

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Brumini

NOVI BODOVNI SUSTAV KOMPJUTORIZIRANE  
TOMOGRAFIJE KAO PROGNOŠTIČKI MODEL ZA  
PROCJENU TEŽINE PNEUMONIJE COVID-19

Doktorski rad

Rijeka, 2025.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Brumini

NOVI BODOVNI SUSTAV KOMPJUTORIZIRANE  
TOMOGRAFIJE KAO PROGNOŠTIČKI MODEL ZA  
PROCJENU TEŽINE PNEUMONIJE COVID-19

Doktorski rad

Mentor: prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.

Rijeka, 2025.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF MEDICINE

Ivan Brumini

NEW COMPUTED TOMOGRAPHY SCORING SYSTEM AS A  
PROGNOSTIC MODEL FOR THE ASSESSMENT OF COVID-  
19 PNEUMONIA SEVERITY

Thesis

Mentor: Damir Miletić, Full professor

Rijeka, 2025.

Mentor rada: prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Medicinskom fakultetu  
Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

UDK: \_\_\_\_\_

## Zahvala

*Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Damiru Miletiću, na stručnom vođenju i savjetima tokom izrade ovog rada te na mentoriranju tokom specijalističkog usavršavanja.*

*Hvala kolegama koji su sudjelovali i pomogli u djelovima ovog istraživanja.*

*Hvala obitelji i prijateljima što su uvijek uz mene.*

*Hvala Mami, Martini i Antoneli na svemu.*

## Sažetak

**Cilj istraživanja:** Glavni cilj istraživanja bio je usporediti do sada korištene CT bodovne sustave za procjenu težine kliničke slike COVID-19, uvesti novi CT bodovni sustav i odrediti njegovu prediktivnu vrijednost. Specifični ciljevi bili su definirati komorbiditete, kliničke znakove, simptome i vrijednosti laboratorijskih parametara te radiološke karakteristike i utvrditi njihovu povezanost s težinom kliničke slike. Svrha istraživanja bila je bila formirati optimalni prognostički model koji će uz CT bodovni sustav uključivati i čimbenike za koje se utvrdi visoka prediktivna vrijednost u procjeni težine kliničke slike. **Materijali i metode:** Ova retrospektivna studija je uključila 218 hospitaliziranih ispitanika kod kojih je RT-PCR-om potvrđen SARS-CoV-2 virus te učinjen CT pregled toraksa. Ispitanike smo podijelili u grupu blage i teške kliničke slike. Iz elektroničkih medicinskih zapisa (dobivenih iz IBIS-a) zabilježeni su klinički podaci dok su CT preglede analizirala 3 radiologa koji su detektirali najčešće plućne uzorke te odredili vrijednosti 9 CT bodovnih sustava. **Rezultati:** Ispitanici u našoj kohorti bili su ravnomjerno raspoređeni među skupinama s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19 (105 nasuprot 113). Unutar skupine teške kliničke slike statistički su značajno bili zastupljeniji muškarci u odnosu na žene (76 nasuprot 37,  $P=0,048$ ). Ispitanici s teškim oblikom COVID-19 bili su značajno stariji od onih s blagim oblikom kliničke slike ( $55 \pm 15$  nasuprot  $68 \pm 12$ ;  $P<0,001$ ). U ispitanika s teškom kliničkom slikom značajno više bile su vrijednosti CRP-a, leukocita, neutrofila i laktat dehidrogenaze, dok su vrijednosti limfocita, parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i zasićenosti krvi kisikom ( $sO_2$ ) bile značajno niže. Hipertenzija je jedini komorbiditet koji je značajno učestaliji u ispitanika s teškom kliničkom slikom. Analizom CT pregleda utvrdili smo da je konsolidacija jedini uzorak koji je značajno prevladavao kod ispitanika s teškom kliničkom slikom. Razina podudarnosti između opažača bila je izvrsna za sve CT bodovne sustave i kretala se je u rasponu od 0,982 do 0,998. Novoformirani bodovni sustav CT 30 imao je najveću dijagnostičku točnost (80,5%) u razlikovanju težine kliničke slike u usporedbi s ostalim sustavima bodovanja (raspon 75,5-78,8%), a istovremeno je jednostavan i brz za korištenje s izvrsnim slaganjem među opažačima. **Zaključak:** Cjelokupnom analizom formirali smo prognostički model za procjenu težine COVID-19 pneumonije te smo kao akronim predložili „COLAR“ gdje redom C označava vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP), slovo O označava vrijednost parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ), slovo L označava vrijednost limfocita, slovo A označava dob ispitanika (od engl. riječi *age*) i slovo R što označava radiološki određen CT bodovni sustav (CT 30).

**Ključne riječi:** COVID-19; pneumonija; težina kliničke slike; toraks

## Abstract

**Objectives:** The main objective of the study was to compare the CT scoring systems used so far to assess the COVID-19 disease severity, then to introduce a new CT scoring system and to determine its predictive value. The specific objectives were to define comorbidities, clinical signs and symptoms, values of laboratory parameters and radiological characteristics and to determine their association with disease severity. The purpose of the study was to form an optimal prognostic model that, in addition to the CT scoring system, would include factors for which a high predictive value was determined in assessing disease severity. **Materials and Methods:** This retrospective study included 218 hospitalized patients with SARS-CoV-2 virus confirmed by RT-PCR and performed chest CT scan. We divided patients into mild and severe disease groups. Clinical data were recorded from electronic medical records (obtained from IBIS) while CT scans were analyzed by 3 radiologists who detected the most common lung patterns and determined the values of 9 CT scoring systems. **Results:** Patients in our cohort were evenly distributed between the mild and severe groups (105 vs. 113). Within the severe group, there was a statistically significant higher prevalence of men than women (76 vs. 37,  $P=0.048$ ). Patients with severe disease were significantly older than those with mild disease ( $55 \pm 15$  vs.  $68 \pm 12$ ;  $P<0.001$ ). In patients with severe disease values of CRP, leukocytes, neutrophils, and lactate dehydrogenase were significantly higher, while values of lymphocyte, partial pressure of oxygen ( $pO_2$ ), and blood oxygen saturation ( $sO_2$ ) were significantly lower. Hypertension is the only comorbidity that is significantly more frequent in patients with severe disease. By analyzing the CT scans, we determined that consolidation was the only pattern that was significantly prevalent in patients with severe disease. The level of interobserver agreement was excellent for all CT scoring systems and ranged from 0.982 to 0.998. The newly formed CT 30 scoring system had the highest diagnostic accuracy (80.5%) in distinguishing the disease severity compared to other scoring systems (range 75.5-78.8%), and at the same time it is simple and quick to use with excellent interobserver agreement. **Conclusion:** Through the entire analysis, we formed a prognostic model for assessing COVID-19 disease severity and proposed the acronym "COLAR" where C denotes the value of C-reactive protein (CRP), the letter O denotes the value of partial pressure of oxygen ( $pO_2$ ), the letter L denotes the value of lymphocytes, the letter A denotes age of the patients and the letter R denotes the radiologically determined CT scoring system (CT 30).

**Key words:** COVID-19; disease severity; pneumonia; thorax

## Sadržaj

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
<b>1.1. Pregled koronavirusa</b> .....	1
<b>1.2. Epidemiologija COVID-19</b> .....	2
<b>1.3. Genomska struktura i rekombinacija genoma SARS-CoV-2</b> .....	3
<b>1.4. Imunopatogeneza</b> .....	5
<b>1.5. Klinička slika COVID-19</b> .....	7
<b>1.6. Dijagnostika COVID-19</b> .....	8
1.6.1. Laboratorijska dijagnostika .....	8
1.6.2. Radiološka dijagnostika .....	9
<b>1.7. Liječenje COVID-19</b> .....	11
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	13
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	14
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	14
<b>3.2. Ispitivane varijable</b> .....	14
<b>3.3. Podjela kliničke slike</b> .....	15
<b>3.4. Analiza CT pregleda</b> .....	17
<b>3.5. Statistička obrada podataka</b> .....	21
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
<b>4.1. Demografske karakteristike ispitanika</b> .....	23
<b>4.2. Analiza vrijednosti laboratorijskih parametara, kliničkih znakova i simptoma te komorbiditeta</b> .....	25
4.2.1. Laboratorijski parametri i klinički znakovi .....	25
4.2.2. Komorbiditeti .....	28
4.2.3. Simptomi .....	30
<b>4.3. Analiza CT pregleda</b> .....	31
4.3.1. Plućni uzorci .....	31
4.3.2. ICC slaganje .....	33
4.3.3. ROC analiza CT bodovnih sustava .....	33
4.3.4. Povezanost .....	43
4.3.5. Prognostički model .....	45
<b>5. RASPRAVA</b> .....	51
<b>5.1. Demografski podaci</b> .....	51

<b>5.2. Laboratorijski parametri, klinički znakovi, simptomi i komorbiditeti</b>	<b>51</b>
<b>5.3. Analiza CT pregleda</b>	<b>52</b>
<b>5.4. Prognostički model</b>	<b>55</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b>	<b>57</b>
<b>7. LITERATURA</b>	<b>58</b>
<b>ILUSTRACIJE</b>	<b>69</b>
<b>POPIS POKRATA</b>	<b>72</b>
<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>73</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Pregled koronavirusa

Virusi su patogeni organizmi koji se sastoje od ribonukleinske kiseline (engl. *RiboNucleic Acid*, RNA) ili deoksiribonukleinske kiseline (engl. *DeoxyriboNucleic Acid*, DNA) unutar proteinske ili lipidne ovojnice. Virusi se mogu umnožavati samo unutar žive stanice koju koriste za replikaciju vlastitog genetskog materijala [1]. Koronavirusi su jednolančani RNA virusi koji su naziv dobili prema izgledu u elektronskoj mikroskopiji koji, zbog šiljastih transmembranskih glikoproteinskih izdanaka, podsjeća na krunu (lat. *corona*), spadaju u potporodicu Orthocoronavirinae, porodicu Coronaviridae i red Nidovirales, a njihov se genom sastoji od približno 26 do 32 kilobaze te među RNA virusima imaju najveći genom [2].

Rod *Coronavirus* može se dalje podijeliti u četiri skupine na temelju genetskih i seroloških svojstava, a to su *Alphacoronavirus* (alpha-CoV), *Betacoronavirus* (beta-CoV), *Gammacoronavirus* (gamma-CoV) i *Deltacoronavirus* (delta-CoV) [2].

Alpha-CoV uključuju transmisivni virus gastroenteritisa (TGEV) kod svinja, svinjski respiratorni koronavirus (PRCV), virus svinjske epidemijske dijareje (PEDV), virus sindroma akutnog proljeva kod svinja (SADS-CoV), pseći koronavirus (CCoV), mačji koronavirus, potom tvor i nerc koronavirus, ljudski koronavirus (HCoV) 229E, HCoV NL63 i koronavirusi šišmiša (Bat CoVs). Beta-CoV uključuju virus mišjeg hepatitisa (MHV), goveđi koronavirus, konjski koronavirus, pseći respiratorni koronavirus (CRCoV), HCoV OC43, HCoV HKU1, ljudski crijevni CoV-4408 (HECoV-4408), virus svinjskog hemaglutinirajućeg encefalomijelitisa, štakorski koronavirus, koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS-CoV), koronavirus povezan s bliskoistočnim respiratornim sindromom (MERS-CoV), SARS-CoV-2 i koronavirus šišmiša. Gamma-CoV uključuju ptičje koronavirus, poput virusa infektivnog bronhitisa ptica (IBV), koronavirusa purana (TCoV), koronavirusa gusaka, koronavirusa pataka i koronavirusa azijske leopard mačke. Koronavirus beluga kitova također pripada gamakoronavirusima. Delta-CoV uključuju šiljsti koronavirus, bulbul koronavirus, moorhen koronavirus, munija koronavirus, drozd koronavirus i svinjski deltakoronavirus (PDCoV) [3].

Prateći povijest koronavirusa, prva zabilježena bolest povezana s koronavirusom smatra se slučaj mačjeg infektivnog peritonitisa (FIP), koji je otkriven 1912. godine [4]. Bolesti povezane s ptičjim IBV-om, TGEV-om i MHV-om bile su dobro poznate prije 1950. godine, međutim prvi ljudski koronavirus nije identificiran sve do 1960-ih [5], kada su znastvenici Tyrrell i Bynoe u uzorcima dobivenima iz respiratornog trakta odraslih osoba oboljelih od obične prehlade pronašli virus nazvan B814 [6]. U isto vrijeme Hamre i Procknow uspjeli su uzgojiti virus nazvan

224E [7]. Brzo se uočilo da ova dva virusa nisu imali karakteristike do sada poznatih mikso- ili paramiksovirusa. Promatrani pod elektronskim mikroskopom, šiljasti izdanci membrane ovih novih virusa nalikuju kruni (lat. corona) po čemu su dobili ime - koronavirusi. Daljnjim istraživanjem virusa znanstvenici su utvrdili da se u područjima umjerene klime respiratorne infekcije uzrokovane koronavirusom češće javljaju zimi i u proljeće nego ljeti i u jesen [8].

Krajem 2002. godine novi ljudski koronavirus, SARS-CoV, pojavio se u južnoj Kini, a uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS). Bolest se brzo proširila, s više od 8000 slučajeva i 813 smrtnih slučajeva prijavljenih u 29 zemalja, uz smrtnost u populaciji iznad 65 godina oko 65% [9]. Globalna epidemija SARS-CoV završila je u srpnju 2003. godine [10,11], a skrenula je pažnju službenika javnog zdravstva i akademskih virologa na koronavirus.

Godine 2012. kod ljudi je identificiran novi zoonotski koronavirus, MERS-CoV, koji uzrokuje bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) [12]. Bolest se prenijela na ljude sa zaražene dromedare deve. Stopa smrtnost pacijenata zaraženih MERS-CoV-om je oko 34,5% [13]. Nakon 2012. godine do danas je prijavljeno nekoliko novih slučajeva bolesti u Saudijskoj Arabiji, Ujedinjenim Arapskim Emiratima i Koreji [13].

Unatoč tome, izloženost egzotičnim životinjama, svjesno ili nesvjesno, nastavila se, što je dovelo do izbijanja pandemije u 21. stoljeću uzrokovanom novim koronavirusom SARS-CoV2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), uzročnikom nove bolesti koja je nazvana koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) [14]. U usporedbi sa SARS-CoV i MERS-CoV, SARS-CoV2 ima manju smrtnost i veću sposobnost transmisije [15].

## **1.2. Epidemiologija COVID-19**

U prosincu 2019. godine, u Wuhanu, glavnom gradu Hubei provincije u Kini, zabilježeni su prvi slučajevi nove koronavirusne pneumonije [16]. Ubrzo nakon Kine, virus se proširio na Tajvan, a potom i na cijeli svijet. Međunarodno povjerenstvo taksonomije i virologije objavilo je 12. veljače 2020. godine službenu klasifikaciju novog koronavirusa, SARS-CoV-2 [17], sedmog do sada poznatog humanog koronavirusa (engl. *human coronavirus*, HCoV). Od sedam HCoV njih dva su iz roda alpha-CoV, dok ostali, uključujući SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV2 pripadaju rodu beta-CoV [18]. Genom virusa SARS-CoV-2, 96% identičan je od ranije poznatom koronavirusu u šišmiša RaTG13, a 79,5% sličnosti ima sa SARS-CoV virusom [19]. Istog dana (12. veljače 2020.) Svjetska zdravstvena organizacija objavila je službeno ime bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2, koje glasi COVID-19. Svjetska zdravstvena

organizacija je 11. ožujka 2020. godine službeno proglasila pandemiju COVID-19 [20]. Razvijanju pandemije pridonijeli su visoka zaraznost virusa i brojna međunarodna putovanja. Smatra se da je SARS-CoV-2 životinjskog podrijetla (red ljuskavci odnosno pangolini), budući da koronavirus koji inficira pangolina dijeli 85,5%–92,4% sličnosti sekvence s SARS-CoV-2 virusom. Isti način prijenosa dogodio se i u prethodnim koronavirusnim epidemijama pa se smatra da je posrednik za epidemiju SARS-CoV virusa bila cibetka, a deva za MERS-CoV [21].

Primarni način širenja SARS-CoV-2 virusa s čovjeka na čovjeka je respiratornim putem te bliskim kontaktom s inficiranom osobom. SARS-CoV-2 je zabilježen i u uzorcima stolice kod zaraženih pacijenata te neke studije smatraju feko-oralni prijenos kao mogući put zaraze na što upućuje i prisutnost glavnog receptora za SARS-CoV-2, angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2), u ljudskim crijevima, olakšavajući replikaciju i preživljavanje samog virusa [22]. Prosječna inkubacija SARS-CoV-2 virusa iznosi 6,5 dana [23].

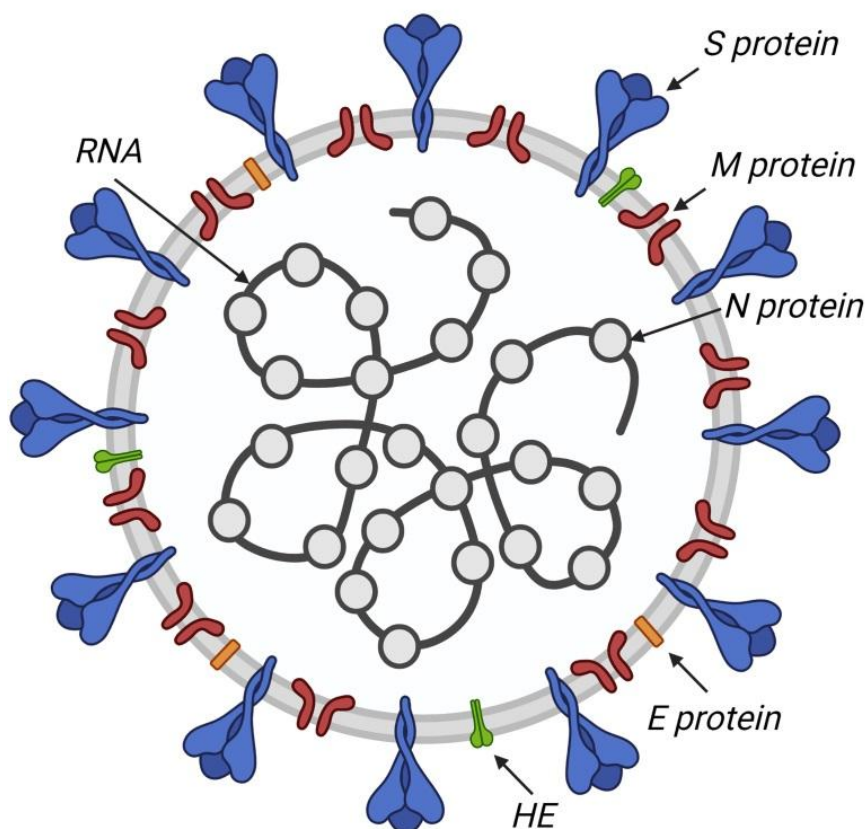
COVID-19 proširio se u više od 200 zemalja diljem svijeta s više od 776,8 milijuna potvrđenih slučajeva i više od 7 milijuna smrtnih slučajeva u 234 države od početka pandemije do studenog 2024. godine prema epidemiološkim podacima od strane WHO (engl. *World Health Organisation*) [24].

U Republici Hrvatskoj prvi slučaj COVID-19 je zabilježen 25. veljače 2020. godine, a teško je dati jednu najrecentniju točnu brojku za ukupan broj prijavljenih slučajeva jer Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) od 2023. godine više ne objavljuje redovito kumulativnu statistiku s ukupnim brojem, već tjednu statistiku i prema posljednjoj u 49. kalendarskom tjednu (tjedan od 1. do 7. prosinca 2025.) u sustav prijavljivanja zaraznih bolesti zaprimljeno je 257 prijava COVID-19, bez zabilježenih prijava smrtnih slučajeva u navedenom tjednu [25].

### **1.3. Genomska struktura i rekombinacija genoma SARS-CoV-2**

Koronavirusi su pozitivni jednolančani RNA virusi pozitivnog smisla koji imaju približno  $10^{-2}$  do  $10^{-5}$  nukleotidnih supstitucija po mjestu godišnje [26]. Slično drugim RNA virusima, pokazuju visoku učestalost mutacija zbog visokih stopa pogrešaka RNA polimeraze te je njihova jedinstvena značajka visoka učestalost događaja rekombinacije genoma tijekom evolucije loze [27]. Ne iznenađuje prisutnost nekoliko varijanti SARS-CoV-2, kao što su *alpha*, *beta*, *gamma* i *delta*, s mutacijama u S genu [28].

