospitalization among persons with COVID-19-Colorado. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0256917>.
- [90] Velásquez García HA, Adu PA, Harrigan S, Wilton J, Rasali D, Binka M, et al. Risk factors for COVID-19 hospitalization after COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Canada. *Int J Infect Dis* 2023;127:116–23. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2022.12.001>.
- [91] Gao Y Dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021;76:428–55. <https://doi.org/10.1111/ALL.14657>.
- [92] Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06536-3>.
- [93] Doerstling S, Hedberg P, Öhrvik J, Leppert J, Henriksen E. Growth differentiation factor 15 in a community-based sample: age-dependent reference limits and prognostic impact. *Ups J Med Sci* 2018;123:86–93. <https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1460427>.
- [94] Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:46–64. <https://doi.org/10.1038/S41581-020-00357-4>.
- [95] Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2022;38:473–89. <https://doi.org/10.1016/J.CCC.2022.01.002>.
- [96] Chambers K, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Hepcidin. *StatPearls* 2023.
- [97] Liu Z, Li L, Zhang H, Pang X, Qiu Z, Xiang Q, et al. Platelet factor 4(PF4) and its multiple roles in diseases. *Blood Rev* 2024;64. <https://doi.org/10.1016/J.BLRE.2023.101155>.
- [98] Bikfalvi A. Platelet factor 4: an inhibitor of angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:379–85. <https://doi.org/10.1055/S-2004-831051>.
- [99] Iba T, Wada H, Levy JH. Platelet Activation and Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2023;49:55–61. <https://doi.org/10.1055/S-0042-1749441>.

- [100] Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Antibodies against Platelet Factor 4 and Their Associated Pathologies: From HIT/HITT to Spontaneous HIT-Like Syndrome, to COVID-19, to VITT/TTS. *Antibodies (Basel)* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/ANTIB11010007>.
- [101] Ono R, Takayama S, Abe M, Arita R, Abe T, Ishii T. Growth Differentiation Factor-15 Is Considered a Predictive Biomarker of Long COVID in Non-hospitalized Patients. *Cureus* 2024;16. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.59433>.
- [102] Santos HO, Delpino FM, Veloso OM, Freire JMR, Gomes ESN, Pereira CGM. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio is associated with high rates of ICU mortality, length of stay, and invasive mechanical ventilation in critically ill patients with COVID-19 : NRL and severe COVID-19. *Immunol Res* 2024;72:147–54. <https://doi.org/10.1007/S12026-023-09424-X>.
- [103] Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/IJMS241713469>.
- [104] Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C, Arendts G, Burrows S, Smart L, et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm Res* 2017;66:611–9. <https://doi.org/10.1007/S00011-017-1043-5>.
- [105] McKenna E, Wubben R, Isaza-Correa JM, Melo AM, Mhaonaigh AU, Conlon N, et al. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. *Front Immunol* 2022;13:864387. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.864387/BIBTEX>.
- [106] Liu JTC, Song E, Xu A, Berger T, Mak TW, Tse HF, et al. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: Role of cytochrome P450 2C inhibition. *Br J Pharmacol* 2012;165:520–31. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2011.01587.X>.
- [107] Song E, Fan P, Huang B, Deng HB, Cheung BMY, Félicitou M, et al. Deamidated lipocalin-2 induces endothelial dysfunction and hypertension in dietary obese mice. *J Am Heart Assoc* 2014;3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000837/FORMAT/EPUB>.
- [108] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487–90. <https://doi.org/10.1074/JBC.R400025200>.
- [109] Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A