SARS-CoV-2 virus je veličine 29,9 kB te promjera oko 65 – 125 nm (Slika 1). Organizacija virusnog genoma SARS-CoV-2 tipična je za beta-CoV te su sekvence nukleotida identične u 79,5% sa SARS-CoV te u 50% s MERS-CoV [29,30]. Genetski sastav SARS-CoV-2 na 5' kraju sastoji se od 13–15 otvorenih okvira čitanja (engl. *open reading frame*, ORF) koji kodiraju 16 nestrukturiranih proteina koji sudjeluju u procesu replikacije virusa. Na 3' kraju nalazi se genski slijed za pet strukturnih proteina: šiljasti protein (engl. *Spike*, S), membranski protein (engl. *Membrane*, M), nukleokapsidni protein (engl. *Nucleocapsid*, N), protein ovojnice (engl. *Envelope*, E) i hemaglutinin esterazni protein (engl. *Hemagglutinin esteraza*, HE) [31].



**Slika 1.** Građa SARS-CoV-2 virusa (preuzeto i prilagođeno prema: Mingaleeva RN, Nigmatulina NA, Sharafetdinova LM i sur. *Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. Biochemistry (Mosc).* 2022;87(12):1662-1678.

Protein S koronavirusa igra ključnu ulogu u vezivanju za receptore na površini stanice domaćina za ulazak virusa i izazivanje nastanka neutralizirajućih protutijela koja doprinose zaštitnom imunitetu [2]. Monomer S proteina sastoji se od dvije podjedinice (S1 i S2). S1 podjedinica sadrži dvije domene i to N-terminalnu domenu (engl. *N-terminal domain*, NTD) i C-terminalnu domenu (engl. *C-terminal domain*, CTD) koja se veže za receptorsku domenu (engl. *Receptor binding domain*, RBD). Podjedinica S2 sadrži elemente za membransku fuziju, uključujući unutarnji membranski fuzijski peptid (engl. *fusion peptide*, FP), heptapeptid ponavljajuću sekvencu 1 i 2 (engl. *heptapeptide repeat sequence*, HR), transmembransku domenu (engl. *transmembrane domain*, TM) i domenu citoplazme. Životni ciklus SARS-CoV-2 počinje vezanjem RBD S1 podjedinice za stanicu domaćina uz pomoć ACE2 receptora na membrani stanice domaćina s visokim afinitetom vezivanja, što je suprotno od životinjskih koronavirusa, koji se vežu na humani ACE2 s nižim afinitetom [32,33].

Fuzija virusne membrane i membrane stanice domaćina rezultira otpuštanjem virusnog genoma. Nekoliko proteaza potpomažu ulasku virusa u stanicu, kao što su katepsin L, termolizin, plazmin i tripsin. Svi su ovi enzimi uglavnom topljivi i ne mogu se zadržati u blizini ACE2 receptora. Istraživanja su pokazala da glavna proteaza koja pomaže endocitozu virusa u stanice domaćina je transmembranska serinska proteaza tipa II (engl. *Transmembrane Serine Protease 2*, TMPRSS2) [34]. Nakon ulaska virusa u citoplazmu stanice domaćina, dolazi do replikacije, transkripcije i translacije virusnih strukturnih proteina koji se sastavljaju u virus. U citoplazmi domaćina enzim RNA-ovisna polimeraza koristi pozitivni lanac RNA kao kalup za sintezu komplementarnog novog genoma. Novosintetizirana RNA udružuje se s N-proteinom te zajedno formiraju nukleokapsid, a potom se u novu virusnu česticu ugrađuju ostali glikolizirani glavni strukturni proteini. U domaćinovom endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu, strukturni proteini i virusna RNA sazrijevaju u virione SARS-CoV-2. Okupljeni virioni putuju unutar vezikula prema staničnoj membrani domaćina te se oslobađaju egzocitozom [35].

Značajna razlika SARS-CoV-2 od ostalih životinjskih koronavirusa je prisutnost polibazičnog mjesta cijepanja (RRAR), koje omogućuje učinkovitije cijepanje furinom i drugim proteazama, čime se povećava infektivnost virusa i utječe na tropizam domaćina [36,37].

#### **1.4. Imunopatogeneza**

Glavni patofiziološki mehanizmi COVID-19 uključuju direktno virusno oštećenje endotela, poremećaj imunološkog sustava s povećanim upalnim odgovorom te hiperkoagulabilnost s posljedičnim trombotskim stanjem uz poremećenu aktivaciju ACE2 receptora [38].

Budući da je vrsta i veličina virusne ozljede tkiva u korelaciji s raspodjelom i sadržajem receptora u tijelu, visoka ekspresija ACE2 receptora (oko 83%) na alveolarnim stanicama tipa 2 (AT2) predisponira razvoj u akutnu plućnu ozljedu (engl. *acute lung injury*, ALI) i ARDS [39]. Dodatno, multiorgansko zatajenje u ovih pacijenata može biti pripisano širokoj rasprostranjenosti ACE2 receptora u ekstrapulmonalnim tkivima uključujući srce, bubrege, crijeva i endotel [40].

ARDS je histološki karakteriziran difuznim alveolarnim oštećenjem s povećanom vaskularnom propusnosti i nakupljanjem tekućine u alveolama, oštećenjem pneumocita uz stvaranje naslaga fibrina u alveolama, a kao posljedica prisutan je poremećaj izmjene plinova s razvojem hipoksemije [41].

U imunopatogenezi središnje mjesto ima aktivacija renin-angiotenzinskog sustava (engl. *renin-angiotensin system*, RAS). Veza SARS-CoV-2 s ACE2 receptorom onemogućava pretvorbu Ang II (engl. *angiotensin II*) u Ang 1-7 (engl. *angiotensin 1-7*) što dovodi do povećane aktivnosti Ang II. Povećana prisutnost Ang II posljedično aktivira upalni odgovor uz pojačano stvaranje proupalnih citokina među kojima je najvažniji tumor nekrotizirajući faktor alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) i interleukin 6 (IL-6) [41].

Brza replikacija SARS-CoV-2 potiče akutnu upalu i aktivira prirodni i stečeni imunološki odgovor. Brojne upalne stanice, poput neutrofila, makrofaga, a potom CD4+ limfocita, B limfocita, CD8+ limfocita T uz proupalne medijatore i citokine uključene su u imunološki odgovor. U teškom obliku COVID-19 dolazi do poremećaja u imunološkom odgovoru i razvoja citokinske oluje koja je karakterizirana proizvodnjom velikih količina citokina kao što su IL-2, IL-7, IL-10, potom čimbenika stimulacije kolonija granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, GCSF), monocitnog kemotaktičkog proteina-1 (engl. *monocyte chemotactic protein-1*, MCP 1), makrofagnog upalnog proteina-1A (engl. *macrophage inflammatory protein-1 alpha*, MIP 1 $\alpha$ ) i TNF- $\alpha$  [42].

SARS-CoV-2 ulaskom u stanicu dovodi do aktivacije brojnih signalnih puteva uključujući i transkripcijski čimbenik nuklearnog faktora- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor kappaB*, NF- $\kappa$ B) kao glavnog pokretača imunološkog odgovora na infekciju. U stanicama zaraženim SARS-CoV-2, aktivacija NF- $\kappa$ B dodatno stimulira pojačanu sintezu proupalnih citokina i kemokina, posebice IL-6. Daljnja pojačana migracija upalnih stanica uzrokuje dodatnu pojačavaju aktivaciju IL-6, a posljedično se razvija citokinska oluja [43].

## 1.5. Klinička slika COVID-19

Infekcija SARS-CoV-2 može biti asimptomatska [44], dok se klinička prezentacija COVID-19 proteže od groznice, mijalgije, suhog kašlja, prehlade i blage bolesti slične gripi do težih oblika bolesti s komplikacijama opasnim po život i mogućim smrtnim ishodom. Najčešći simptomi COVID-19 su povišena tjelesna temperatura, kašalj i dispneja [45-47].

SARS-CoV-2 ne utječe samo na respiratorni sustav, već također može utjecati na gastrointestinalni, neurološki i kardiovaskularni sustav te uzrokovati promjene na koži.

Gastrointestinalne manifestacije su dijareja, povraćanje i abdominalna bol [48]. Zabilježene neurološke manifestacije su glavobolja, promjene stanja svijesti, vrtoglavica i akutna cerebrovaskularna stanja [49]. Kardiovaskularni sustav može biti zahvaćen u vidu akutne ozljede miokarda i kronične ozljede kardiovaskularnog sustava [50]. Kožne promjene u pacijenata s COVID-19 uključuju stanja kao što su bolest slična Kawasakijskoj kod djece, eritematozni osipi i urtikarija [51].

Poremećaji osjeta, odnosno gubitak osjeta okusa i mirisa (anosmija i ageuzija/disgeuzija) zabilježeni su u ranijoj fazi bolesti [52-54]. Što se tiče ozljeda jetre kod COVID-19 kao razlozi se smatraju hepatotoksičnost povezana s lijekovima i imunološki posredovana oštećenja poput citokinske oluje [55]. Oftalmološki simptomi su rijetki, a uključuju bol u oku, crvenilo i konjuktivitis [56].

Specifičan sindrom koji se može razviti u djece naziva se multisistemski inflamatorni sindrom u djece (engl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) [57].

Prema Nacionalnim smjernicama za liječenje oboljelih od COVID-19 procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima dijeli se u pet skupina: asimptomatska infekcija, blagi oblik bolesti, srednje teški, teški i kritični oblik bolesti (detaljnije objašnjeno u metodama) [58].

Prema navedenim smjernicama čimbenici rizika za razvoj težeg oblika COVID-19, uključujući i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) koji najčešće nastaje između osmog i dvanaestog dana, su sljedeći: starija životna dob (>60 godina), komorbiditeti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, kronične bolesti jetre, maligna bolest), prirođena ili stečena imunodeficijencija, adipozitet i trudnoća.

Prediktorima nepovoljnog ishoda bolesti smatraju se  $\text{SaO}_2 < 93\%$  na sobnom zraku ( $< 90\%$  u slučaju kroničnih stanja koja prati hipoksemija), viši SOFA skor (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*), D-dimeri  $> 1 \mu\text{g/mL}$ , limfopenija, povišene koncentracije transaminaza, laktat-dehidrogenaze, CRP-a, IL-6 i feritina.

## 1.6. Dijagnostika COVID-19

### 1.6.1. Laboratorijska dijagnostika

Mnogi komercijalni kompleti za otkrivanje SARS-CoV-2 virusa, kojima je FDA (engl. *Food and Drug Administration*) odobrila uporabu mogu identificirati: a) specifične virusne genske regije pomoću tehnike amplifikacije nukleinskih kiselina koja se naziva lančana reakcija polimeraze uz pomoć enzima reverzne transkriptaze (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i izotermne amplifikacije nukleinskih kiselina, b) antitijela koja proizvodi imunološki sustav kao odgovor na virusnu infekciju [serološki imunoglobulin M (IgM) i imunoglobulin G (IgG) testovi], i c) testiranje antigena pomoću testova lateralnog protoka (brzi testovi na antigen).

Svi navedeni testovi moraju se u cijelosti raditi u određenim laboratorijima od strane obučenog osoblja, pod specificiranim eksperimentalnim uvjetima i uvjetima razine biološke sigurnosti [59].

Za dijagnozu trenutne infekcije koristi se antigensko testiranje, metodom imunoesej koje detektira prisutnost specifičnog virusnog antigena, najčešće nukleokapsidnog proteina (N).

Najšire korištena tehnologija za potvrdu SARS-CoV-2 nukleinske kiseline je RT-PCR, a uzorci za ovaj tip testiranja su obrisak sluznice nazofarinksa ili nosa. Pristup cijeloj strukturi genoma SARS-CoV-2 pomogao je u dizajnu specifičnih „primera“ i uveo najbolje dijagnostičke protokole [60,61]. U prvim objavljenim izvješćima o primjeni RT-PCR-a u dijagnozi COVID-19, ciljanje na šiljastu gensku regiju (S) SARS-COV-2 pokazalo je izuzetnu specifičnost i ograničenu osjetljivost [62]. Kasnije je osjetljivost ove tehnike uvelike poboljšana uporabom specifičnih sonda za druge gene specifične za viruse, uključujući RNA-ovisnu RNA polimerazu (RdRp) u ORF1ab regiji, nukleokapsidni protein (N) i protein ovojnice (E). Kako bi se izbjegla unakrsna reakcija s drugim ljudskim koronavirusima i spriječio potencijalni genetski „drift“ SARS-CoV-2, dva molekularna cilja trebaju biti uključena u ovaj test: jedan nespecifični cilj za otkrivanje drugih CoV-a i jedan specifični cilj za SARS-CoV-2. Usporedba rezultata dobivenih ciljanjem svih proučavanih gena pokazala je da je gen RdRp najprikladnija meta s najvećom osjetljivošću, a RdRp testovi potvrđeni su u približno 30 europskih laboratorija korištenjem tehnologije sintetičke nukleinske kiseline.

Općenito, kvantitativni RT-PCR (RT-qPCR) ima visoku specifičnost kao zlatni standard testa za konačnu dijagnozu COVID-19. Međutim, njegova osjetljivost može varirati na temelju količine virusa, tehnike ekstrakcije RNK, izvora uzorkovanja i stadija bolesti tijekom vremena uzorkovanja. Doista, lažno pozitivni rezultati RT-PCR povezani su s unakrsnom kontaminacijom uzoraka i pogreškama u rukovanju. Nasuprot tome, netočnosti tijekom bilo koje faze prikupljanja, skladištenja i obrade uzoraka mogu dovesti do lažno negativnih

rezultata čiji se postotak u literaturi kreće od 5% do 40% [63]. Drugi nedostaci RT-qPCR testova uključuju biološke sigurnosne opasnosti koje proizlaze iz održavanja i rada na uzorcima pacijenata, kao i dugotrajan i glomazan proces detekcije nukleinske kiseline [64]. Serološke pretrage koriste se za dijagnozu prethodne infekcije ili infekcije koja je trajala najmanje 3 do 4 tjedna. Prvenstveno se detektiraju IgM i IgG protutijela koja su nastala kao odgovor imunološkog sustava na infekciju. Uzorak za testiranje je serum ili plazma. COVID-19 potiče IgG antitijela protiv N proteina koja se mogu detektirati u serumu već četvrti dan od početka bolesti, a u većine bolesnika serokonverzija se odvija do četrnaestog dana bolesti. Negativna strana ovoga testa je to što je zabilježena križna reakcija s drugim koronavirusima [65].

### 1.6.2. Radiološka dijagnostika

Modaliteti procjene zahvaćenosti plućnog parenhima kod COVID-19 pneumonije su dijagnostika kompjuteriziranom tomografijom (CT) (engl. *Computed Tomography*, CT), konvencionalna rendgenska dijagnostika te u određenim kliničkim okolnostima ultrazvučna dijagnostika [66]. Kompjuterizirana tomografija superiornija je metoda u procjeni infiltrata plućnog parenhima u bolesnika oboljelih od COVID-19 pneumonije u odnosu na rendgenske snimke, s većom osjetljivošću i specifičnošću [67], dok je s druge strane prednost konvencionalne dijagnostike kraće vrijeme pregleda, ponavljanje pregleda u kraćim vremenskim intervalima uz manje doze zračenja, a i pogodna je za kritično bolesne pacijente koji se liječe na jedinicama intenzivne njege [68,69].

Visoka osjetljivost kompjuterizirane tomografije u dijagnosticiranju COVID-19 pneumonije dokazana je u mnogim dosadašnjim istraživanjima [70,71], među kojima ističemo istraživanje koje je pokazalo da u pacijenata s RT-PCR potvrđenim SARS-CoV-2 virusom, CT toraksa u 97% slučajeva može potvrditi da je riječ o COVID-19 pneumoniji [72]. Nadalje, u pacijenata s lažno negativnim rezultatima RT-PCR-a [73,74], osjetljivost CT pregleda za dijagnozu COVID-19 pneumonije je 98% [75].

Važnost radioloških slikovnih pretraga u dijagnostici pacijenata s COVID-19, između ostalog potvrđena je i preporukom Europskog radiološkog društva (engl. *European Society of Radiology*, ESR) te preporukom Europskog društva torakalne radiologije (engl. *European Society of Thoracic Imaging*, ESTI) da se u svih pacijenata s razvojem respiratornih simptoma u sklopu COVID-19 treba učiniti CT pregled toraksa [76]. Prema službenom protokolu za dijagnozu i liječenje (7. izdanje, 2020.godina) koji je objavila Nacionalna zdravstvena komisija Kine [77], CT pregled je od velike važnosti ne samo u dijagnosticiranju COVID-19, već u praćenju napredovanja bolesti i procjeni terapijske učinkovitosti.

Radiološke karakteristike promjena plućnog parenhima, neovisno radi li se o upalnom infiltratu ili nekoj drugoj patologiji, podrazumijevaju određene obrasce (uzorke) intrapulmonalnih promjena koji su opisani u Rječniku pojmova za torakalnu radiologiju [78].

Detektirane su i jasno definirane tipične radiološke karakteristike promjena plućnog parenhima u sklopu bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 te podrazumijevaju *ground-glass* opacifikacije (engl. *ground-glass opacity*, GGO) s ili bez konsolidacija, retikularni uzorak te *crazy-paving* uzorak. Obzirom na lokalizaciju, intrapulmonalni infiltrati su dominantno periferne, ili periferne i centralne distribucije, pretežno bilateralne lokalizacije uz većinom zahvaćene donje, bazalne dijelove pluća [79,80]. Među navedenim radiološkim uzorcima ističu se konsolidacije plućnog parenhima kao uzorak koji je učestaliji u pacijenata s težim oblikom kliničke slike [81].

Rezultati STOIC projekta (engl. *Study of Thoracic computed tomography In COVID-19*, STOIC) gdje je retrospektivno uključeno 10 735 COVID-19 pacijenata potvrđuju da je upravo opseg zahvaćenosti plućnog parenhima detektibilan CT pregledom najbolji prediktor u procjeni težine kliničke slike COVID-19. [82]. U analizi CT pregleda toraksa u pacijenata s COVID-19 koriste se određeni softveri i modeli strojnog učenja putem kojih se kvantificira udio plućnog parenhima koji je zahvaćen infiltratima [83-85]. Softverski se procjenjuje opseg zahvaćenosti plućnog parenhima, a zanemaruje se određivanje patološkog radiološkog uzorka (npr. GGO ili konsolidacija). Softveri zahtijevaju superviziju radiologa, a za sada se rutinski kod nas ne koriste.

U analizi CT pregleda toraksa u pacijenata s COVID-19 u širokoj su primjeni i CT bodovni sustavi kojima se semi-kvantitativno ili kvalitativno i semi-kvantitativno procjenjuje zahvaćenost plućnog parenhima. Rezultati provedenih istraživanja pokazali su da je izračun CT bodovnog sustava od značajne važnosti u procjeni težine kliničke slike i predviđanju ishoda bolesti COVID-19.

Pojedini CT bodovni sustavi su isključivo semi-kvantitativni (oni s rasponom bodova 0 do 20 [86,87], 0 do 24 [88,89], 0 do 25 [90-92], 0 do 40 [93] i 0 do 48 [94]) te se kod njihovog izračuna vizualno procjenjuje opseg zahvaćenosti plućnog parenhima s upalnim infiltratima, pri čemu se u pojedinom CT bodovnom sustavu većem opsegu zahvaćenosti dodjeljuje i veća brojana vrijednost. Razlike u maksimalnim brojčanim vrijednostima proizlaze iz različite anatomske podjele plućnih krila (na režnjeve, zone, segmente ili regije) te njima dodijeljenih bodova. Nedostatak semi-kvantitativnih CT bodovnih sustava je u tome što se boduje isključivo opseg zahvaćenosti, ne vodeći pritom računa o kojem se patološkom radiološkom uzorku radi. Dodatno, kompleksniji je izračun CT bodovnih sustava s maksimalnom vrijednošću od 40 i 48 bodova što zahtjeva dulje vrijeme potrebno za analizu pojedinog CT pregleda.

Drugi CT bodovni sustavi uz semi-kvantitativnu sadrže i kvalitativnu komponentnu (oni s rasponom bodova 0 do 35 [95], 0 do 72 [96] i 0 do 96 [97]), a kod njihovog izračuna se osim opsega zahvaćenosti plućnog parenhima s upalnim infiltratima, procjenjuje i prisutnost određenog radiološkog uzorka u parenhimu pluća. Konsolidacije i *ground-glass* opacifikacije najzastupljeniji su radiološki uzorci promjena u sklopu COVID-19 pneumonije, s time da su konsolidacije kao uzorak učestalije u bolesnika s težom kliničkom slikom [98]. Nedostatak bodovnog sustava s maksimalnom vrijednošću od 35 bodova je to što se ispituje sama prisutnost konsolidacija (2 boda ako su konsolidacije prisutne, a 0 bodova ako nisu), a ne udio konsolidacije, što je nedovoljno detaljno jer konsolidacija može zahvatiti manji dio parenhima pluća, primjerice subsegmentalni dio, a s druge strane može zahvatiti i cijeli plućni režanj. Nedostaci bodovnih sustava s maksimalnom vrijednošću od 72 i 96 bodova su njihov kompleksniji izračun (pojašnjeno u metodama) i time dulje vrijeme potrebno za analizu jednog CT pregleda.

Temeljem navedenog smatramo da je potrebno uvođenje novog CT bodovnog sustava koji bi sadržavao semi-kvantitativnu i kvalitativnu komponentu, koji bi se jednostavnije i brže izračunao od do sada postojećih i koji bi s većom osjetljivošću i specifičnošću mogao svrstati pacijenta u blagu ili tešku kliničku sliku.

U dosadašnjim istraživanjima formirani su prognostički modeli za procjenu težine kliničke slike COVID-19 koji se baziraju na kliničkim podacima i CT promjenama u sklopu COVID-19 pneumonije [99-101].

Pojedini CT bodovni sustavi su u dosadašnjim istraživanjima međusobno uspoređivani [102-105], no u niti jednom istraživanju nisu uspoređivani svi do sada korišteni bodovni sustavi.

Novouvedeni CT bodovni sustav i čimbenici (komorbiditeti, klinički simptomi i znakovi, laboratorijski parametri) za koje se utvrdi značajna prediktivna vrijednost u procjeni težine kliničke slike COVID-19 zajedno će formirati prognostički model koji bi u značajnoj mjeri doprinio kvalitetnijoj i bržoj procjeni COVID-19.

## **1.7. Liječenje COVID-19**

Za liječenje oboljelih od COVID-19 pneumonije u Hrvatskoj su inicijalno izdane Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a) za antivirusno i imunomodulacijsko liječenje oboljelih od COVID-19 te Smjernice Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a nazvane „Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19.“

Na temelju članka 52. Zakona o sustavu državne uprave (Narodne novine br. 66/19), ministar zdravstva je dana 29. travnja 2020. godine donio odluku (KLASA: 011-02/20-01/194, UR.

BROJ 534-02-2-2/1-20- 2) o osnivanju Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija. Povjerenstvo je osnovano zbog važnosti pravovremenog otkrivanja, dijagnosticiranja, zbrinjavanja i liječenja osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 i bolesnika s COVID-19, a u cilju uspješnog suzbijanja epidemije bolesti COVID-19 u Hrvatskoj. Dana 8. rujna 2020. godine povjerenstvo je usvojilo Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19, verzija 1, koje su upućene svim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj u kojima se liječe bolesnici oboljeli od COVID-19 infekcije, a nakon nekoliko izmjena i dopuna na sjednici Povjerenstva održanoj 17. listopada 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 8 [58].

U bolesnika s blagom kliničkom slikom pristupa se simptomatskom liječenju u vidu reguliranja učestalih simptoma poput kašlja i vrućice te održavanju prehrane i adekvatnoj hidrataciji, dok s druge strane bolesnici s teškom kliničkom slikom zahtijevaju hospitalizaciju.

Najčešća je klinička prezentacija infekcije SARS-CoV-2 upala pluća te je iz tog razloga nadomjesna terapija kisikom najzastupljeniji dio simptomatskog liječenja. Optimalna SpO<sub>2</sub> mjerena pulsnom oksimetrijom u odraslih s COVID-19 je od 92% do 96% [106].

Ukoliko je konvencionalna terapija kisikom nedostatna opcije za pružanje pojačane respiratorne potpore uključuju korištenje kisika kroz nosnu kanilu visokog protoka (engl. *high-flow nasal cannula*, HFNC), neinvazivnu ventilaciju (engl. *noninvasive ventilation*, NIV), intubaciju uz mehaničku ventilaciju ili ECMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) [107].

Uz simptomatske mjere, liječenje COVID-19 sastoji se i od antivirusnih lijekova, imunomodulatora, neutralizirajućih protutijela te stanične i genske terapije. Upotreba kortikosteroida u liječenju COVID-19 se pokazala korisnom jer protuupalni lijekovi povećavaju ekspresiju protuupalnih molekula poput aneksina-1, interleukina-10, sekretornog inhibitora proteaze leukocita, a smanjuju ekspresiju proupalnih citokina IL-6 i IL-2 [108,109]. Preporučeni antivirusni i imunomodulacijski lijekovi prema nacionalnim smjernicama za liječenje COVID-19 su: kombinacija nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), Remdesivir, kombinacija monoklonskih protutijela tixagevimab i cilgavimab (Evusheld), kortikosteroidi, antagonisti IL-6, Tocilizumab i Baricitinib (Olumiant).

U mjere prevencije infekcije SARS-CoV-2 ubrajaju se zaštitne maske za lice, redovita higijena i dezinfekcija svih površina s kojima se dolazi u kontakt te mjere socijalne distance [110]. Cijepljenje je glavna mjera prevencije i zaštite od teškog oblika bolesti [111].

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je usporediti do sada korištene CT bodovne sustave za procjenu težine kliničke slike COVID-19, uvesti novi CT bodovni sustav i odrediti njegovu prediktivnu vrijednost. Naša hipoteza je da će novouvedeni CT bodovni sustav biti bolji prognostički prediktor u procjeni težine kliničke slike COVID-19 od do sada poznatih.

Glavni cilj istraživanja je pronaći optimalni CT bodovni sustav.

Specifični ciljevi su:

- definirati komorbiditete, kliničke znakove, simptome i vrijednosti laboratorijskih parametara u COVID-19 pacijenata
- odrediti postoji li značajna razlika izraženosti komorbiditeta, kliničkih simptoma, znakova i vrijednosti laboratorijskih parametara obzirom na težinu kliničke slike
- odrediti povezanost pojavnosti radioloških uzoraka s navedenim čimbenicima
- odrediti povezanost vrijednosti CT bodovnih sustava s navedenim čimbenicima

Svrha istraživanja je formirati optimalni prognostički model koji će osim CT bodovnog sustava uključivati i 2 do 4 čimbenika za koje se utvrdi visoka prediktivna vrijednost u procjeni težine kliničke slike.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Ova studija je retrospektivna te je uključila 218 ispitanika koji su hospitalizirani u Kliničkom bolničkom centru Rijeka i Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, u razdoblju od ožujka 2020. do ožujka 2021. godine. U studiju su bili uključeni ispitanici kod kojih je RT-PCR-om potvrđen SARS-CoV-2 virus [112] te učinjen CT pregled toraksa. Iz studije su isključeni pacijenti s prijašnjom operacijom pluća, pacijenti kod kojih je provedena radioterapija pluća te oni s drugim kroničnim promjenama plućnog parenhima (ukupno njih 35). Konvencionalna rendgenska dijagnostika je modalitet izbora u intubiranih pacijenata i onih na mehaničkoj ventilaciji, stoga u njih nije učinjen CT toraksa i nisu uključeni u studiju.

Od ukupno 218 pacijenata njih 138 (63,3%) je muškog spola, a 80 (70,8%) je ženskog spola. Prosječna dob pacijenata je  $62 \pm 15$  godina.

#### 3.2. Ispitivane varijable

Iz elektroničkih medicinskih zapisa (dobivenih iz IBIS-a) zabilježeni su demografski podaci (dob, spol), vrijednosti krvnog tlaka, frekvencije disanja, srčane frekvencije i vrijednosti tjelesne temperature. Vrijednosti krvnog tlaka, srčanu frekvenciju i frekvenciju disanja grupirali smo prema prethodno definiranim smjernicama.

Vrijednosti krvnog tlaka stupnjevali smo prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju i Europskog društva za hipertenziju [113], pri čemu stadij 1 hipertenzije obuhvaća vrijednosti sistoličkog tlaka 140-159 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka 90-99 mmHg, stadij 2 hipertenzije obuhvaća vrijednosti sistoličkog tlaka 160-179 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka 100-109 mmHg te stadij 3 hipertenzije pri čemu vrijednosti sistoličkog tlaka iznose 180 i/ili vrijednosti dijastoličkog tlaka iznose 110 mmHg.

Frekvenciju disanja podijelili smo u četiri kategorije:  $\leq 20$ , 21-25, 26-30 i  $> 30$  u minuti [114]. Srčanu frekvenciju podijelili smo u tri kategorije:  $< 90$ , 90-109,  $\geq 110$  otkucaja u minuti [115].

Evaluirali smo prisustvo kliničkih simptoma (kašalj, mialgija, glavobolja, dispneja, dijareja, bol u prsima, mučnina, povraćanje, hiposmija/anosmija, disgeuzija). Ciljano smo analizirati prisustvo komorbiditeta koji su se pokazali kao čimbenici rizika za razvoj težeg oblika kliničke slike: kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, astma, kronična opstruktivna plućna bolest, tuberkuloza, maligna bolest, kronična bubrežna bolest [58].

Evidentirali smo vrijednosti laboratorijskih parametara (zasićenost krvi kisikom, parcijalni tlak kisika, vrijednosti C-reaktivnog proteina, D-dimera, laktat dehidrogenaze, broj eritrocita,

trombocita, leukocita, neutrofila, limfocita, eozinofila i vrijednost prokalcitonina) iz krvi uzorkovane na dan CT pregleda, a ukoliko laboratorijski nalazi nisu rađeni toga dana, tada su zabilježene vrijednosti laboratorijskih parametara iz krvi uzorkovane dan prije, ili dan nakon samog CT pregleda.

### **3.3. Podjela kliničke slike**

Prema Nacionalnim smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) [58] ispitanike smo podijelili u kategorije ovisno o težini kliničke slike (blagi oblik, srednje teški oblik, teški oblik i kritični oblik bolesti), kako je prikazano u tablici 1. Kategoriju “asimptomatska infekcija” nemamo iz razloga što se u pacijenata bez kliničkih simptoma nije radio CT pregled toraksa.

Zbog potreba istraživanja ispitanike smo svrstali u dvije skupine. Ispitanike s blagim i srednje teškim oblikom bolesti objedinili smo u skupinu blage kliničke slike, dok smo ispitanike s teškim i kritičnim oblikom bolesti objedinili u skupinu teške kliničke slike.

Dakle, skupina blage kliničke slike uključuje ispitanike sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji mogu imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj, bez znakova dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatak zraka), kao i ispitanike s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tekšku pneumoniju i bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $sO_2 >93\%$  na sobnom zraku).

Skupina teške kliničke slike uključuje ispitanike s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz prisustvo najmanje jednog od sljedećih znakova: frekvencija disanja  $>30$  udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $sO_2 \leq 93\%$  na sobnom zraku), kao i bolesnike s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, s/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti).

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima [**preuzeto:** Puljiz I, Perić Lj, Trošelj Vukić B i sur. *Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 8 od 5 od 17. listopada 2022.*]

<b>KLINIČKI OBLIK BOLESTI</b>	<b>DEFINICIJA</b>
<b>Asimptomatska infekcija</b>	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
<b>Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)</b>	Bolesnik sa simptomima nekomplirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
<b>Srednje teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom (sO <sub>2</sub> >93% na sobnom zraku). Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
<b>Teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom (sO <sub>2</sub> ≤ 93% na sobnom zraku). Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili sO <sub>2</sub> ≤ 90%, izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
<b>Kritični oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti)

### 3.4. Analiza CT pregleda

U svih ispitanika CT preglede toraksa analizirali smo na 128-slojnom CT uređaju, Siemens Somatom Definition AS (Siemens Medical Systems, Forchheim, Njemačka) i 64-slojnom CT uređaju, FCT Speedia HD (Fujifilm corporation, Tokio, Japan). Koristili smo presjeke debljine sloja 1 mm, na seriji sagitalnih, aksijalnih i koronalnih presjeka mekotkivnog (širina 350-450 HU; centar 20-40 HU) i plućnog prozora (širina 1200-1600 HU; centar -500 do -700), koristeći radnu stanicu proizvođača SyngoVia (Siemens Medical Solutions, Malvern PA) i radnu stanicu proizvođača Fujifilm Synapse 3D workstation (Fujifilm corporation 7-3, Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan). CT preglede analizirala su tri čitača, dva specijalista Kliničke radiologije i specijalizant Kliničke radiologije.

Detektirali smo prisutnost radioloških uzoraka u parenhimu pluća (*ground-glass* opacifikacije (GGO), konsolidacije, *crazy-paving* uzorak, zračni bronhogram, zadebljanje interlobularnih septa, bronhiektazije, nodusi, kavitacije), kao i prisutnost pleuralnih zadebljanja, pleuralnog i perikardijalnog izljeva, pneumotoraksa, pneumomedijastinuma i medijastinalne limfadenopatije. Dodatno, evaluirali smo koji je obrazac prevladavajući, odnosno dominantno zastupljen u podjedinici plućnog parenhima: GGO, kombinacija GGO i konsolidacija ili konsolidacije, a navedeno je prikazano na slici 2. Odredili smo vrijednosti osam poznatih CT bodovnih sustava nazvanih ovisno o pripadajućem rasponu bodova. Pet bodovnih sustava, s rasponom bodova 0-20 [86,87], 0-24 [88,89], 0-25 [90-92], 0-40 [93], 0-48 [94] su semi-kvantitativni bodovni sustavi gdje smo vizualno procjenili opseg zahvaćenosti plućnog parenhima, izraženo u postocima, vodeći pritom računa isključivo o opsegu zahvaćenosti plućnog parenhima, neovisno o radiološkom uzorku. Tri bodovna sustava, s rasponom bodova 0-35 [95], 0-72 [96] i 0-96 [97] izuzev semi-kvantitativne sadrže i kvalitativnu komponentnu, odnosno procjenjuje se prisutnost određenog radiološkog uzorka.

U nastavku pojašnjavamo izračun CT bodovnih sustava, a radi lakšeg razumijevanja kao kraticu za svaki bodovni sustav koristimo uz CT onu brojku koliko maksimalno može iznositi vrijednost tog bodovnog sustava.

CT 20 („*Total severity score*“) [86,87]

Dodjeljuju se bodovi od 0 do 4 (0, bez infiltrata; 1, 1-25%; 2, 26-50%; 3, 51-75%; 4, 76-100%) ovisno o postotku zahvaćenosti plućnog parenhima za svaki od 5 plućnih režnjeva, te je bodovni sustav s rasponom bodova od 0 do 20.

CT 24 („*Overall CT score*“) [88,89]

Dodjeljuju se bodovi od 0 do 4 (0, bez infiltrata; 1, 1-24%; 2, 25-49%; 3, 50-74%; 4, 75-100%) ovisno o postotku zahvaćenosti plućnog parenhima za svaku plućnu zonu. Desno i lijevo

plućno krilo dijele se na gornju (parenhim pluća iznad bifurkacije traheje), srednju (parenhim pluća između bifurkacije traheje i donje plućne vene) i donju (parenhim pluća ispod donje plućne vene) plućnu zonu. Ukupan broj plućnih zona je 6, stoga je bodovni sustav s rasponom bodova od 0 do 24.

#### CT 25 („*Chest CT score*“) [90-92]

Dodjeljuju se bodovi 0 do 5 (0, bez infiltrata; 1, <5%; 2, 5-25%; 3, 26-49%; 4, 50-75%; 5, >75%) ovisno o postotku zahvaćenosti plućnog parenhima za svaki od 5 plućnih režnjeva i formira se bodovni sustav s rasponom bodova od 0 do 25.

#### CT 35 („*Total CT score*“) [95]

Za svaki plućni režanj dodjeljuju se bodovi od 0 do 5 (istovjetno CT 25) ovisno o postotku zahvaćenosti plućnog parenhima s dodatkom jednog boda za prisutnost *crazy-paving* uzorka, te dodatkom dva boda za prisutnost konsolidacije (bilo s, ili bez prisutnosti *crazy-paving* uzorka). Dakle maksimalni broj bodova za svaki režanj je sedam, a bodovni sustav je s rasponom bodova od 0 do 35.

#### CT 40 („*Chest CT severity score*“) [93]

U ovom bodovnom sustavu 18 plućnih segmenata podijeljeno je u 20 regija pri čemu je apikoposteriorni segment gornjeg lijevog plućnog režnja podijeljen u apikalnu i posteriornu regiju, a anteromedio bazalni segment donjeg lijevog plućnog režnja podijeljen je u anteriornu i bazalnu regiju. Prilikom bodovanja dodjeljuju se bodovi od 0 do 2 (0, bez infiltrata; 1, <50%; 2, >50%) ovisno o postotku zahvaćenosti za svaku regiju, stoga je bodovni sustav u rasponu od 0 do 40.

#### CT 48 („*CT score*“) [94]

U ovom bodovnom sustavu svako plućno krilo je podijeljeno u tri plućne zone (istovjetno CT 24), s dodatnom podijelom svake plućne zone u dva područja: prednje i stražnje (označuju područje ispred i područje iza vertikalne linije koja prolazi kroz srednji dio dijafragme u sagitalnoj poziciji). Za svako područje (ukupno njih 12) dodjeljuju se bodovi od 0 do 4 (istovjetno CT 24), stoga je raspon CT sustava od 0 do 48 bodova.

#### CT 72 („*Radiologic Severity Index*“) [96]

U ovom bodovnom sustavu parenhim oba plućna krila također je podijeljen u tri zone (istovjetno CT 24). Kvalitativno se analiziraju promjene plućnog parenhima i ovisno koji je radiološki obrazac dominantno zastupljen dodjeljuju se bodovi od 1 do 3 (1, normalna

atenuacija parenhima; 2, GGO; 3, konsolidacija). Potom taj broj pomnožimo s faktorom koji se bazira na opsegu zahvaćenosti plućnog parenhima, što se boduje od 0 do 4 (istovjetno CT 24, CT 48). Dakle maksimalni broj bodova za svaku plućnu zonu iznosi 12, što formira bodovni sustav s rasponom bodova od 0 do 72.