- systematic review. PLoS One 2020;15.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0241955>.
- [110] Xia J, Yang H, Zhan Q, Fan Y, Wang C. High-flow nasal cannula may prolong the length of hospital stay in patients with hypercapnic acute COPD exacerbation. Respir Med 2023;220. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2023.107465>.
- [111] Marti C, Garin N, Grosgeurin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012;16. <https://doi.org/10.1186/CC11447>.
- [112] Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. Emerg Med Clin North Am 2018;36:665–83. <https://doi.org/10.1016/J.EMC.2018.07.001>.
- [113] Khari S, Abadi ASA, Pazokian M, Yousefifard M. CURB-65, qSOFA, and SIRS Criteria in Predicting In-Hospital Mortality of Critically Ill COVID-19 Patients; a Prognostic Accuracy Study. Arch Acad Emerg Med 2022;10.
<https://doi.org/10.22037/AAEM.V10I1.1565>.
- [114] Alwazzeh MJ, Subbarayalu AV, Abu Ali BM, alabdulqader R, Alhajri M, Alwarthan SM, et al. Performance of CURB-65 and ISARIC 4C mortality scores for hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection in Saudi Arabia. Inform Med Unlocked 2023;39. <https://doi.org/10.1016/J.IMU.2023.101269>.
- [115] Arora P, Shankar T, Joshi S, Pillai A, Kabi A, Arora R, et al. Prognostication of COVID-19 patients using ROX index and CURB-65 score - A retrospective observational study. J Family Med Prim Care 2022;11:6006. https://doi.org/10.4103/JFMP.JFMP_85_22.
- [116] Preti C, Biza R, Novelli L, Ghirardi A, Conti C, Galimberti C, et al. Usefulness of CURB-65, pneumonia severity index and MuLBSTA in predicting COVID-19 mortality. Monaldi Arch Chest Dis 2022;92. <https://doi.org/10.4081/MONALDI.2022.2054>.

11. Životopis

Opći podatci:

Ime i prezime: Luka Švitek

Datum i mjesto rođenja: 10. 7. 1995., Osijek

Kućna adresa: Koprivnička 6, 31000 Osijek

Sveučilište: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Fakultet: Medicinski fakultet u Osijeku, Josipa Hutlera 4, 31 000 Osijek

Obrazovanje:

2010. – 2014.: III. gimnazija Osijek

2014. – 2020.: studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2023. – 2024.: pedagoško-psihološko-didaktičko-metodička izobrazba, Filozofski fakultet Osijek

2021. – 2024.: doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet Osijek

Zaposlenje:

2020. –: liječnik na specijalizaciji, Klinika za infektologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Nastavna aktivnost:

2021. –: suradnik Medicinskog fakulteta u Osijeku u naslovno suradničkom zvanju asistenta iz znanstvenog područja Biomedicina i zdravstvo, znanstvenog polja kliničke medicinske znanosti, znanstvene grane infektologija

Nagrade:

Dekanova nagrada u području popularizacije znanosti za akademsku godinu 2018./2019.

Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2019./2020.

Aktivnosti za vrijeme studija medicine:

Članstva u udružama i društvima:

2014. – 2019.: član studentske udruge CROMSIC

2014. – 2019.: član studentske udruge EMSA

2018. i 2019.: član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Osijeku

Stručne aktivnosti:

2015. – 2020. – volonter i aktivni sudionik na Tjednu mozga u Osijeku

2015. – 2018. – demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta u Osijeku

2017. – aktivni sudionik na 12. Osječkim urološkim danima i 5. Osječkim nefrološkim danima

2017. – aktivni sudionik na studentskom kongresu CROSS 13 u Zagrebu

2017. – koautor sažetka na kongresu *5th Cardiology Highlights – the ESC Update Meeting* u Dubrovniku

2017. i 2018. – demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku

2018. – suautor sažetka na 18. Internacionalnom kongresu endokrinologije i 53. SEMDSA kongresu u Cape Townu u Južnoafričkoj Republici

2018. – aktivni sudionik na 7. Hrvatskom kongresu debljine u Opatiji

2018. – aktivni sudionik na studentskom kongresu CROSS 14 u Zagrebu

2018. – stručna praksa u trajanju dva mjeseca u bolnici *Dona Estefania*, u Klinikama za pedijatriju, internu medicinu i kliničku genetiku, Lisabon, Portugal

2019. – stručna praksa u trajanju jednoga mjeseca u bolnici *Fakultni nemocnice*, u Klinici za kardiologiju, Ostrava, Republika Češka

2019. i 2020. – predsjednik organizacijskog odbora i idejni začetnik studentskog kongresa OSCON u Osijeku

2019. i 2020. – organizator i idejni začetnik radionice Osnove znanstvenog istraživanja na Medicinskom fakultetu u Osijeku

Aktivnosti nakon studija medicine:

Članstva u udružama i društvima:

2022. – ... – član Hrvatskog infektološkog društva

2022. – ... – član Hrvatskog liječničkog zbora

2023. – ... – član Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektologiju (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID)

Tečajevi:

2020. – završen *online* tečaj uz certifikat na Sveučilištu Stanford, Kalifornija, SAD: *Optimizing Antimicrobial Therapy with Timeouts*

2020. – završen *online* tečaj uz certifikat na Sveučilištu Stanford, Kalifornija, SAD: *Improving Clinical Outcomes by Optimization of Antibiotic Practices*

2021. – završen *online* tečaj uz certifikat, u organizaciji "European Accreditation Council for Continuing Medical Education": *C19-SPACE Self-Learning*

2023. – završen tečaj 1. kategorije uz certifikat, u organizaciji Medicinskog fakulteta u Osijeku: Kada i kako učiniti krikotireotomiju

2024. – završen tečaj uz certifikat u organizaciji Hrvatskog društva za infektivne bolesti HLZ-a: Škola antimikrobne terapije

Rad sa studentima na znanstvenim radovima:

2023. – 2024. – neposredni voditelj istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada pod nazivom: Kliničke značajke i dinamika laboratorijskih pokazatelja u bolesnika s adenovirozom, studentice Marine Duka

Projekti:

2023. – suradnik na institucijskom projektu Medicinskog fakulteta u Osijeku, IP21: „In vitro ispitivanje antimikrobnog učinka surfaktina i antimikrobnih peptida“, voditeljica projekta doc. dr. sc. Maja Bogdan

2024. – suradnik na institucijskom projektu Medicinskog fakulteta u Osijeku, IP17: „Faktor diferencijacije rasta 15 (GDF-15) kao prediktor kliničkog tijeka bolesti i ishoda u bolesnika s COVID-19“, voditeljica projekta doc. dr. sc. Dubravka Lišnjić

Predavanja, vodstva radionica i članstva u odborima na kongresima:

2022. – voditelj radionice pod nazivom „*An Unwanted Passenger*“ na kongresu OSCON u organizaciji studenata Medicinskog fakulteta u Osijeku

2023. – voditelj radionice pod nazivom „*Saturday Night Fever*“ na kongresu OSCON u organizaciji studenata Medicinskog fakulteta u Osijeku

2024. – član ocjenjivačkog odbora na kongresu OSCON u organizaciji studenata Medicinskog fakulteta u Osijeku

Kongresi i drugi skupovi:

Aktivno sudjelovanje:

Posteri:

2021. – kongres OSCON u Osijeku: „*Post-COVID-19 aseptic meningoencephalitis: a case report*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2021. – kongres OSCON u Osijeku: „*Weil disease: a case report*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2022. – kongres OSCON u Osijeku: „*Cutaneous lesions as an only symptom of COVID-19: a case report*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2022. – kongres CROCMID u Šibeniku: „*Arthropod borne Francisella tularensis infection in Europe: a case report*“ (kategorija: domaći kongres s međunarodnim sudjelovanjem, organizacija: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a)

2022. – kongres CROCMID u Šibeniku: „*Fatalni slučaj neuroinvazivne Usutu infekcije u imunokompromitiranog bolesnika*“ (kategorija: domaći kongres s međunarodnim sudjelovanjem, organizacija: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a)

2022. – kongres CROCMID u Šibeniku: „*Trihineloza tijekom pandemije COVID-19*“ (kategorija: domaći kongres s međunarodnim sudjelovanjem, organizacija: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a)

2023. – kongres OSCON u Osijeku: „*Treatment of hepatitis C during the COVID-19 pandemic*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2023. – kongres OSCON u Osijeku: „*Duration of total parenteral nutrition as a risk factor in the development of necrotizing enterocolitis*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2024. – kongres OSCON u Osijeku: „*Diagnosis of Streptobacillus moniliformis-Induced Rat Bite Fever in the Emergency Room Settings: A Case Report*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2024. – kongres IFCC WorldLab 2024 u Dubaiju: „*Growth differentiation factor 15 (GDF-15) as a predictor of mortality in COVID-19 patients*“ (kategorija: međunarodni kongres, organizacija: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine uz partnerstvo drugih organizacija).