#### CT 96 („3-level chest severity score“) [97]

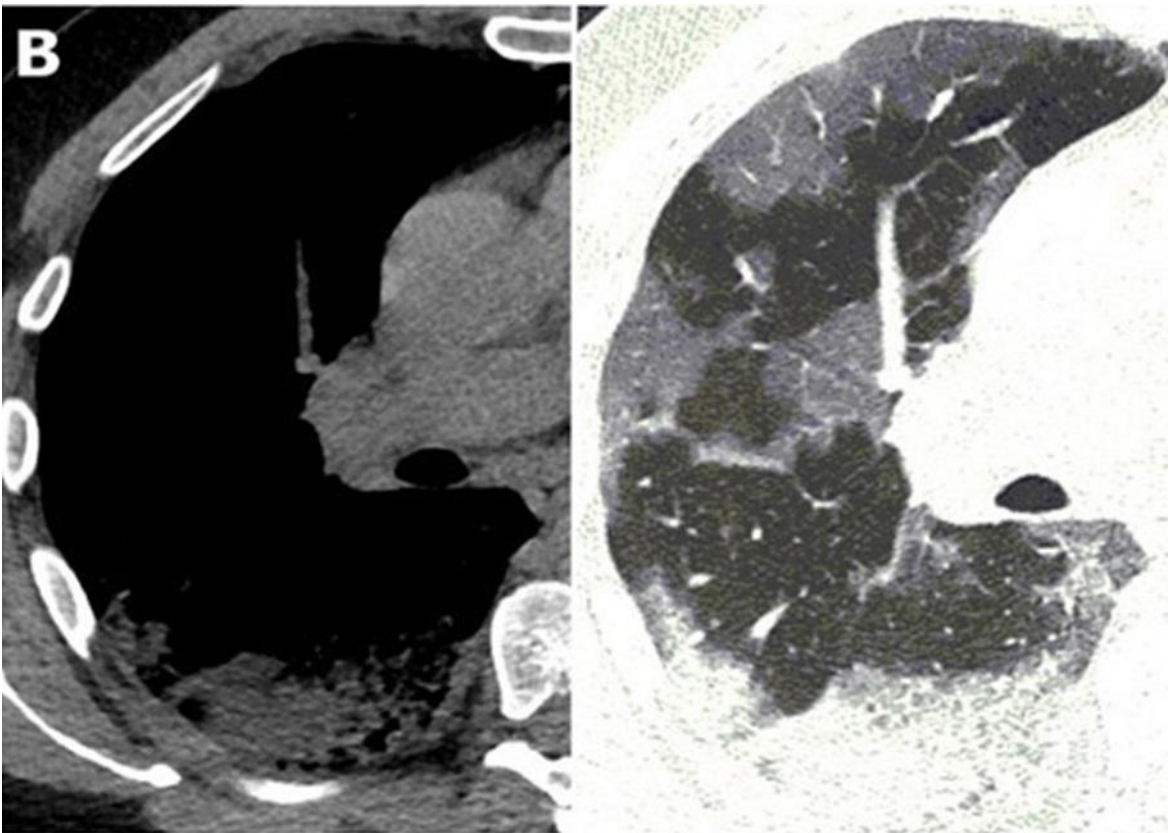
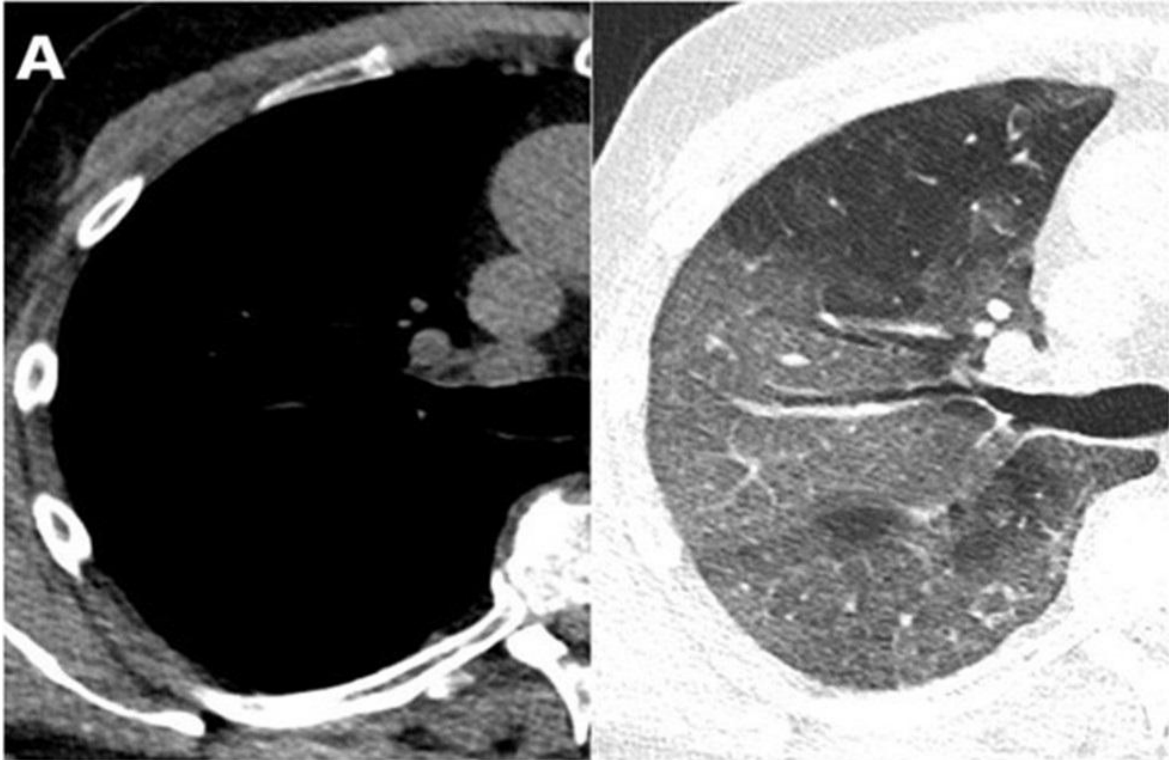
Ovaj bodovni sustav nalik je bodovnom sustavu CT 72, gdje je također svako plućno krilo podijeljeno u tri plućne zone, a opseg zahvaćenosti plućnog parenhima boduje se istom skalom od 0 do 4 bodova. Međutim, razlika je u kvalitativnoj procjeni, pri čemu se u ovom bodovnom sustavu svakoj plućnoj zoni dodjeluju bodovi od 1 do 4: 1, normalan parenhim pluća; 2, najmanje 75% *ground-glass* opacifikacija/*crazy-paving* uzorka; 3, kombinacija *ground-glass* opacifikacija/*crazy-paving* uzorka i konsolidacija pri čemu oboje zahvaća manje od 75% plućnog parenhima; 4, najmanje 75% konsolidacija. Potom pomnožimo taj broj s faktorom koji se bazira na opsegu zahvaćenosti plućnog parenhima (0-4) i dobijemo vrijednost za svaku plućnu zonu koja maksimalno može iznositi 16. Time se formira bodovni sustav s rasponom bodova od 0 do 96.

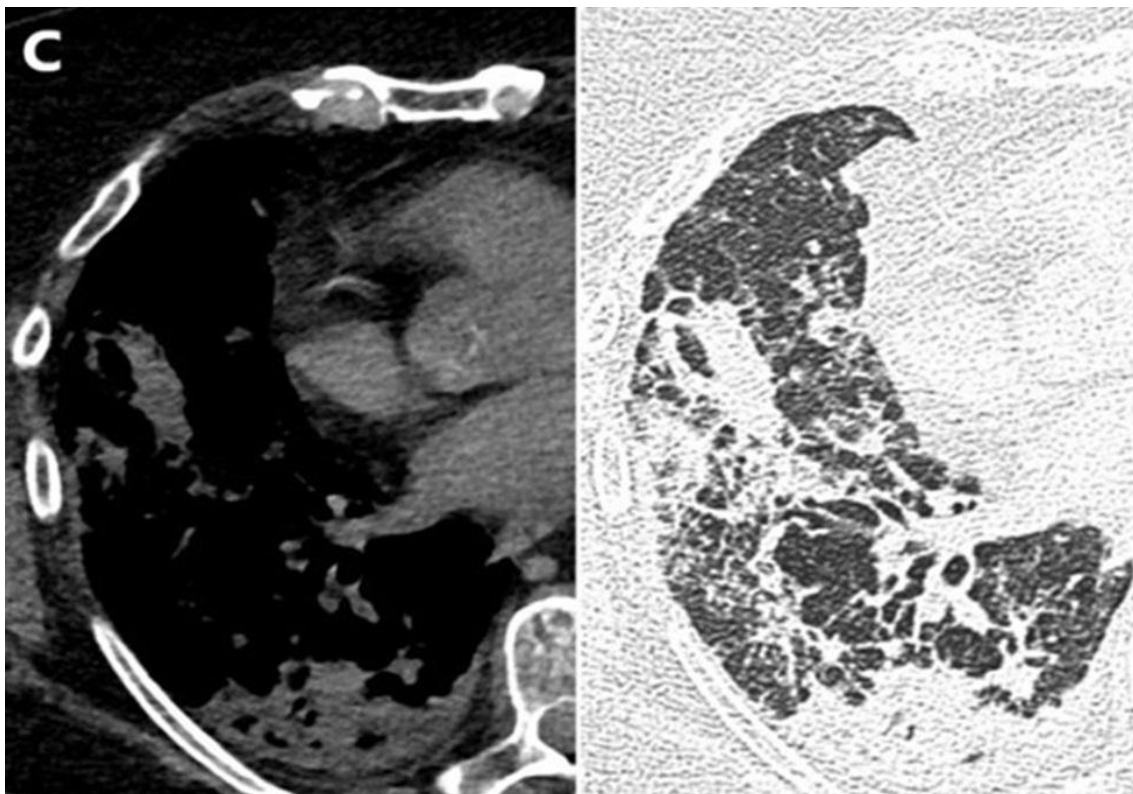
#### CT 30

U našem novouvedenom bodovnom sustavu dodjeljuju se bodovi 0 do 5 (0, bez infiltrata; 1, <5%; 2, 5-25%; 3, 26-49%; 4, 50-75%; 5, >75%) ovisno o postotku zahvaćenosti plućnog parenhima s GGO, konsolidacijama ili drugim opacifikacijama koje su povezane s virusnom pneumonijom uz jedan dodatni bod ako su konsolidacije dominantni radiološki uzorak u pojedinom plućnom režnju. Maksimalan broj bodova za svaki režanj je 6 i stoga novoformirani bodovni sustav je u rasponu 0-30 bodova.

Svi opisani bodovni sustavi temelje se na CT pregledu, međutim različito pristupaju procjeni i kvantifikaciji zahvaćenosti plućnog parenhima kod COVID-19 pneumonije u pokušaju povezivanja vrijednosti bodovnog sustava s težinom kliničke slike primjenom različitih stupnjevanja opsega zahvaćenost pluća dijeleći ih na režnjeve, zone ili regije uz različito dodavanje bodova za prisutnost radioloških uzoraka specifičnih za upalu pluća kod COVID-19 kao što su GGO ili konsolidacije.

Analizu CT pregleda toraksa neovisno su provela dva specijalista Kliničke radiologije i specijalizant Kliničke radiologije. Novouvedeni CT bodovni sustav sudjelovao je u formiranju prognostičkog modela za procjenu težine COVID-19 pneumonije koji uz CT bodovni sustav sadrži i čimbenike za koje se utvrdila visoka prediktivna vrijednost u procjeni težine kliničke slike.





**Slika 2.** Prikaz dominantno zastupljenog plućnog uzorka na rekonstrukcijama aksijalnih presjeka CT pregleda u tri različita pacijenta prikazano u medijastinalnom (lijevo) i plućnom prozoru (desno): (A) *ground-glass* opacifikacije (GGO), (B) kombinacija GGO i konsolidacija, (C) konsolidacije.

### 3.5. Statistička obrada podataka

Statistička obradba podataka je provedena uz pomoć statističkog programa *Statistica* 14.1.0. (StatSoft Inc., Tulsa, SAD) i *MedCalc* (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgium).

Odabir mjera centralne tendencije i mjera varijabilnosti za ispitivane varijable čije vrijednosti pripadaju u intervalnu ili omjernu mjernu ljestvicu (za kvantitativne podatke) utvrđen je s Kolmogorov-Smirinovljevim testom. Ukoliko je testom utvrđena normalna raspodjela (primjerice za dob i temperaturu) podaci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (SD), a kada nije utvrđena normalna raspodjela korišten je medijan i percentile (5<sup>ta</sup>-95<sup>ta</sup> percentila). Dodatno, u većini kontinuiranih varijabli za mjeru srednje vrijednosti rabili smo aritmetičku sredinu i za mjeru rasapa standardnu devijaciju iz razloga usporedivosti naših rezultata s podacima iz literature. Kategorijski (kvalitativni) podaci prikazani su frekvencijama i postotno. Podudarnost odnosno slaganje vrijednosti CT bodovnih sustava određenih od tri

opažaća određene su temeljem interklasnog koeficijenta korelacije ICC (engl. *Intraclass Correlation Coefficient*, ICC) [116]. U našem istraživanju koristili smo model *two-way random effects* i apsolutno slaganje. Vrijednosti ICC do 0,59 opisuje slabu podudarnost, između 0,60 i 0,74 dobru, između 0,75 i 1,00 izvrsnu.

Komparativne statističke analize između ispitivanih skupina, za podatke intervalne mjerne ljestvice (brojčane vrijednosti) učinjene su, također, temeljem normalnosti raspodjele. Za testiranje značajnosti razlika podataka koji slijede normalnu raspodjelu korištena je jednosmjerna analiza varijanci (*one-way ANOVA*). U analizi kvantitativnih podataka koji ne slijede normalnu raspodjelu korišten Mann-Whitney test. Za kategorijske podatke tj. podatke koji pripadaju u ordinalnu ili nominalnu mjernu ljestvicu značajnosti razlika utvrđene su  $\chi^2$  testom ili Fischer egzaktnim testom. Kada smo koristili chi kvadrat test, ukoliko je određena statistički značajna razlika radili smo *post-hoc* analizu s t-testom za razlike proporcija.

Međusobne povezanosti između ispitivanih čimbenika (CT bodovnih sustava i pojedinih laboratorijskih parametara i simptoma) određene su pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacije i pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije (između CT bodovnih sustava). Za utvrđivanje izglednosti da pacijent razvije tešku kliničku sliku korištena je logistička regresija (engl. *Odds Ratio*, OR, omjer izgleda).

Dijagnostička valjanost i prognostičke vrijednosti CT bodovnih sustava određene su pomoću ROC-analize (engl. *Receiver Operating Characteristic*, ROC). Rezultati ROC analize prezentirali su podatke o osjetljivosti i specifičnosti. Osjetljivost je vjerojatnost pozitivnog nalaza uz uvjet prisutnosti bolesti, a specifičnost je vjerojatnost negativnog nalaza uz uvjet odsutnosti bolesti. ROC-analiza u konačnici proizvodi ROC-krivulju iz koje je razvidna osjetljivost i specifičnost te je određena kriterijska vrijednost (engl. *cut-off* vrijednost) ispitivanih čimbenika. Kriterij je vrijednost nekog čimbenika (nalaza) koja s najvećom preciznošću odgovara najmanjem broju lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata.

U svim testovima rezultati su smatrani statistički značajnima na razini  $P < 0,05$ .

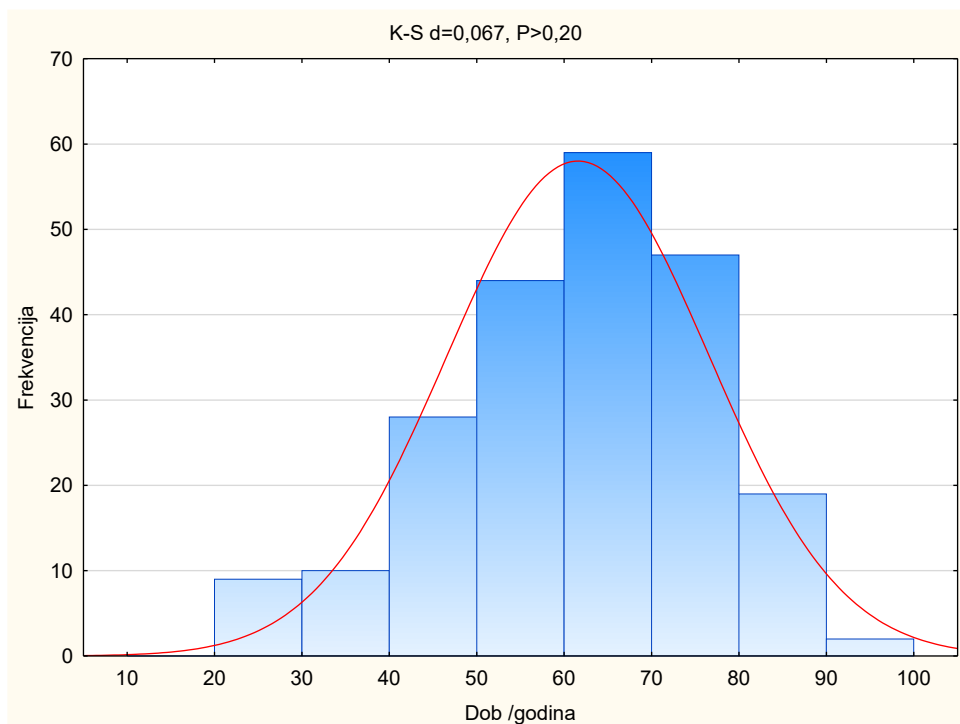
## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografske karakteristike ispitanika

Istraživanje je uključilo ukupno 218 ispitanika podijeljenih u dvije skupine ovisno o težini kliničke slike. Analiziranu populaciju hospitaliziranih ispitanika u blagoj kliničkoj slici činila su 105 (48,2%) ispitanika, a u teškoj kliničkoj slici 113 (51,8%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika njih 138 (63,3%) bili su muškog spola, a 80 (36,7%) ženskog spola. Unutar skupine blage kliničke slike podjednako su bili zastupljeni ispitanici oba spola ( $P=0,189$ ), dok su unutar skupine teške kliničke slike statistički značajno bili zastupljeniji muškarci u odnosu na žene (76 nasuprot 37,  $P=0,008$ ).

Normalnost raspodjele dobi ispitanika ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom te je dobivena normalna distribucija ( $P>0,20$ ), što je prikazano na Slici 3.



**Slika 3.** Grafički prikaz normalnosti raspodjele za dob ispitanika

Prosječna starost ispitanika bila je  $62 \pm 15$  godina. Ispitanici koji su pripadali skupini blage kliničke slike su značajno mlađe životne dobi u usporedbi s ispitanicima koji su pripadali skupini teške kliničke slike ( $55 \pm 15$  nasuprot  $68 \pm 12$ ;  $P < 0,001$ ). Unutar obje skupine žene su bile starije od muškaraca, no bez statističke značajnosti (oba  $P > 0,05$ ).

Demografske karakteristike ispitanika (dob i spol) prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika s obzirom na A) spol i B) dob

A)

Skupina	N	Muški spol	Ženski spol	Statistika P
		N (%)		
Blaga klinička slika	105	62 (59,1)	43 (40,9)	0,189
Teška klinička slika	113	76 (67,3)	37 (32,7)	0,008*
Svi	218	138 (63,3)	80 (36,7)	0,005*

\*označava statističku značajnost

B)

Skupina	Dob/ godine			Statistika P
	Svi	Muški spol	Ženski spol	
	$\bar{x} \pm SD$			
Blaga klinička slika	$55 \pm 15$	$54 \pm 14$	$56 \pm 15$	0,421
Teška klinička slika	$68 \pm 12$	$66 \pm 11$	$70 \pm 13$	0,093
	$P < 0,001^*$	$P < 0,001^*$	$P < 0,001^*$	
Svi	$62 \pm 15$	$61 \pm 14$	$63 \pm 16$	0,336

\*označava statističku značajnost

## 4.2. Analiza vrijednosti laboratorijskih parametara, kliničkih znakova i simptoma te komorbiditeta

### 4.2.1. Laboratorijski parametri i klinički znakovi

Vrijednosti laboratorijskih parametara analizirane su iz krvi uzorkovane na dan CT pregleda, a ukoliko laboratorijski nalazi nisu rađeni toga dana, tada su zabilježene vrijednosti laboratorijskih parametara iz krvi uzorkovane dan prije, ili dan nakon samog CT pregleda.

Za većinu ispitivanih laboratorijskih parametara nije utvrđena normalna distribucija.

Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za laboratorijske parametre, tjelesnu temperaturu i srčanu frekvenciju (puls) prikazani su u Tablici 3. Normalna raspodjela utvrđena je za eritrocite i tjelesnu temperaturu, dok za ostale varijable nije utvrđena normalna raspodjela.

**Tablica 3.** Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za ispitivane varijable

Varijabla	Kolmogorov-Smirnovljev test
CRP	P <0,01
Leukociti	P <0,01
Neutrofili	P <0,01
Limfociti	P <0,01
Eozinofili	P <0,01
Eritrociti	P >0,20
Trombociti	P <0,01
Prokalcitonin	P <0,01
pO <sub>2</sub>	P <0,05
LDH	P <0,05
D-dimer	P <0,010
Temperatura	P >0,20
Puls	P <0,01
sO <sub>2</sub>	P <0,01

(CRP, C-reaktivni protein; pO<sub>2</sub>, parcijalni tlak kisika; LDH, laktat dehidrogenaza; sO<sub>2</sub>, zasićenost krvi kisikom)

Srednje vrijednosti laboratorijskih parametara, tjelesne temperature i pulsa prikazane su aritmetičkom sredinom i pripadnom mjerom rasapa standardnom devijacijom (radi usporedivosti s rezultatima iz literature), te medijanom i mjerom rasapa rezultata (5<sup>ta</sup> - 95<sup>ta</sup>) percentila (iz razloga što za većinu varijabli nije utvrđena normalna distribucija). Navedeno je prikazano u Tablici 4.

**Tablica 4.** Vrijednosti laboratorijskih parametara, tjelesne temperature i srčane frekvencije (puls) u pacijenata s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19

Varijabla	Blaga klinička slika (N=105)		Teška klinička slika (N=113)		Statistika
	$\bar{x} \pm SD$	Medijan (5 <sup>ta</sup> -95 <sup>ta</sup> percentila)	$\bar{x} \pm SD$	Medijan (5 <sup>ta</sup> -95 <sup>ta</sup> percentila)	P
CRP (mg/L)	55,0 ± 52,3	35,0 (0,6-148,5)	110,2 ± 87,5	84,0 (7,8-273,1)	<0,001*
Leukociti (10 <sup>9</sup> /L)	6,51 ± 2,65	5,8 (3,5-13,0)	8,29 ± 4,76	7,2 (3,3-16,5)	0,001*
Neutrofili (10 <sup>9</sup> /L)	4,31 ± 2,32	3,7 (1,9-10,0)	6,66 ± 4,60	5,3 (2,0-15,8)	<0,001*
Limfociti (10 <sup>9</sup> /L)	1,45 ± 0,68	1,3 (0,6-2,70)	0,88 ± 0,44	0,85 (0,30-1,70)	<0,001*
Eozinofili (10 <sup>9</sup> /L)	0,10 ± 0,42	0,0 (0,0-0,50)	0,02 ± 0,42	0,0 (0,0-0,1)	0,079
Eritrociti (10 <sup>12</sup> /L)	4,65 ± 0,58	4,68 (3,61-5,38)	4,46 ± 0,69	4,47 (3,35-5,27)	0,165
Trombociti (10 <sup>9</sup> /L)	216,4 ± 77,6	188,0 (134,0-369,0)	238,7 ± 108,8	221,0 (109,0-474,0)	0,090
Prokalcitonin (µg/L)	0,28 ± 0,47	0,08 (0,04-2,02)	0,49 ± 1,88	0,14 (0,05-1,54)	0,504
pO <sub>2</sub> (kPa)	11,7 ± 2,3	10,5 (8,7-16,3)	8,4 ± 0,9	8,2 (5,3-9,2)	<0,001*
LDH (U/L)	251,4 ± 98,0	249,0 (113,0-438,0)	318,0 ± 124,8	283,5 (163,5-598,5)	<0,001*
D-dimer (mg/L)	2,0 ± 2,8	0,8 (0,2-8,5)	3,5 ± 7,3	1,8 (0,3-27,5)	0,099
Temperatura (°C)	37,4 ± 0,8	37,4 (36,4-38,6)	37,7 ± 0,9	37,6 (36,2-39,4)	0,039*
Puls (broj/min)	86 ± 15	84,0 (62,0-109,0)	94 ± 53	90,0 (62,0-115,0)	0,026*

sO <sub>2</sub> (%)	95,9 ± 1,8	96,0 (92,4-98,7)	90,9 ± 6,3	91,6 (78,7-97,0)	<0,001*
---------------------	------------	------------------	------------	------------------	---------

\*označava statističku značajnost

(CRP, C-reaktivni protein; pO<sub>2</sub>, parcijalni tlak kisika; LDH, laktat dehidrogenaza; sO<sub>2</sub>, zasićenost krvi kisikom)

Između ispitanika s blagom kliničkom slikom i ispitanika s teškom kliničkom slikom određena je statistički značajna razlika za varijable: CRP, leukociti, neutrofili, limfociti, parcijalni tlak kisika, LDH, temperatura, puls i zasićenje kisikom (svi P<0,05). Nije utvrđena statistički značajna razlika za vrijednosti eozinofila (P=0,079), eritrocita (P=0,165), trombocita (P=0,09), prokalcitonina (P=0,504) i D-dimera (P=0,099) između ispitanika koji su pripadali blagoj i teškoj kliničkoj slici.

U pacijenata s teškom kliničkom slikom značajno su veće vrijednosti CRP-a, leukocita, neutrofila, laktat dehidrogenaze, tjelesne temperature i pulsa. Značajno su niže vrijednosti limfocita, parcijalnog tlaka kisika (pO<sub>2</sub>) i zasićenosti krvi kisikom (sO<sub>2</sub>) u ispitanika unutar teške kliničke slike u odnosu na ispitanike unutar blage kliničke slike.

Izračunom omjera izgleda utvrdili smo koja je izglednost (vjerojatnost) da ispitanik ovisno o vrijednostima ispitivanih varijabli pripada u skupinu blage ili teške kliničke slike. U Tablici 5 prikazane su prediktivne vrijednosti za dob, ispitivane laboratorijske parametre i kliničke znakove. U obzir smo uzeli varijable čije se vrijednosti značajno razlikuju između ispitanika unutar blage i teške kliničke slike: dob, CRP, leukociti, neutrofili, limfociti, LDH, tjelesna temperatura, puls i zasićenost krvi kisikom.

**Tablica 5.** Prediktivna vrijednost dobi, srčane frekvencije (pulsa), tjelesne temperature i ispitivanih laboratorijskih čimbenika za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

Čimbenik	OR	95% CI	Statistika P
Dob	1,101	1,046 - 1,157	<0,001*
CRP	0,995	0,990 - 1,000	0,065
Leukociti	0,485	0,131 - 1,795	0,279
Neutrofili	3,067	0,741 - 12,688	0,121
Limfociti	0,634	0,094 - 4,272	0,640
LDH	1,000	0,995 - 1,005	0,819

Temperatura	1,570	0,868 - 2,839	0,135
Puls	0,999	0,989 - 1,009	0,917
pO <sub>2</sub>	0,886	0,640 – 1,225	0,463
sO <sub>2</sub>	0,454	0,333 - 0,620	<0,001*

\* označava statističku značajnost

(OR, *Odds Ratio*, omjer izgleda; CI, *Confidence Interval*, omjer izgleda; LDH, laktat dehidrogenaza; sO<sub>2</sub>, zasićenost krvi kisikom)

Na izglednost (vjerojatnost) da će ispitanik razviti tešku kliničku sliku COVID-19 značajno utječe dob ispitanika i zasićenje krvi kisikom (oba P<0,001).

#### 4.2.2. Komorbiditeti

Ciljano smo analizirati prisustvo komorbiditeta koji su se u dosadašnjim istraživanjima pokazali kao čimbenici rizika za razvoj težeg oblika kliničke slike, a njihova učestalost i distribucija unutar skupine ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom prikazana je u Tablici 6.

**Tablica 6.** Učestalost komorbiditeta u ispitanika s COVID-19

Komorbiditeti	Blaga klinička slika (N=105)	Teška klinička slika (N=113)	Statistika
	N (%)		P
Hipertenzija	47 (44,8)	75 (66,4)	0,001*
Dijabetes	16 (15,2)	24 (21,2)	0,252
Malignitet	13 (12,4)	14 (12,4)	0,999
KOPB	3 (2,8)	13 (11,5)	0,014*
Pušenje	5 (4,8)	5 (4,4)	0,888
Osteoporoza	2 (1,9)	4 (3,5)	0,468
Astma	11 (10,5)	5 (4,4)	0,086
KBB	1 (0,9)	5 (4,4)	0,145

\* označava statističku značajnost

(KOPB, kronična opstruktivna plućna bolest; KBB, kronična bubrežna bolest)

Od ispitivanih komorbiditeta u ispitanika unutar skupine teške kliničke slike statistički su značajno zastupljeniji hipertenzija (P=0,001) i KOPB (P=0,014). Dijabetes, maligna oboljenja, osteoporoza i kronična bubrežna bolest također su učestaliji unutar skupine teške kliničke

slike, no bez statistički značajne razlike (svi  $P > 0,05$ ). Astma je zastupljenija unutar skupine blage kliničke slike (10,5% vs. 4,4%,  $P = 0,086$ ), kao i pušenje (4,8% nasuprot 4,4%;  $P = 0,888$ ), bez statistički značajne razlike.

Nadalje, utvrdili smo koja je izglednost (vjerojatnost) da ispitanik ovisno o prisutnosti komorbiditeta pripada u skupinu blage ili teške kliničke slike, a navedeno je prikazano u Tablici 7.

**Tablica 7.** Prediktivna vrijednost komorbiditeta za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

Čimbenik	OR	95% CI	Statistika P
Hipertenzija	0,445	0,249 - 0,793	0,006*
Dijabetes	1,013	0,471 - 2,172	0,974
Malignitet	0,739	0,309 - 1,763	0,496
KOPB	0,223	0,058 - 0,853	0,028*
Pušenje	1,213	0,299 - 4,921	0,786
Osteoporoza	0,422	0,068 - 2,600	0,352
Astma	0,616	0,333 - 1,138	0,122

\*označava statističku značajnost

(OR, engl. *Odds Ratio*, omjer izgleda; CI, engl. *Confidence Interval*, omjer izgleda; KOPB, kronična opstruktivna plućna bolest)

Za ispitanike koji imaju hipertenziju i KOPB utvrđena je značajna vjerojatnost da će ispitanik pripadati u skupinu teške kliničke slike, dok za ostale komorbiditete nije utvrđena značajna vjerojatnost (ostali  $P > 0,05$ ).

### 4.2.3. Simptomi

Raspodjela učestalosti pojavljivanja simptoma, primjene mehaničke ventilacije te razvoja šoka i multiorganskog zatajenja (engl. *Multiple Organ Failure*, MOF) u ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom prikazana je u Tablici 8.

**Tablica 8.** Učestalost pojavljivanja simptoma, primjene mehaničke ventilacije, razvoja šoka i multiorganskog zatajenja u ispitanika s COVID-19

Simptom	Blaga klinička slika (N=105)	Teška klinička slika (N=113)	Statistika
	N (%)		P
Kašalj	83 (79,1)	94 (83,2)	0,435
Mijalgija	74 (70,5)	75 (66,4)	0,515
Dispneja	31 (29,5)	61 (54,0)	<0,001*
Bol u prsima	25 (23,8)	22 (19,5)	0,436
Dijareja	37 (35,2)	20 (17,7)	0,003*
Mučnina	28 (26,7)	13 (11,5)	0,004*
Glavobolja	39 (37,1)	31 (27,4)	0,125
Anosmija/hiposmija	30 (28,6)	11 (9,7)	<0,001*
Disgeuzija	29 (27,6)	15 (13,3)	0,008*
Mehanička ventilacija	0	17 (15)	<0,001*
Šok	0	10 (8,8)	<0,001*
MOF	0	14 (12,4)	<0,001*

\*označava statističku značajnost

(MOF, engl. *Multiple Organ Failure*, multiorgansko zatajenje)

Značajno učestaliji simptom u ispitanika unutar teške kliničke slike je dispneja ( $P < 0,001$ ), dok su značajno učestaliji simptomi u ispitanika unutar blage kliničke slike dijareja ( $P = 0,003$ ), mučnina ( $P = 0,004$ ), anosmija/hiposmija ( $P < 0,001$ ) i poremećaj osjeta okusa odnosno disgeuzija ( $P = 0,008$ ). Kašalj, mijalgija, bol u prsima i glavobolja podjednako su zastupljeni u ispitanika unutar blage i teške kliničke slike, bez statistički značajne razlike (svi  $P > 0,05$ ). Potreba za primjenom mehaničke ventilacije, razvoj šoka i multiorganskog zatajenja (MOF) opaženi su samo u ispitanika unutar teške kliničke slike.

### 4.3. Analiza CT pregleda

#### 4.3.1. Plućni uzorci

Detektirali smo učestalost pojedinih radioloških uzoraka u parenhimu pluća, kao i učestalost limfadenopatije, pleuralnog izljeva, pneumotoraksa i pneumomedijastinuma u ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19. Navedeno je prikazano u Tablici 9.

**Tablica 9.** Distribucija najčešćih plućnih uzoraka i sekundarnih CT nalaza u ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19

Plućni uzorak	Blaga klinička slika (N=105)	Teška klinička slika (N=113)	Statistika
	N (%)		P
GGO	89 (82,8)	98 (86,7)	0,422
GGO + konsolidacija	52 (49,5)	50 (44,2)	0,435
Konsolidacija	65 (61,9)	86 (76,1)	0,023*
Zračni bronhogram	47 (44,8)	67 (57,5)	0,061
Zadebljanje interlobularnih septa	60 (57,1)	78 (69,0)	0,068
<i>Crazy-paving</i> uzorak	48 (45,7)	66 (58,4)	0,060
Pleuralna zadebljanja	27 (25,7)	25 (22,1)	0,534
Nodusi	10 (9,5)	18 (15,9)	0,158
Limfadenopatija	26 (24,8)	34 (30,0)	0,390
Pleuralni izljev	16 (15,2)	29 (25,7)	0,055
Bronhiektazije	97 (92,4)	100 (88,5)	0,331
Pneumomedijastinum	2 (1,9)	3 (2,6)	0,738
Pneumotoraks	0	0	
Kavitacije	0	0	

\*označava statističku značajnost

(GGO, *ground-glass* opacifikacije)

Jedino su konsolidacije značajno zastupljeniji radiološki uzorak u ispitanika unutar teške kliničke slike (76,1% nasuprot 61,9%,  $P=0,023$ ). Pleuralna zadebljanja su zastupljenija u ispitanika unutar blage kliničke slike, no bez statistički značajne razlike ( $P=0,534$ ). Preostali

ispitivani radiološki uzorci i sekundarni CT nalazi zastupljeniji su u ispitanika unutar teške kliničke slike, također bez statistički značajne razlike (svi  $P > 0,05$ ).

Učinjena je logistička regresija za plućne uzorke (obrasce). Izračunom omjera izgleda utvrdili smo koja je izglednost (vjerojatnost) da ispitanik ovisno o prisutnosti radiološkog plućnog uzorka pripada u skupinu blage ili teške kliničke slike. U Tablici 10 prikazana je prediktivna vrijednost za radiološke uzorke, odnosno omjer izgleda da ispitanik kod kojeg su prisutni određeni uzorci razvije tešku kliničku sliku COVID-19.

**Tablica 10.** Prediktivna vrijednost plućnih uzoraka za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

Plućni uzorak	OR	95% CI	P
GGO	1,218	0,874 - 1,482	0,603
GGO + konsolidacija	1,404	1,062 - 1,864	0,034*
Konsolidacija	2,548	1,785 - 3,610	0,018*
Zračni bronhogram	1,351	0,6784 - 2,6922	0,238
Zadebljanje interlobularnih septa	0,580	0,2977 - 1,1330	0,313
<i>Crazy-paving</i> uzorak	1,871	0,960 - 3,647	0,251
Pleuralna zadebljanja	0,640	0,324 - 1,263	0,067

\*označava statističku značajnost

(GGO, *ground-glass* opacifikacije; OR, engl. *Odds Ratio*, omjer izgleda; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Na izglednost (vjerojatnost) da će ispitanik razviti tešku kliničku sliku COVID-19 značajno utječe prisutnost konsolidacija ( $P=0,018$ ) te istovremena prisutnost *ground-glass* opacifikacija (GGO) i konsolidacija ( $P=0,034$ ).

### 4.3.2. ICC slaganje

Razina podudarnosti (ICC, engl. *Intraclass Correlation Coefficient*) je statistička mjera koja iskazuje razinu podudarnosti odnosno stupnja slaganja između opažača, u našem slučaju čitača CT pregleda. U Tablici 11 prikazana je razina podudarnosti (ICC) između 3 opažača.

**Tablica 11.** Razina podudarnosti u određivanju vrijednosti CT bodovnih sustava

CT bodovni sustav	ICC (95% CI)		
	Opažrač 1/ Opažrač2	Opažrač 1/ Opažrač3	Opažrač 2/ Opažrač3
CT 20	0,993 (0,991 - 0,995)	0,997 (0,995 - 0,998)	0,993 (0,989 - 0,995)
CT 24	0,995 (0,992 - 0,996)	0,946 (0,888 - 0,989)	0,983 (0,976 - 0,988)
CT 25	0,993 (0,989 - 0,995)	0,980 (0,962 - 0,989)	0,997 (0,995 - 0,998)
CT 30	0,983 (0,976 - 0,988)	0,998 (0,997 - 0,998)	0,946 (0,888 - 0,989)
CT 35	0,994 (0,992 - 0,996)	0,994 (0,992 - 0,996)	0,995 (0,992 - 0,996)
CT 40	0,997 (0,995 - 0,998)	0,993 (0,991 - 0,995)	0,993 (0,989 - 0,995)
CT 48	0,946 (0,888 - 0,989)	0,995 (0,992 - 0,996)	0,983 (0,976 - 0,988)
CT 72	0,980 (0,962 - 0,989)	0,993 (0,989 - 0,995)	0,993 (0,989 - 0,995)
CT 96	0,998 (0,997 - 0,998)	0,983 (0,976 - 0,988)	0,997 (0,995 - 0,998)

(ICC, engl. *Intraclass Correlation Coefficient*, razina podudarnosti; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Razina podudarnosti između 3 opažrača bila je izvrsna za sve CT bodovne sustave i kretala se je u rasponu od 0,982 do 0,998.

### 4.3.3. ROC analiza CT bodovnih sustava

Rezultati ROC analize prezentiraju podatke o površini ispod ROC krivulje te osjetljivosti i specifičnosti. Površina ispod ROC krivulje govori je li pojedini CT bodovni sustav statistički značajan u procjeni težine kliničke slike, odnosno koji CT bodovni sustav odvaja blagu od teške kliničke slike. Kriterijska vrijednost (engl. *cut-off value*) je vrijednost koja s najvećom preciznošću odgovara najmanjem broju lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. Površine ispod ROC krivulje za CT bodovne sustave prikazane su u Tablici 12.

**Tablica 12.** ROC analiza i dijagnostička točnost ispitivanih CT bodovnih sustava

CT bodovni sustavi	AUC	Sp	95 % CI	P
CT 20	0,768	0,052	0,632 - 0,839	<0,001*
CT 24	0,764	0,053	0,618 - 0,830	<0,001*
CT 25	0,756	0,052	0,633 - 0,840	<0,001*
CT 30	0,805	0,052	0,639 - 0,826	<0,001*
CT 35	0,755	0,052	0,635 - 0,840	<0,001*
CT 40	0,781	0,053	0,615 - 0,826	<0,001*
CT 48	0,771	0,053	0,647 - 0,855	<0,001*
CT 72	0,772	0,052	0,637 - 0,842	<0,001*
CT 96	0,788	0,054	0,635 - 0,826	<0,001*

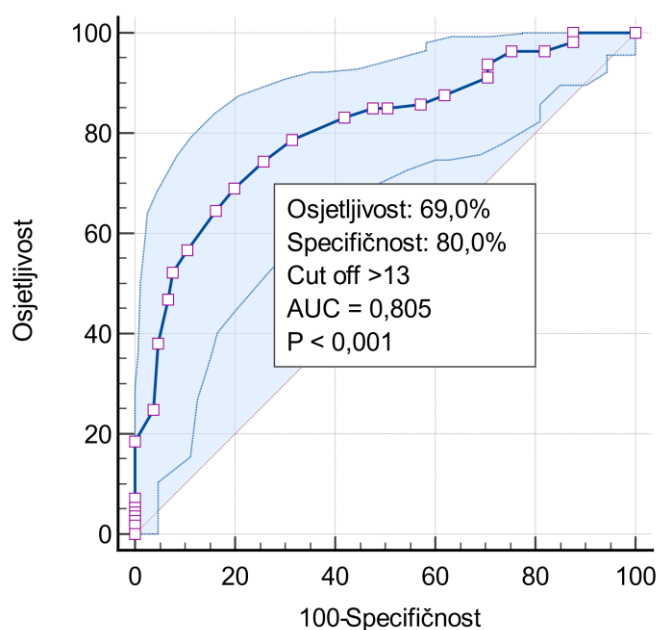
\*označava statističku značajnost

(AUC, engl. *Area Under the Curve*, površina ispod ROC krivulje; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti; Sp, standardna pogreška)

ROC analizom utvrđena je značajna prediktivna vrijednost za AUC vrijednosti svih CT bodovnih sustava s vrijednostima površine ispod krivulje između 0,75 i 0,81 (svi  $P < 0,001$ ).

Usporedbom AUC vrijednosti nije utvrđena statistički značajna razlika (svi  $P > 0,05$ ).

Na slikama 4-6 prikazane su ROC krivulje za CT bodovne sustave koji su imali najveće AUC vrijednosti, odnosno najveće vrijednosti površine ispod krivulje, a to su CT 30 (Slika 4), CT 72 (Slika 5) i CT 96 (Slika 6).



**Slika 4.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 30

(Puna linija s označenim kvadratićima dobivena je temeljem izmjerenih vrijednosti; kvadratići označavaju osjetljivost i specifičnost za pojedine vrijednosti CT bodovnog sustava; osjenčana plava površina opisuje 95%-tne granice pouzdanosti.)