Oralne prezentacije:

2021. – kongres OSCON u Osijeku: „*Predictors of complications and death outcome in hospitalized Influenza patients*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

2022. – kongres OSCON u Osijeku: „*SARS-CoV-2 and EBV coinfection – entity more common than we think?*“ (kategorija: domaći kongres, organizacija: studenti Medicinskog fakulteta u Osijeku);

Pasivno sudjelovanje:

2020. – simpozij Zoonoze i bolesti koje se prenose vektorima u kontekstu jednog zdravlja (kategorija: simpozij s međunarodnim sudjelovanjem; organizacija: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Referentni centar Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i praćenje virusnih zoonoza, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatski veterinarski institut, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju HLZ-a i Hrvatsko mikrobiološko društvo – Virološka sekcija);

2020. – 1. Hrvatski kongres o infektivnim bolestima jetre - IHEPCRO 2020. (kategorija: kongres s međunarodnim sudjelovanjem; organizacija: Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a i Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a);

2020. – e-simpozij COVID-19 – danas i sutra: Medicinski aspekti (kategorija: simpozij; organizacija: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, razred za medicinske znanosti);
2021. – kongres *The 2021 virtual ICLB/ESGBOR symposium on Lyme borreliosis: from ecology to prevention* (kategorija: međunarodni kongres; organizacija: ICLB i ESCMID);
2021. – *webinar* Post-covid sindrom, klinički aspekt i hrvatska iskustva (kategorija: domaći simpozij; organizacija: Hrvatska komora dentalne medicine, Hrvatska komora fizioterapeuta, Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Hrvatska komora medicinskih sestara, Hrvatska komora primalja, Hrvatska komora zdravstvenih radnika, Hrvatska liječnička komora, Hrvatska ljekarnička komora i Hrvatska psihološka komora);
2021. – *webinar* Masna jetra – neprepoznati faktor rizika u infektivnim bolestima (kategorija: domaći simpozij; organizacija: Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a);
2021. – simpozij Iskustva i izazovi u liječenju oboljelih od COVID-19 (kategorija: domaći simpozij; organizacija: Klinička bolnica Dubrava);
2022. – kongres 26. Dani internista Slavonije i Baranje (kategorija: domaći kongres; organizacija: Klinika za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek i Medicinski fakultet Osijek);
2022. – simpozij Multidisciplinarni pristup liječenju infekcija u intenzivnoj medicini (kategorija: domaći simpozij; organizacija: Klinički bolnički centar Zagreb, Intenzivna.hr – društvo za edukaciju u intenzivnoj medicini);
2022. – *webinar* Ozbiljne infekcije s ishodištem u probavnom sustavu (kategorija: domaći simpozij; organizacija Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a - Sekcija za Clostridioides difficile i ostale gastrointestinalne infekcije, Klinika za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“);
2023. – simpozij Kako okončati epidemiju HIV-a u Hrvatskoj (kategorija: domaći simpozij; organizacija Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a - Sekcija za zarazu HIV-om i infekcije imunokompromitiranih bolesnika);

2024. – *webinar* Nova lica starih klica (kategorija: domaći simpozij; organizacija Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a - Sekcija za infekcije dišnog sustava);
 2024. – simpozij Cijepljenje nije samo za djecu (kategorija: domaći simpozij; organizacija Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a - Sekcija za infekcije dišnog sustava, Hrvatska koalicija za imunizaciju);

Publikacije:

Radovi u znanstvenim časopisima:

1. Švitek L, Lišnjić D, Grubišić B, Zlosa M, Schönberger E, Vlahović Vlašić N, Smajić P, Sabadi D, Rolić T, Kralik K, Mandić S. GDF-15 Levels and Other Laboratory Findings as Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Pilot Study. *Biomedicines*. 2024 Mar 29;12(4):757. doi: 10.3390/biomedicines12040757. PMID: 38672113; PMCID: PMC11048158.
2. Švitek L, Grubišić B, Schonberger E, Zlosa M, Sabadi D, Lišnjić D, Canecki-Varžić S, Bilić-Ćurčić I, Mandić S. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an adverse reaction of ciprofloxacin: a case report and literature review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024 Feb 15;34(1):010803. doi: 10.11613/BM.2024.010803. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38125612; PMCID: PMC10731729.
3. Beraud G, Bouetard L, Civljak R, Michon J, Tulek N, Lejeune S, Millot R, Garchet-Beaudron A, Lefebvre M, Velikov P, Festou B, Abgrall S, Lizatovic IK, Baldolli A, Esmer H, Blanchi S, Froidevaux G, Kapincheva N, Faucher JF, Duvnjak M, Afşar E, Švitek L, Yarimoglu S, Yarimoglu R, Janssen C, Epaulard O; EVASG (ESCMID vaccination study group). Impact of vaccination on the presence and severity of symptoms in hospitalized patients with an infection of the Omicron variant (B.1.1.529) of the SARS-CoV-2 (subvariant BA.1). *Clin Microbiol Infect*. 2023 May;29(5):642-650.
4. Mandić S, Švitek L, Rolić T, Lukić I, Lišnjić D, Duvnjak M, Sarić I, Šerić V. SARS-CoV-2 and Plasmodium falciparum coinfection: a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2023 Apr;55(4):299-302.
5. Švitek L, Sabadi D, Rubil I, Duvnjak M, Lišnjić D. Kliničke značajke i prediktori koji utječu na vjerojatnost pojave komplikacija i negativnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika s influencom. *Medicina Fluminensis*. 2023;59(3):301-319.