Budući je površina ispod krivulje (AUC) za CT 30 statistički značajna ( $P < 0,001$ ) bodovni sustav predstavlja dobar dijagnostički alat za razlikovanje težine kliničke slike COVID-19, odnosno može sa statističkom značajnošću razlikovati blagu od teške kliničke slike ( $P < 0,001$ ).

ROC analizom utvrđeno je da će 80,5% ispitanika slučajno odabranih iz skupine teške kliničke slike imati veću vrijednost CT bodovnog sustava od slučajno odabranih ispitanika iz skupine blage kliničke slike. Budući je za AUC određen  $P < 0,001$  (statistički značajan) znači da se površina ispod krivulje (0,805) značajno razlikuje od 0,5 (vrijednost koja označava vjerojatnost od 50% da ispitanik pripada u skupine blage ili teške kliničke slike), odnosno CT 30 značajno razlikuje blagu od teške kliničke slike.

Osjetljivosti i specifičnosti određene za pojedinu bodovnu vrijednost CT 30 prikazane su u Tablici 13.

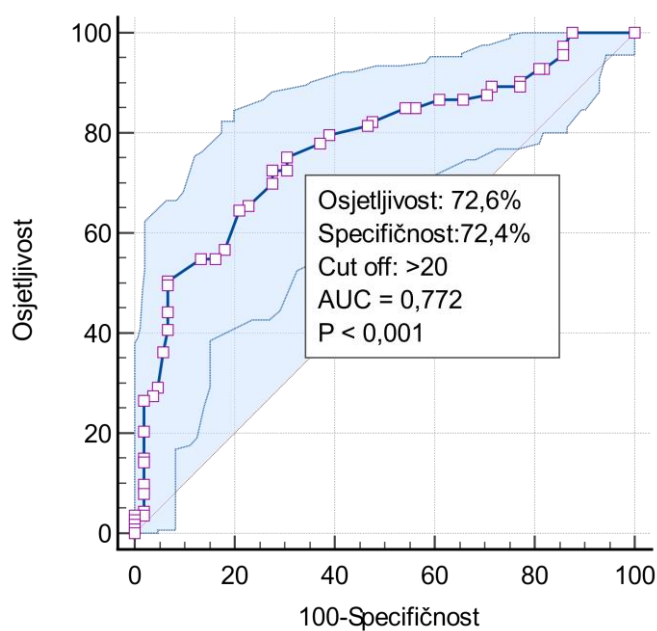
**Tablica 13.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 30 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

Vrijednosti CT bodovnog sustava	Osjetljivost %	95% CI	Specifičnost %	95% CI	+LR*	-LR*
>0	100	96,8 - 100,0	12,38	6,8 - 20,2	1,14	0
>1	98,23	93,8 - 99,8	12,38	6,8 - 20,2	1,12	0,14
>2	96,46	91,2 - 99,0	18,1	11,3 - 26,8	1,18	0,2
>3	96,46	91,2 - 99,0	24,76	16,9 - 34,1	1,28	0,14
>4	93,81	87,7 - 97,5	29,52	21,0 - 39,2	1,33	0,21
>5	91,15	84,3 - 95,7	29,52	21,0 - 39,2	1,29	0,3
>6	87,61	80,1 - 93,1	38,1	28,8 - 48,1	1,42	0,33
>7	85,84	78,0 - 91,7	42,86	33,2 - 52,9	1,5	0,33

>8	84,96	77,0 - 91,0	49,52	39,6 - 59,5	1,68	0,3
>9	84,96	77,0 - 91,0	52,38	42,4 - 62,2	1,78	0,29
>10	83,19	75,0 - 89,6	58,1	48,1 - 67,7	1,99	0,29
>11	78,76	70,1 - 85,9	68,57	58,8 - 77,3	2,51	0,31
>12	74,34	65,3 - 82,1	74,29	64,8 - 82,3	2,89	0,35
<b>&gt;13</b>	<b>69,03</b>	<b>59,6 - 77,4</b>	<b>80</b>	<b>71,1 - 87,2</b>	<b>3,45</b>	<b>0,39</b>
>14	64,6	55,0 - 73,4	83,81	75,3 - 90,3	3,99	0,42
>15	56,64	47,0 - 65,9	89,52	82,0 - 94,7	5,41	0,48
>16	52,21	42,6 - 61,7	92,38	85,5 - 96,7	6,85	0,52
>17	46,9	37,5 - 56,5	93,33	86,7 - 97,3	7,04	0,57
>18	38,05	29,1 - 47,7	95,24	89,2 - 98,4	7,99	0,65
>19	24,78	17,1 - 33,8	96,19	90,5 - 99,0	6,5	0,78
>20	18,58	11,9 - 27,0	100	96,5 - 100,0		0,81

(+LR- lažno pozitivni; -LR- lažno negativni; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Vrijednost CT 30 veća od 13 je vrijednost za koju je određen najmanji broj lažno pozitivnih (+LR) i lažno negativnih procjena težine kliničke slike (-LR), odnosno to je vrijednost bodovnog sustava koja s najvećom preciznošću (točnošću) određuje pripadnost ispitanika teškoj kliničkoj slici.



**Slika 5.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 72

(Puna linija s označenim kvadratićima dobivena je temeljem izmjerenih vrijednosti; kvadratići označavaju osjetljivost i specifičnost za pojedine vrijednosti CT bodovnog sustava; osjenčana plava površina opisuje 95%-tne granice pouzdanosti.)

Budući je površina ispod krivulje (AUC) za CT 72 statistički značajna ( $P < 0,001$ ) bodovni sustav predstavlja dobar dijagnostički alat za razlikovanje težine kliničke slike COVID-19, odnosno može sa statističkom značajnošću razlikovati blagu od teške kliničke slike ( $P < 0,001$ ).

ROC analizom utvrđeno je da će 77,2% ispitanika slučajno odabranih iz skupine teške kliničke slike imati veću vrijednost CT bodovnog sustava od slučajno odabranih ispitanika iz skupine blage kliničke slike. Budući je za AUC određen  $P < 0,001$  (statistički značajan) znači da se površina ispod krivulje (0,772) značajno razlikuje od 0,5 (vrijednost koja označava vjerojatnost od 50% da ispitanik pripada u skupine blage ili teške kliničke slike), odnosno CT 72 značajno razlikuje blagu od teške kliničke slike.

Osjetljivosti i specifičnosti određene za pojedinu bodovnu vrijednost CT 72 prikazane su u Tablici 14.

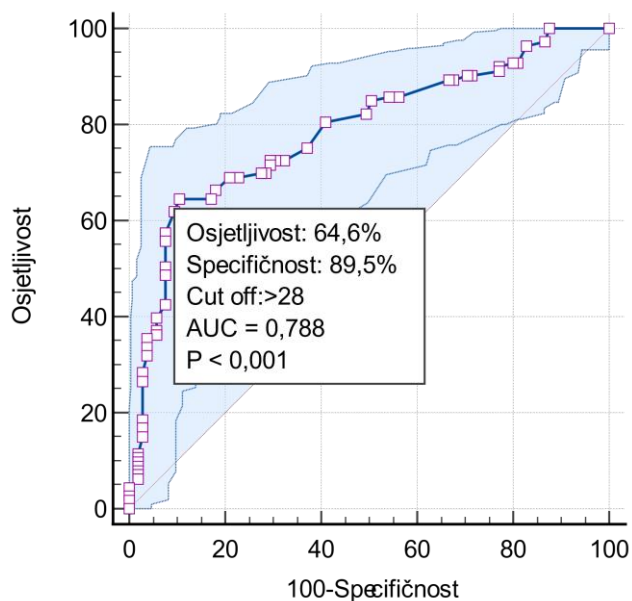
**Tablica 14.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 72 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

Vrijednosti CT bodovnog sustava	Osjetljivost %	95% CI	Specifičnost %	95% CI	+LR	-LR
>0	100	96,8 - 100,0	12,38	6,8 - 20,2	1,14	0
>2	97,35	92,4 - 99,4	14,29	8,2 - 22,5	1,14	0,19
>3	95,58	90,0 - 98,5	14,29	8,2 - 22,5	1,12	0,31
>4	92,92	86,5 - 96,9	18,1	11,3 - 26,8	1,13	0,39
>5	92,92	86,5 - 96,9	19,05	12,0 - 27,9	1,15	0,37
>6	90,27	83,2 - 95,0	22,86	15,2 - 32,1	1,17	0,43
>7	89,38	82,2 - 94,4	22,86	15,2 - 32,1	1,16	0,46

>8	89,38	82,2 - 94,4	28,57	20,2 - 38,2	1,25	0,37
>9	87,61	80,1 - 93,1	29,52	21,0 - 39,2	1,24	0,42
>10	86,73	79,1 - 92,4	34,29	25,3 - 44,2	1,32	0,39
>11	86,73	79,1 - 92,4	39,05	29,7 - 49,1	1,42	0,34
>12	84,96	77,0 - 91,0	43,81	34,1 - 53,8	1,51	0,34
>13	84,96	77,0 - 91,0	45,71	36,0 - 55,7	1,56	0,33
>14	82,3	74,0 - 88,8	52,38	42,4 - 62,2	1,73	0,34
>15	81,42	73,0 - 88,1	53,33	43,3 - 63,1	1,74	0,35
>16	79,65	71,0 - 86,6	60,95	50,9 - 70,3	2,04	0,33
>17	77,88	69,1 - 85,1	62,86	52,9 - 72,1	2,1	0,35
>18	75,22	66,2 - 82,9	69,52	59,8 - 78,1	2,47	0,36
>19	72,57	63,4 - 80,5	69,52	59,8 - 78,1	2,38	0,39
<b>&gt;20</b>	<b>72,57</b>	<b>63,4 - 80,5</b>	<b>72,38</b>	<b>62,8 - 80,7</b>	<b>2,63</b>	<b>0,38</b>
>22	69,91	60,6 - 78,2	72,38	62,8 - 80,7	2,53	0,42
>24	65,49	56,0 - 74,2	77,14	67,9 - 84,8	2,87	0,45
>25	64,6	55,0 - 73,4	79,05	70,0 - 86,4	3,08	0,45
>26	56,64	47,0 - 65,9	81,9	73,2 - 88,7	3,13	0,53
>27	54,87	45,2 - 64,2	83,81	75,3 - 90,3	3,39	0,54
>29	54,87	45,2 - 64,2	86,67	78,6 - 92,5	4,12	0,52
>30	50,44	40,9 - 60,0	93,33	86,7 - 97,3	7,57	0,53
>33	40,71	31,6 - 50,4	93,33	86,7 - 97,3	6,11	0,64
>34	36,28	27,4 - 45,9	94,29	88,0 - 97,9	6,35	0,68
>36	29,2	21,0 - 38,5	95,24	89,2 - 98,4	6,13	0,74
>38	27,43	19,5 - 36,6	96,19	90,5 - 99,0	7,2	0,75
>39	26,55	18,7 - 35,7	98,1	93,3 - 99,8	13,94	0,75
>52	3,54	1,0 - 8,8	98,1	93,3 - 99,8	1,86	0,98
>57	3,54	1,0 - 8,8	100	96,5 - 100,0		0,96

(+LR- lažno pozitivni; -LR- lažno negativni; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Vrijednost CT 72 veća od 20 je vrijednost za koju je određen najmanji broj lažno pozitivnih (+LR) i lažno negativnih procjena težine kliničke slike (-LR), odnosno to je vrijednost bodovnog sustava koja s najvećom preciznošću (točnošću) određuje pripadnost ispitanika teškoj kliničkoj slici.



**Slika 6.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 96

(Puna linija s označenim kvadratićima dobivena je temeljem izmjerenih vrijednosti; kvadratići označavaju osjetljivost i specifičnost za pojedine vrijednosti CT bodovnog sustava; osjenčana plava površina opisuje 95%-tne granice pouzdanosti.)

Budući je površina ispod krivulje (AUC) za CT 96 statistički značajna ( $P < 0,001$ ) bodovni sustav predstavlja dobar dijagnostički alat za razlikovanje težine kliničke slike COVID-19, odnosno može se statističkom značajnošću razlikovati blagu od teške kliničke slike ( $P < 0,001$ ).

ROC analizom utvrđeno je da će 78,8% ispitanika slučajno odabranih iz skupine teške kliničke slike imati veću vrijednost CT bodovnog sustava od slučajno odabranih ispitanika iz skupine blage kliničke slike. Budući je za AUC određen  $P < 0,001$  (statistički značajan) znači da se površina ispod krivulje (0,788) značajno razlikuje od 0,5 (vrijednost koja označava vjerojatnost od 50% da ispitanik pripada u skupine blage ili teške kliničke slike), odnosno CT 96 značajno razlikuje blagu od teške kliničke slike.

Osjetljivosti i specifičnosti određene za pojedinu bodovnu vrijednost CT 96 prikazane su u Tablici 15.

**Tablica 15.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 96 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

Vrijednosti CT bodovnog sustava	Osjetljivost %	95% CI	Specifičnost %	95% CI	+LR	-LR
>0	100	96,8 - 100,0	12,38	6,8 - 20,2	1,14	0
>2	97,35	92,4 - 99,4	13,33	7,5 - 21,4	1,12	0,2
>3	96,46	91,2 - 99,0	17,14	10,5 - 25,7	1,16	0,21
>4	92,92	86,5 - 96,9	19,05	12,0 - 27,9	1,15	0,37
>5	92,92	86,5 - 96,9	20	12,8 - 28,9	1,16	0,35
>6	92,04	85,4 - 96,3	22,86	15,2 - 32,1	1,19	0,35
>7	91,15	84,3 - 95,7	22,86	15,2 - 32,1	1,18	0,39
>8	90,27	83,2 - 95,0	28,57	20,2 - 38,2	1,26	0,34
>9	90,27	83,2 - 95,0	29,52	21,0 - 39,2	1,28	0,33
>10	89,38	82,2 - 94,4	32,38	23,6 - 42,2	1,32	0,33
>11	89,38	82,2 - 94,4	33,33	24,4 - 43,2	1,34	0,32
>12	85,84	78,0 - 91,7	43,81	34,1 - 53,8	1,53	0,32
>13	85,84	78,0 - 91,7	45,71	36,0 - 55,7	1,58	0,31
>14	84,96	77,0 - 91,0	49,52	39,6 - 59,5	1,68	0,3
>15	82,3	74,0 - 88,8	50,48	40,5 - 60,4	1,66	0,35
>16	80,53	72,0 - 87,4	59,05	49,0 - 68,5	1,97	0,33
>17	75,22	66,2 - 82,9	62,86	52,9 - 72,1	2,03	0,39
>18	72,57	63,4 - 80,5	67,62	57,8 - 76,4	2,24	0,41
>20	72,57	63,4 - 80,5	70,48	60,8 - 79,0	2,46	0,39
>21	71,68	62,4 - 79,8	70,48	60,8 - 79,0	2,43	0,4
>22	69,91	60,6 - 78,2	71,43	61,8 - 79,8	2,45	0,42
>23	69,91	60,6 - 78,2	72,38	62,8 - 80,7	2,53	0,42
>24	69,03	59,6 - 77,4	77,14	67,9 - 84,8	3,02	0,4
>25	69,03	59,6 - 77,4	79,05	70,0 - 86,4	3,29	0,39
>26	66,37	56,9 - 75,0	81,9	73,2 - 88,7	3,67	0,41
>27	64,6	55,0 - 73,4	82,86	74,3 - 89,5	3,77	0,43
<b>&gt;28</b>	<b>64,6</b>	<b>55,0 - 73,4</b>	<b>89,52</b>	<b>82,0 - 94,7</b>	<b>6,17</b>	<b>0,4</b>
>29	61,95	52,3 - 70,9	90,48	83,2 - 95,3	6,5	0,42
>30	57,52	47,9 - 66,8	92,38	85,5 - 96,7	7,55	0,46
>34	42,48	33,2 - 52,1	92,38	85,5 - 96,7	5,58	0,62

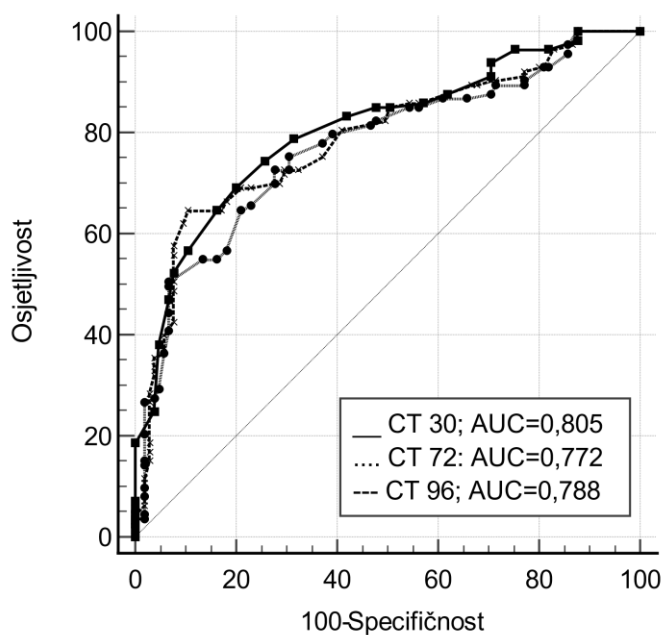
>36	39,82	30,7 - 49,5	94,29	88,0 - 97,9	6,97	0,64
>38	36,28	27,4 - 45,9	94,29	88,0 - 97,9	6,35	0,68
>39	35,4	26,6 - 45,0	96,19	90,5 - 99,0	9,29	0,67
>41	31,86	23,4 - 41,3	96,19	90,5 - 99,0	8,36	0,71
>42	28,32	20,2 - 37,6	97,14	91,9 - 99,4	9,91	0,74
>46	15,04	9,0 - 23,0	97,14	91,9 - 99,4	5,27	0,87
>48	11,5	6,3 - 18,9	98,1	93,3 - 99,8	6,04	0,9
>60	6,19	2,5 - 12,3	98,1	93,3 - 99,8	3,25	0,96
>62	4,42	1,5 - 10,0	100	96,5 - 100,0		0,96

(+LR- lažno pozitivni; -LR- lažno negativni; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Vrijednost CT 96 veća od 28 je vrijednost za koju je određen najmanji broj lažno pozitivnih (+LR) i lažno negativnih procjena težine kliničke slike (-LR), odnosno to je vrijednost bodovnog sustava koja s najvećom preciznošću (točnošću) određuje pripadnost ispitanika teškoj kliničkoj slici.

#### 4.3.3.1. Usporedba ROC krivulja

Usporedba ROC krivulja za bodovne sustave CT 30, CT 72 i CT 96 prikazana je na Slici 7.



**Slika 7.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 30, CT 72 i CT 96  
Razlike između površina ispod krivulje (AUC) i statistička značajnost tih razlika za bodovne sustave CT 30, CT 72 i CT 96 je prikazana u Tablici 15.

**Tablica 16.** Usporedba površina ispod krivulje (AUC) određena za bodovne sustave CT 30, CT 72 i CT 96

<b>CT 30 ~ CT 72</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,033
Sp	0,017
95% CI	0,000 - 0,066
P	0,058
<b>CT 30 ~ CT 96</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,018
Sp	0,017
95% CI	-0,016 - 0,052
P	0,308
<b>CT 72 ~ CT 96</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,016
Sp	0,011
95% CI	-0,005 - 0,036
P	0,152

(CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti; AUC, engl. *Area Under the Curve*, površina ispod ROC krivulje; Sp, standardna pogreška)

Usporedbom površina ispod krivulje (AUC) nije utvrđena statistički značajna razlika za niti jedan uspoređivani par (svi  $P > 0,05$ ).

#### 4.3.4. Povezanost

##### 4.3.4.1. Povezanost između ispitivanih CT bodovnih sustava

Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za CT bodovne sustave prikazani su u Tablici 16. Normalna raspodjela utvrđena je za sve CT bodovne sustave osim za CT 35 i CT 96.

**Tablica 17.** Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za ispitivane bodovne sustave

CT bodovni sustav	Kolmogorov-Smirinovljev test
CT 20	P > 0,20
CT 24	P > 0,20
CT 25	P > 0,20
CT 30	P > 0,20
CT 35	P < 0,05*
CT 40	P > 0,20
CT 48	P > 0,20
CT 72	P > 0,20
CT 96	P < 0,01*

Povezanost između ispitivanih CT bodovnih sustava je pozitivna i statistički značajna (svi  $P < 0,001$ ). Navedeno je prikazana u Tablici 17.

**Tablica 18.** Pearsonov koeficijent korelacije između pojedinih CT bodovnih sustava u ispitanika s A) blagom kliničkom slikom, B) teškom kliničkom slikom COVID-19

A)

	CT 20	CT 24	CT 25	CT 30	CT 35	CT 40	CT 48	CT 72
CT 24	0,978							
CT 25	0,970	0,962						
CT 30	0,967	0,9604	0,998					
CT 35	0,934	0,934	0,971	0,970				
CT 40	0,949	0,9502	0,9504	0,9447	0,9199			
CT 48	0,942	0,955	0,939	0,934	0,899	0,947		
CT 72	0,925	0,958	0,912	0,909	0,922	0,912	0,922	
CT 96	0,926	0,956	0,902	0,900	0,907	0,898	0,920	0,982

B)

	CT 20	CT 24	CT 25	CT 30	CT 35	CT 40	CT 48	CT 72
CT 24	0,947							
CT 25	0,963	0,921						
CT 30	0,929	0,878	0,948					
CT 35	0,935	0,876	0,966	0,929				
CT 40	0,906	0,860	0,892	0,867	0,866			
CT 48	0,933	0,901	0,919	0,877	0,904	0,875		
CT 72	0,871	0,897	0,833	0,839	0,865	0,771	0,829	
CT 96	0,842	0,885	0,808	0,804	0,831	0,748	0,802	0,937

#### 4.3.4.2. Povezanost između CT bodovnih sustava i laboratorijskih parametara

Povezanost CT bodovnih koji imaju najveće vrijednosti površina ispod ROC krivulje (CT 30, CT 72 i CT 96) s laboratorijskim parametrima (za koje su utvrđene značajne razlike između skupina) u ovisnosti težine kliničke slike COVID-19 prikazana je u Tablici 18.

**Tablica 19.** Spearmanov koeficijent korelacije određen između CT 30, CT 72, CT 96 i laboratorijskih parametara u ispitanika s A) blagom kliničkom slikom, B) teškom kliničkom slikom COVID-19

A)

	CRP	Leukociti	Neutrofili	Limfociti	pO <sub>2</sub>	LDH	Temperatura	Puls	sO <sub>2</sub>
CT 30	0,431*	0,142	0,224*	-0,290*	-0,581*	0,638*	0,196*	0,075	-0,499*
CT 72	0,432*	0,167	0,236*	-0,206*	-0,543*	0,635*	0,231*	0,034	-0,488*
CT 96	0,419*	0,195	0,267*	-0,190	-0,572*	0,650*	0,212*	0,007	-0,475*

B)

	CRP	Leukociti	Neutrofili	Limfociti	pO <sub>2</sub>	LDH	Temperatura	Puls	sO <sub>2</sub>
CT 30	0,448*	0,188	0,216*	-0,288*	-0,258	0,556*	0,172	0,072	-0,278*
CT 72	0,468*	0,166	0,177	-0,268*	-0,280	0,521*	0,051	0,078	-0,309*
CT 96	0,420*	0,218*	0,195	-0,177	-0,262	0,458*	0,026	-0,014	-0,291*

\*označava statistički značajnu povezanost

(CRP, C-reaktivni protein; pO<sub>2</sub>, parcijalni tlak kisika; LDH, laktat dehidrogenaza; sO<sub>2</sub>, zasićenost krvi kisikom)

#### 4.3.5. Prognostički model

Kako bismo oblikovali optimalni prediktivni, dijagnostički model za procjenu težine kliničke slike oboljelih od COVID-19 pokušali smo odrediti formulu. Prvotno smo napravili ROC analizu za sve čimbenike rizika čije se vrijednosti značajno razlikuju ovisno kojoj skupini ispitanici pripadaju obzirom na težinu kliničke slike COVID-19 (Tablica 19).

**Tablica 20.** ROC analiza čimbenika za koje su utvrđene značajne razlike vrijednosti obzirom na težinu kliničke slike COVID-19

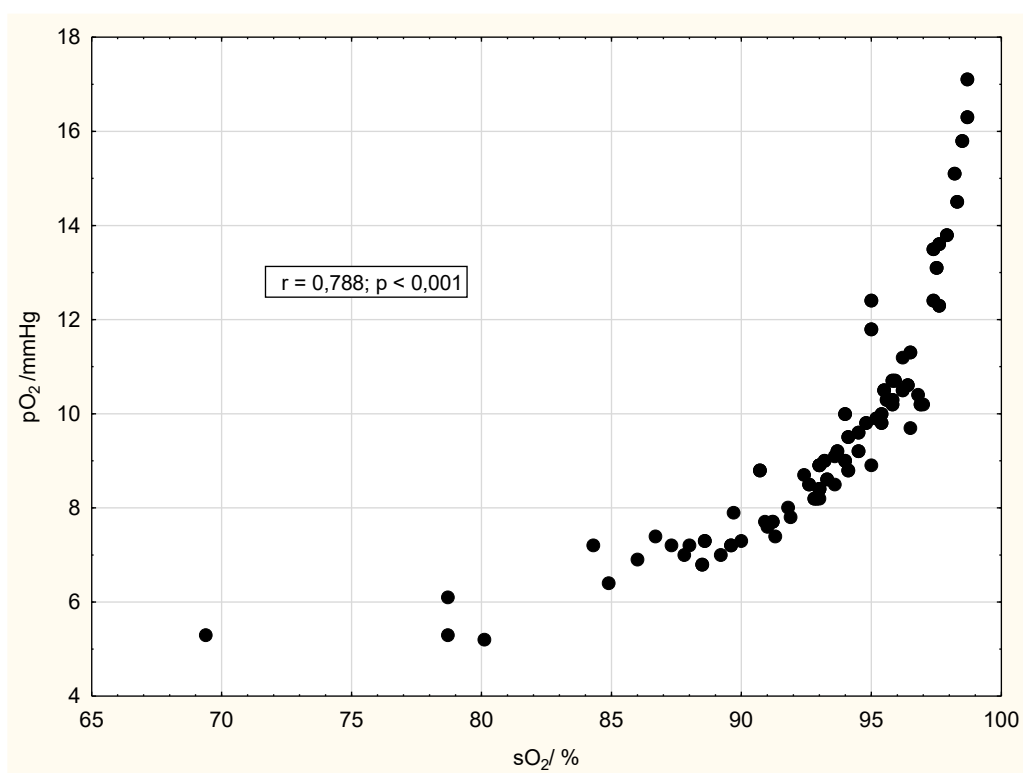
	AUC	Sp	95 % CI	P	Granična vrijednost
Dob	0,740	0,033	0,676 - 0,839	<0,001*	>65
CRP	0,707	0,034	0,641- 0,766	<0,001*	>59,4
Leukociti	0,636	0,033	0,568 - 0,700	<0,001*	>6,3
Neutrofili	0,692	0,036	0,645 - 0,714	<0,001*	>4,3
Limfociti	0,772	0,033	0,708 - 0,828	0,001*	≤0,9
pO <sub>2</sub>	0,952	0,018	0,898 – 0,982	<0,001*	≤9
LDH	0,627	0,041	0,554 – 0,696	0,002	>342
Temperatura	0,573	0,038	0,504 – 0,639	0,060	>37,9
Puls	0,587	0,038	0,518 -0,653	0,025	>88
sO <sub>2</sub>	0,888	0,024	0,838 – 0,927	<0,001*	≤94
CT 30	0,805	0,052	0,639 - 0,826	<0,001*	>13

\* označava statističku značajnost

(AUC, engl. *Area Under the Curve*, površina ispod ROC krivulje; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti; Sp, standardna pogreška)

Temperaturu smo isključili iz daljnje analize (razmatranja) jer površina ispod ROC krivulje (AUC) za temperaturu nije statistički značajna ( $P=0,060$ ). Iako su površine ispod ROC krivulje određene za leukocite, neutrofile, LDH i puls pokazale statistički značajne vrijednosti (svi  $P<0,005$ ) i te čimbenike odbacujemo jer su određene površine manje od 0,7, odnosno te varijable nisu dobri prediktori za procjenu težinu kliničke slike.

Kako parcijalni tlak kisika i zasićenost krvi kisikom pokazuju vrlo visoku povezanost (Slika 8) i nema značajne razlike u njihovim površinama ispod ROC krivulje ( $P=0,414$ ) za daljnju analizu uzimamo samo parcijalni tlak kisika iz jednostavnog razloga što AUC ima veću vrijednost (0,952 nasuprot 0,888).



Slika 8. Korelacija između parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i zasićenosti krvi kisikom ( $sO_2$ )

Razlike između površina ispod ROC krivulje (AUC) i statistička značajnost tih razlika za preostale čimbenike [dob, CRP, limfociti,  $pO_2$  i novo formirani CT bodovni sustav (CT 30)] prikazane su u Tablici 20.

**Tablica 21.** Usporedba površina ispod ROC krivulje (AUC) određena za dob, vrijednosti CRP-a, limfocita, parcijalnog tlaka kisika (pO<sub>2</sub>) i CT 30

<b>Dob ~ CRP</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,053
Sp	0,057
95% CI	-0,059 - 0,165
P	0,358
<b>Dob ~ limfociti</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,097
Sp	0,060
95% CI	-0,021 - 0,216
P	0,106
<b>Dob ~ kisik</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,256
Sp	0,050
95% CI	0,157 - 0,354
P	<0,001*
<b>Dob ~ CT 30</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,155
Sp	0,051
95% CI	0,054 - 0,255
P	0,002*
<b>CRP ~ limfociti</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,045
Sp	0,050
95% CI	-0,053 - 0,143
P	0,370
<b>CRP ~ kisik</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,203
Sp	0,047
95% CI	0,112 - 0,295

P	<0,001*
<b>CRP ~ CT 30</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,102
Sp	0,048
95% CI	0,008 - 0,196
P	0,033*
<b>limfociti ~ kisik</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,158
Sp	0,041
95% CI	0,078 - 0,238
P	<0,001*
<b>limfociti ~ CT 30</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,057
Sp	0,045
95% CI	-0,033 - 0,147
P	0,215
<b>kisik ~ CT 30</b>	
Razlika između AUC vrijednosti	0,101
Sp	0,036
95% CI	0,029 - 0,173
P	0,006*

\* označava statističku značajnost

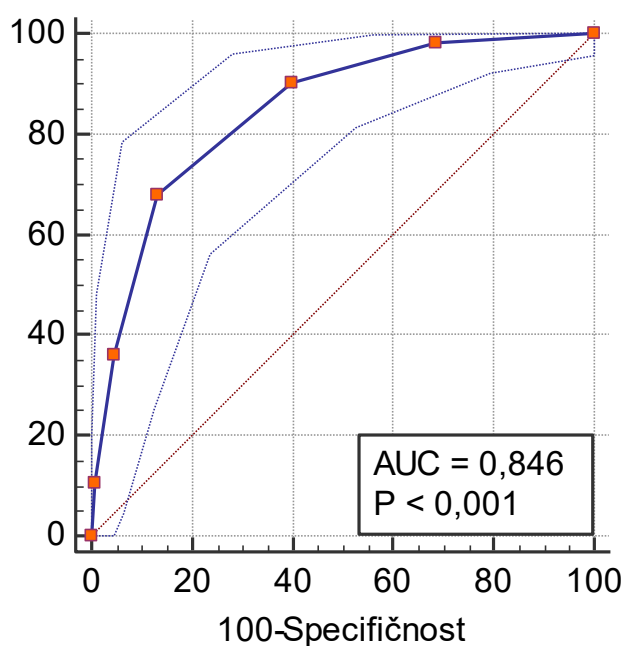
(AUC, engl. *Area Under the Curve*, površina ispod ROC krivulje; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti; Sp, standardna pogreška; CRP, C-reaktivni protein; pO<sub>2</sub>, parcijalni tlak kisika)

Usporedbom površina ispod ROC krivulja, utvrdili smo statistički značajne razlike za sve ispitivane varijable (svi P<0,05). Stoga dob ispitanika, vrijednosti CRP-a, limfociti, parcijalni tlak kisika (pO<sub>2</sub>) i vrijednost CT 30 ulaze u naš prognostički model. Kao akronim za prognostički model predlažemo kraticu **COLAR** gdje redom slovo **C** označava vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP), slovo **O** označava vrijednost parcijalnog tlaka kisika (pO<sub>2</sub>), slovo **L** označava vrijednost limfocita, slovo **A** označava dob ispitanika (od engl. riječi *age*) i slovo **R**

što označava radiološki određen CT bodovni sustav (CT 30). Numerička vrijednost COLAR-a je oblikovana vodeći računa o graničnim vrijednostima navedenih čimbenika, pa tako svim varijablama dodjeljujemo moguću kategorijsku vrijednost (nula ili jedan) ovisno je li izmjerena vrijednost pripada ispod ili iznad granične vrijednosti određene za svaku varijablu.

Jednostavnim zbrajanjem dolazimo do broja 5 kao maksimalne vrijednosti prognostičkog modela ukoliko ispitanik zadovoljava graničnu vrijednost za ovih pet čimbenika, odnosno broja 0 kao minimalne vrijednosti ukoliko ispitanik ne zadovoljava graničnu vrijednost za niti jedan od pet čimbenika.

Rezultati ROC analize za čimbenike koji su uključeni u prognostički model (COLAR) prikazani su na slici 9.



**Slika 9.** Dijagnostička točnost vrijednosti prognostičkog modela (COLAR) za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19

(Puna linija s označenim kvadratićima dobivena je temeljem izmjerenih vrijednosti; kvadratići označavaju osjetljivost i specifičnost za vrijednosti COLAR prognostičkog modela; isprekidana linija iznad i ispod pune linije 95%-tne granice pouzdanosti za osjetljivost i specifičnost.)

Obzirom da je površina ispod krivulje (AUC) za COLAR statistički značajna ( $P < 0,001$ ), prognostički model predstavlja dobar dijagnostički alat za razlikovanje težine kliničke slike COVID-19, odnosno može sa statističkom značajnošću razlikovati blagu od teške kliničke slike ( $P < 0,001$ ).

ROC analizom utvrđeno je da će 84,6% ispitanika slučajno odabranih iz skupine teške kliničke slike imati veću vrijednost CT bodovnog sustava od slučajno odabranih ispitanika iz skupine blage kliničke slike.

Budući je za AUC određen  $P < 0,001$  (statistički značajan) znači da se površina ispod krivulje (0,846) značajno razlikuje od 0,5 (vrijednost koja označava vjerojatnost od 50% da ispitanik pripada u skupine blage ili teške kliničke slike), odnosno COLAR značajno razlikuje blagu od teške kliničke slike.

Osjetljivosti i specifičnosti određene za pojedinu bodovnu vrijednost COLAR prognostičkog modela prikazane su u Tablici 21.

**Tablica 22.** Vrijednosti COLAR prognostičkog modela s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

COLAR vrijednost	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR	-LR
1	98,23	93,8 - 99,8	31,43	22,7 - 41,2	1,43	0,056
2	90,27	83,2 - 95,0	60	50,0 - 69,4	2,26	0,16
<b>3</b>	<b>68,14</b>	<b>58,7 - 76,6</b>	<b>86,67</b>	<b>78,6 - 92,5</b>	<b>5,11</b>	<b>0,37</b>
4	36,28	27,4 - 45,9	95,24	89,2 - 98,4	7,62	0,67
5	10,62	5,6 - 17,8	99,05	94,8 - 100,0	11,15	0,9

(+LR- lažno pozitivni; -LR- lažno negativni; CI, engl. *Confidence Interval*, granica pouzdanosti)

Vrijednost COLAR prognostičkog modela od 3 je vrijednost za koju je određen najmanji broj lažno pozitivnih (+LR) i lažno negativnih procjena težine kliničke slike (-LR), odnosno to je vrijednost koja s najvećom preciznošću (točnošću) određuje da će ispitanik biti u skupini teške kliničke slike. U našem modelu to znači da ukoliko ispitanik ima, za bilo koja tri čimbenika, od njih ukupno pet uključenih u formiranje modela (CRP, parcijalni tlak kisika, limfociti, dob ispitanika i radiološki CT30 bodovni sustav) vrijednosti veće od granične vrijednosti te pripadne varijable mogu predvidjeti razvoj teške kliničke slike COVID-19.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Demografski podaci

Dvjesto osamnaest ispitanika u našoj kohorti bilo je ravnomjerno raspoređeno među skupinama s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19 (105 nasuprot 113). Od ukupnog broja ispitanika njih 63% bilo je muškog spola, a 37% ženskog spola. Unutar skupine blage kliničke slike podjednako su bili zastupljeni ispitanici oba spola, dok su unutar skupine teške kliničke slike statistički značajno bili zastupljeniji muškarci u odnosu na žene (76 nasuprot 37,  $P=0,048$ ), što je podudarno dosadašnjim studijama gdje je također teški oblik kliničke slike učestaliji u muškaraca [82,117,118].

Ispitanici s teškim oblikom COVID-19 bili su značajno stariji od onih s blagim oblikom kliničke slike ( $55 \pm 15$  nasuprot  $68 \pm 12$ ;  $P<0,001$ ) što je u skladu s rezultatima iz literature [119-121]. Meta analiza s više od pola milijuna pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom iz različitih zemalja naglašava učinak životne dobi na razvoj teške kliničke slike i veću incidenciju smrtnosti u pacijenata starijih od 50 godina te u još većoj mjeri u pacijenata starijih od 60 godina [122]. Analizom demografskih podataka naše istraživanje je potvrdilo rezultate opservacijskih studija te su starija životna dob i muški spol čimbenici rizika povezani s težom kliničkom slikom.

### 5.2. Laboratorijski parametri, klinički znakovi, simptomi i komorbiditeti

Obradom podataka laboratorijskih parametara utvrđeno je da su u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19 značajno više bile vrijednosti CRP-a, leukocita, neutrofila i laktat dehidrogenaze, a s druge strane vrijednosti limfocita, parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i zasićenosti krvi kisikom ( $sO_2$ ) bile su značajno niže u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19, što je u skladu s prethodno objavljenim rezultatima [119,123,124].

U studiji provedenoj u New Yorku bilo je uključeno 24 293 ispitanika te je utvrđeno da je početna tjelesna temperatura  $>38$  stupnjeva značajno povezana s teškom kliničkom slikom [125], što je istovjetno našim rezultatima gdje su srednje vrijednosti tjelesne temperature bile značajno više u ispitanika s teškom kliničkom slikom.

Najučestaliji simptomi u našem istraživanju bili su redom kašalj, mijalgija, dispneja, glavobolja, bol u prsima te dijareja. Drugi ispitivani simptomi zastupljeni su u manje od 20% ispitanika. Istraživanje provedeno u Kini uključivalo je 2000 ispitanika te utvrdilo da su najučestaliji simptomi u ispitanika istovjetni našem istraživanju, izuzev glavobolje [126]. Narativni pregled navodi da je glavobolja kao simptom zastupljena u 47% pacijenata u akutnoj fazi COVID-19 te da je učestalija u mladih, kao i u onih s prethodno prisutnom primarnom glavoboljom ili

migrenom i kod onih koji istodobno imaju mijalgiju i/ili poremećaj osjeta okusa (disgeuzija) ili njuha (anosmija/hiposmija) [127]. Nadalje, u prospektivnoj studiji provedenoj u Španjolskoj utvrđeno je da ne postoji razlika u težini kliničke slike, smrtnosti ili duljini boravka u bolnici između pacijenata s ili bez glavobolje što je istovjetno rezultatima našeg istraživanja gdje je glavobolja kao simptom podjednako zastupljena u ispitanika blage i teške kliničke slike [128]. U našem istraživanju simptom koji je značajno učestaliji u ispitanika s teškom kliničkom slikom je dispneja, što je istovjetno ranije provedenim istraživanjima [119,129]. S druge strane simptomi značajno učestaliji u ispitanika s blagom kliničkom slikom su dijareja, mučnina/povraćanje, anosmija/hiposmija i disgeuzija. Samim time što su učestaliji u onih s blagom kliničkom slikom njihovo prisustvo je od manjeg kliničkog značaja, a dodatno simptomi gastrointestinalnog trakta su nespecifični, dok se s druge strane poremećaji osjeta okusa i njuha (hiposmija/anosmija i disgeuzija) razvijaju u ranoj fazi bolesti [52-54].