- 6.** Grubišić B, Švitek L, Ormanac K, Sabo D, Mihaljević I, Bilić-Ćurčić I, Omanović Kolarić T. Molecular Mechanisms Responsible for Diabetogenic Effects of COVID-19 Infection-Induction of Autoimmune Dysregulation and Metabolic Disturbances. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 18;24(14):11576.
- 7.** Židovec-Lepej S, Vilibić-Čavlek T, Ilic M, Gorenec L, Grgić I, Bogdanić M, Radmanić L, Ferenc T, Sabadi D, Savić V, Hruskar Ž, Švitek L, Stevanović V, Perić L, Lišnjić D, Lakoseljac D, Rončević D, Barbić L. Quantification of Antiviral Cytokines in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine of Patients with Tick-Borne Encephalitis in Croatia. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct 29;10(11):1825. doi: 10.3390/vaccines10111825. PMID: 36366333; PMCID: PMC9698853.
- 8.** Pušeljić N, Poznić E, Perić L, Švitek L, Pušeljić S, Milas V. Prevalencija maternalne, placentalne i porođajne patologije u trudnoćama i porodima novorođenčadi vrlo male rodne mase. *Medicina Fluminensis.* 2021;57(3):299-304.

Ostali radovi:

- 1.** Švitek L, Pušeljić N, Breškić Ćurić Ž, Selthofer-Relatić K. Aortic and Cerebral Aneurysms: Link with Genetic Predisposition, Risk Factors, and Aortopathies. *SEEMEDJ* 2019; 3(1); 29-41
- 2.** Pušeljić S, Tomac V, Milas K, Pušeljić I, Švitek L. Utjecaj čimbenika okoliša na promjenu genske ekspresije. *Med Vjesn* 2015; 47(1): 00-00

Objavljeni sažetci kongresnih priopćenja:

- 1.** Mandić S, Švitek L, Lukić I, Rolić T, Grubišić B, Zlosa M, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) as a predictor of mortality in COVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta* 2024;558:118899. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2024.118899>.
- 2.** Stažić A, Dulić G, Makarović S, Bošnjak I, Pušeljić N, Švitek L, Roguljić M, Mikulandra T, Selthofer-Relatić K. Ventricular septal defect as a consequence of chronic bicuspid aortic valve infective endocarditis. *Cardiol Croat.* 2021;16(5-6):185-6.
- 3.** Lukić-Milinković I, Canecki-Varžić S, Prpić-Križevac I, Švitek L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in adrenocortical insufficiency: a case report. *Cardiologia Croatica* 2017;12(9-10):389.

Popularizacija znanosti:

2022. – voditelj edukacije za studente „Moj HIV pozitivni pacijent“ (u organizaciji udruge CROMSIC)

2022. – voditelj radionice za studente iz područja „Infektologija“ na Natjecanju u kliničkim vještinama (u organizaciji udruge CROMSIC)

2023. – sudjelovanje na Festivalu znanosti, dva postera pod naslovima „Načini prenošenja HIV-a te mogućnosti prevencije“ te „Pandemije kroz povijest“

2023. – pozvani predavač za predavanje na temu „Razbijanje mitova o antibioticima“ povodom Svjetskog tjedna svjesnosti o antimikrobnim lijekovima (u organizaciji Studentske sekcije za infektologiju – ContagiOs)

2024. – voditelj radionice za studente iz područja „Infektologija“ na Natjecanju u kliničkim vještinama (u organizaciji udruge CROMSIC)