Kao i u dosadašnjim istraživanjima hipertenzija i dijabetes pokazali su se kao najučestaliji komorbiditeti u ispitanika s COVID-19 [130,131]. Arterijska hipertenzija je zabilježena u 55,9% ispitanika našeg istraživanja što je veća incidencija u odnosu na dosadašnje studije. U istraživanju provedenom u Kini arterijska hipertenzija je zabilježena u 27-30% bolesnika, dok je u studiji provedenoj u New Yorku broj ispitanika s arterijskom hipertenzijom bio 34,6% [132,133]. Rezultati našeg istraživanja istovjetni su onima iz literature po tome što potvrđuju da je hipertenzija kao komorbiditet značajno učestalija u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19. Dijabetes je prisutan 18,3% naših ispitanika, učestaliji u onih s teškom kliničkom slikom, međutim bez statističke značajnosti. Rezultati iz literature pokazuju da se prevalencija dijabetesa kreće u rasponu od 7 do 30%, no uglavnom je značajno učestaliji u onih s teškom kliničkom slikom [103,134].

U okviru ovog retrospektivnog istraživanja nije bilo moguće uključiti mjerenja vrijednosti arterijske hipertenzije i frekvencije disanja, kako je inicijalno bilo odlučeno u planu istraživanja iz razloga što za navedene varijable nisu bili prikupljeni precizni i dostatni podaci od strane liječnika pri dolasku pacijenata u bolnicu.

### **5.3. Analiza CT pregleda**

Analizom CT pregleda *ground-glass* opacifikacije (GGO) pokazale su se kao najčešća karakteristika COVID-19 pneumonije [79,80,129]. U skladu s prethodnim studijama, GGO i konsolidacije bili su najzastupljeniji plućni uzorci u cijeloj našoj kohorti (86% odnosno 69%), u ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom, nakon čega slijede zadebljanje interlobularnih septa, zračni bronhogram i *crazy-paving* uzorak [80,135]. Međutim, konsolidacija je bila jedini uzorak koji je značajno prevladavao kod ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19

pneumonije. Štoviše, vjerojatnost razvoja teške kliničke slike COVID-19 bila je dvostruko veća u ispitanika kod kojih su bile prisutne konsolidacije u usporedbi s onima kod kojih su prisutne GGO ili istodobno prisutne GGO i konsolidacije, što je u skladu s prethodnim studijama [81,129]. Budući da konsolidacija predstavlja najnapredniji oblik akutne infiltracije pluća u sklopu pneumonije, očekivalo se da će biti češće zastupljena u ispitanika s teškom kliničkom slikom [136]. Navedeno ukazuje da bi konsolidacije mogle biti jedini slikovni diskriminirajući čimbenik za predviđanje težine akutne bolesti, ishoda i liječenja bolesnika.

Nadalje, očekuje se da opseg plućnih abnormalnosti utječe na stanje pacijenta i tijek bolesti i stoga su predloženi različiti pristupi kvantificiranju opsega zahvaćenosti pluća (CT bodovni sustavi) tijekom početka pandemije COVID-19 [86-97]. Na temelju naše analize podataka CT plućnih uzoraka i evaluacije prethodno objavljenih CT bodovnih sustava, konstruirali smo vlastiti CT bodovni sustav s ciljem da naglasimo konsolidacije kao pretpostavljeni morfološki diskriminator težine bolesti, dok je metoda bodovanja ostala jednostavna, brza, intuitivna, laka za pamćenje te primjenjiva za radiologe i kliničare različitih specijalnosti. Opseg zahvaćenosti pluća kvantificirali smo na ljestvici od 5 bodova uz dodatno jedan bod ako je konsolidacija bila prevladavajući uzorak u svakom plućnom režnju. Ljestvica od 5 bodova s pragom od 5% omogućuje bolju diskriminaciju vjerojatno asimptomatskih pacijenata s minimalnim plućnim promjenama od onih s do jedne četvrtine infiltracije režnja (1 bod za <5% i 2 boda za 5–25% zahvaćenosti na ljestvici od 5 bodova u odnosu na 1 bod za 1–25% zahvaćenosti režnja na ljestvici od 4 boda), kao što su pokazali Inoue i suradnici [102]. Anatomska podjela pluća na režnjeve, a ne na zone, jasnija je i intuitivnija radiolozima i kliničarima jer se rutinski koristi u izvješćivanju o bilo kojoj drugoj plućnoj patologiji na CT-u prsnog koša.

Tri objavljena CT bodovna sustava, CT 35, CT 72 i CT 96, uzela su u obzir i plućni uzorak, stoga sadrže kvantitativnu i kvalitativnu komponentu, dok se u ostalim bodovnim sustavima samo procjenjivao opseg zahvaćenosti pluća (sadrže samo kvantitativnu komponentu) [95-97]. Nedostatak semi-kvantitativnih CT bodovnih sustava je u tome što se buduće isključivo opseg zahvaćenosti, ne vodeći pritom računa o kojem se patološkom radiološkom uzorku radi. Dodatno, kompleksniji je izračun CT bodovnih sustava s maksimalnom vrijednošću od 40 i 48 bodova što zahtjeva dulje vrijeme potrebno za analizu pojedinog CT pregleda.

Sustav bodovanja CT 96 činio se kompliciranim i dugotrajnim jer zahtijeva od radiologa da istovremeno ima na umu granice šest neanatomskih plućnih zona dok procjenjuje postotak korelacije tri različita uzorka (GGO, *crazy-paving* uzorak i konsolidacija) i na kraju je potrebno pomnožiti i zbrojiti rezultate iz svake plućne zone [97,103]. Bodovni sustav CT 72 je jednostavniji, jer se bodovi dodjeljuju samo za prisutnost GGO ili konsolidacije, međutim pluća su također podijeljena u šest neanatomskih zona [96]. Bodovni sustav CT 35 je najslabiji

našem predloženom bodovnom sustavu (CT 30) s jedinom razlikom što uzima u obzir i *crazy-paving* uzorak i konsolidaciju, s dodatnim bodom odnosno dodatna 2 boda, dok naš predloženi bodovni sustav uzima u obzir samo prisutnost konsolidacije za svaki pojedini plućni režanj [95]. Bodovni sustav CT 30 imao je najveću dijagnostičku točnost (80,5%) u razlikovanju blage od teške kliničke slike COVID-19 u usporedbi s ostalim poznatim sustavima bodovanja (raspon 75,5-78,8%). Istovremeno je jednostavan i brz za korištenje s izvrsnim slaganjem među opažateljima. Bodovni sustav CT 35, koji je najbliži sustav bodovanja (jedina razlika je što dodatno boduje i *crazy-paving* uzorak i konsolidaciju), pokazao je dijagnostičku točnost od 75,5%, dok su složeniji bodovni sustavi CT 96 i CT 72 bili drugi i treći bodovni sustav s najvećom dijagnostičkom točnošću (79% odnosno 77%). Može se pretpostaviti da je uvrštavanje *crazy-paving* uzorka u bodovni sustav CT 35 utjecalo na njegovu točnost u određivanju ozbiljnosti akutne upale pluća COVID-19, budući da *crazy-paving* uzorak ne predstavlja nužno progresiju GGO-a u konsolidaciju, već može biti i znak ozdravljenja ili razvoj kroničnih promjena [137,138]. Štoviše, oba druga bodovna sustava s najvišom dijagnostičkom točnošću, CT 72 i CT 96, nisu dodatno bodovala *crazy-paving* uzorak (CT 96 je bodovao samo kombinaciju GGO i *crazy-paving* uzorka zajedno). Međutim kako su sustavi bodovanja CT 72 i CT 96 dodijelili dodatne bodove i za GGO i za konsolidaciju, moglo bi se na sličan način pretpostaviti da dodatni bodovi za prisutnost GGO smanjuju dijagnostičku točnost bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike, budući da je GGO najrašireniji i nije najspecifičiji obrazac infiltracije pluća u bolesnika s teškom upalom pluća COVID-19. Osim toga, različiti rezultati CT 30 u odnosu na CT 72 i CT 96 mogu biti posljedica različite segmentacije pluća (pet reznjeva u odnosu na šest plućnih zona) i različitih načina izračunavanja i razmatranja dominantnih obrazaca zahvaćenosti plućnog parenhima. U konačnici, CT 72 i CT 96 smatraju se znatno složenijima za korištenje i manje točnima u usporedbi s našim predloženim CT 30. Naši nalazi i zapažanja pokazuju da klinički relevantan bodovni sustav može biti jednostavan i učinkovit ako se ključna diskriminirajuća značajka (konsolidacije u slučaju akutne COVID-19 pneumonije) prepoznaje i potvrđuje na temelju adekvatnih istraživanja i analize podataka.

Kako je ranije navedeno, dijagnostička točnost za CT bodovne sustave u našoj studiji bila je u rasponu od 75,5 do 78,8% što su niže vrijednosti u usporedbi s prethodno objavljenim podacima, gdje se dijagnostička točnost kreće od 81 do 92% [87,93,96,97,102,103]. Međutim, smatramo da su naši rezultati pouzdaniji zbog veće veličine uzorka od 218 ispitanika (u usporedbi s najvećom kohortom od 165 ispitanika [97]) i ravnomjerne distribucije ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19, dok su u prethodnim studijama ispitanici s teškom kliničkom slikom činili manjinu, od 10% do 39% cijele kohorte [87,91,93,97,102,103]. Svi analizirani CT bodovni sustavi pokazali su izvrsno slaganje među opažateljima, bez značajne

razlike između jednostavnih i složenijih metoda, što je u skladu s prethodnim studijama [102,103]. Poželjno je da svaka metoda bude što je moguće jednostavnija bez ugrožavanja svoje dijagnostičke točnosti, a CT 30 dokazano ima sve te kvalitete.

#### 5.4. Prognostički model

Značaj prognostičkog modela u pacijenata s pneumonijom naglašena je još uvođenjem „CURB65“ modela koji je u upotrebi na globalnoj razini od 2003. godine [139].

U dosadašnjim istraživanjima formirani su prognostički modeli za procjenu težine kliničke slike COVID-19 koji se temelje na kliničkim podacima i CT promjenama. S jedne strane CT pregledi su se analizirali uz pomoć umjetne inteligencije (*radiomics*) prilikom čega je naglasak na detekciji opsega infiltrata u sklopu pneumonije, neovisno o kojem je tipu patološkog radiološkog uzorka riječ [99,100], dok s druge strane postoje i prognostički modeli u čijem formiranju sudjeluju CT pregledi analizirani od strane radiologa [101].

Početak pandemije COVID-19 predloženi su brojni prediktivni modeli za dijagnozu i prognozu COVID-19 koji su analizirani i uspoređeni u sustavnom pregledu koji je obuhvatio ukupno 66 prediktivnih modela od kojih je većina dijagnostičkih za detekciju COVID-19, a njih 16 je prognostičkih modela za predviđanje težine kliničke slike, mortaliteta i duljine boravka u bolnici. Analizom je utvrđeno da su najčešće korišteni prediktori težine kliničke slike u pacijenata s COVID-19 pneumonijom životna dob i promjene detektirane na CT pregledu [140].

Niske vrijednosti limfocita i visoke vrijednosti CRP-a, kao dio prognostičkog modela predložili su Dandan Wang i suradnici [101]. Nadalje, prognostički model koji su predložili Xiao F i suradnici [99] uključivao je kliničke podatke i analizu CT pregleda te se upravo takav kombinirani model pokazao efikasnijim s većom dijagnostičkom točnošću, a kao kliničke faktore rizika uključili su dob ispitanika, malignitet i tjelesnu temperaturu. Obzirom na nisku incidenciju maligne bolesti u našoj kohorti (7%) nismo se odlučili za uključivanje tog čimbenika u formiranje prognostičkog modela. Prognostički model koji su predložili Salahshour F i suradnici uz radiološku komponentu (CT pregled) uključuje i stariju životnu dob (>53 godine) i nisku vrijednost zasićenosti krvi kisikom (<91%) [101]. Prognostički model koji je također uzimao u obzir kliničke i laboratorijske parametre te analizu CT pregleda, predložen od strane grupe autora iz Italije, Salvatore C i suradnika, potvrđuje da težina kliničke slike značajno korelira s niskim vrijednostima zasićenosti krvi kisikom te s visokim vrijednostima CRP-a i leukocita te starijom životnom dobi, dok se s druge strane nije pokazala značajna korelacija prisutnosti simptoma i komorbiditeta s ishodom bolesti, a navedeno je istovjetno našim rezultatima [141]. Jedan od prognostičkih modela od kliničkih/laboratorijskih podataka u obzir uzima vrijednost limfocita, CRP-a i prokalcitonina što je istovjetno našem modelu izuzev

procalcitonina koji nismo uključili iz razloga što su vrijednost istoga dostupne za samo manji dio kohorte (<10%) te nije dokazana značajna razlika vrijednosti između ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom [142].

Kako bismo oblikovali optimalni prediktivni, dijagnostički model za procjenu težine kliničke slike oboljelih od COVID-19 pokušali smo odrediti formulu te smo uz pomoć ROC analize utvrdili značajne razlike te temeljem rezultata odlučili formirati prognostički model koji u obzir uzima dob ispitanika, vrijednosti CRP-a, vrijednost limfocita, parcijalni tlak kisika ( $pO_2$ ) i vrijednost bodovnog sustava CT 30. Čimbenici koje smo uzimamo u obzir istovjetni su brojnim istraživanjima iz literature kako je navedeno.

Kao akronim za prognostički model predlažemo kraticu **COLAR** gdje redom slovo **C** označava vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP), slovo **O** označava vrijednost parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ), slovo **L** označava vrijednost limfocita, slovo **A** označava dob ispitanika (od engl. riječi *age*) i slovo **R** što označava radiološki određen CT bodovni sustav (CT 30).

Jasno je da CT možda više nije najrelevantniji čimbenik u upravljanju COVID-19. Međutim, to bi moglo biti upravo zbog nedostatka validiranih, robusnih i klinički relevantnih kvantifikacijskih metoda za određivanje ozbiljnosti bolesti i predviđanje ishoda pacijenata. Ovim istraživanjem pokazali smo da se može uspostaviti jednostavna, brza, neinvazivna slikovna metoda koja može poslužiti kao značajan alat u liječenju pacijenata čak i u užurbanom tijeku rada, teškim uvjetima i nedostatku specijaliziranog osoblja.

Smatramo da naš prognostički model može doprinijeti pravovremenoj i pravovaljanoj trijaži pacijenata, potom da može odrediti ili sugerirati prioritet hospitalizacije te u početnoj fazi bolesti procijeniti rizik progresije bolesti.

## 6. ZAKLJUČCI

### Temeljem analize kliničkih podataka donosimo sljedeće zaključke:

- ispitanici s teškim oblikom COVID-19 bili su značajno stariji od onih s blagim oblikom kliničke slike
- u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19 značajno više su bile vrijednosti CRP-a, leukocita, neutrofila i laktat dehidrogenaze
- vrijednosti limfocita, parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i zasićenosti krvi kisikom ( $sO_2$ ) bile su značajno niže u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19
- simptom koji je bio značajno učestaliji u ispitanika s teškom kliničkom slikom je dispneja
- hipertenzija i dijabetes pokazali su se kao najučestaliji komorbiditeti u ispitanika s COVID-19
- hipertenzija je jedini komorbiditet koji je značajno učestaliji u ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19

### Temeljem analize CT pregleda donosimo sljedeće zaključke:

- *ground-glass* opacifikacije (GGO) pokazale su se kao najčešća karakteristika COVID-19 pneumonije
- konsolidacija je bila jedini uzorak koji je značajno prevladavao kod ispitanika s teškom kliničkom slikom COVID-19 pneumonije
- novoformirani bodovni sustav CT 30 imao je najveću dijagnostičku točnost (80,5%) u razlikovanju blage od teške kliničke slike COVID-19 u usporedbi s ostalim sustavima bodovanja (raspon 75,5-78,8%), a istovremeno je jednostavan i brz za korištenje s izvrsnim slaganjem među opažačima.

U konačnici temeljem opsežne cjelokupne analize kao optimalni prognostički model za procjenu težine COVID-19 pneumonije predlažemo „**COLAR**“ gdje redom **C** označava vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP), slovo **O** označava vrijednost parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ), slovo **L** označava vrijednost limfocita, slovo **A** označava dob ispitanika (od engl. riječi *age*) i slovo **R** što označava radiološki određen CT bodovni sustav (CT 30).

## 7. LITERATURA

1. Araf Y, Faruqi NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol.* 2021;24(1):19-24.
2. Zhou Z, Qiu Y, Ge X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the *Nidovirales* order. *Anim Dis.* 2021;1(1):5.
3. Woo PC, Lau SK, Lam CS i sur. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008.
4. Jakob H. Therapeutische, kasuistische und statistische Mitteilungen aus der Klinik für kleine Haustiere an der Reichstierarzneischule in Utrecht (Holland). Jahrgang 1912/13. *Z. Tiermed.* 1914;18:193.
5. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
6. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966;1(7428):76-7.
7. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121(1):190-3.
8. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH i sur. Coronaviridae. *Intervirolgy.* 1975;5(1-2):76-82.
9. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM i sur. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353-8.
10. Schneider E. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) *Netter's Infect. Dis.* 2012:537-543.
11. Lam CW, Chan MH, Wong CK. Severe acute respiratory syndrome: clinical and laboratory manifestations. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(2):121-32.
12. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):891-905.
13. Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germes.* 2019;9(1):35-42.
14. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005 Feb 15;191(4):499-502.
15. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191(4):499-502.

16. Zhu N, Zhang D, Wang W i sur. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
17. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544.
18. Drosten C, Günther S, Preiser W i sur. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76.
19. Su S, Wong G, Shi W i sur. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
20. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
21. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-188.
22. Chen N, Zhou M, Dong X i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
23. Nishiura H, Mizumoto K, Ejima K, Zhong Y, Cowling B, Omori R. Incubation period as part of the case definition of severe respiratory illness caused by a novel coronavirus. *Euro Surveill.* 2012;17(42):20296.
24. WHO. (pristupljeno 9.12.2025.). Dostupno na: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024>.
25. HZJZ. (pristupljeno 9.12.2025.). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/tag/broj-zaprimljenih-prijava>
26. Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet.* 2008;9(4):267-76.
27. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:1-30.
28. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021;397(10293):2461-2462.
29. Su S, Wong G, Shi W i sur. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
30. Araf Y, Faruqui NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol.* 2021;24(1):19-24.

31. Lu R, Zhao X, Li J i sur. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
32. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452.
33. Xia S, Zhu Y, Liu M i sur. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):765-7.
34. Glowacka I, Bertram S, Müller MA i sur. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011;85(9):4122-34.
35. Li W, Su YY, Zhi SS i sur. Virus shedding dynamics in asymptomatic and mildly symptomatic patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1556.e1-1556.e6.
36. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452.
37. Wu C, Zheng M, Yang Y i sur. Furin: A Potential Therapeutic Target for COVID-19. *iScience*. 2020;23(10):101642.
38. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
39. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3-20.
40. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590.
41. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019;50(4):812-831.
42. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-725.
43. Aimrane A, Laaradia MA, Sereno D i sur. Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment. *Heliyon*. 2022;8(1):e08799.
44. Hu Z, Song C, Xu C i sur. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711.
45. Jamil S, Mark N, Carlos G, Cruz CSD, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):P19-P20.

46. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
47. He X, Lau EHY, Wu P i sur. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 May;26(5):672-675.
48. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(5):744-748.
49. Mao L, Jin H, Wang M i sur. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
50. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260.
51. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213.
52. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F i sur. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-890.
53. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G i sur. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med.* 2020;9(6):1753.
54. Mohindra R, Sainath KG, Kanta P i sur. Anosmia and ageusia as presenting complaints of coronavirus disease (COVID-19) infection. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(8):4406-4408.
55. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428-430.
56. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N i sur. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241661.
57. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ.* 2020;369:m1710.
58. Puljiz I, Perić Lj, Trošelj Vukić B i sur. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 8 od 17. listopada 2022. Dostupno na: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-8-od-17.-listopada-2022.-godine.pdf>
59. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752.

60. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q i sur. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582.
61. Wu F, Zhao S, Yu B i sur. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269.
62. Corman VM, Landt O, Kaiser M i sur. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance.* 2020;25(3):2000045.
63. Thabet L, Mhalla S, Naija H i sur. SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. *Tunis Med.* 2020;98(4):304-308.
64. Fang Y, Zhang H, Xie J i sur. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115-E117.
65. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):1735-1738.
66. Cellina M, Martinenghi C, Marino P, Oliva G. COVID-19 pneumonia-ultrasound, radiographic, and computed tomography findings: a comprehensive pictorial essay. *Emerg Radiol.* 2021;28(3):519-526.
67. Ai T, Yang Z, Hou H i sur. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40.
68. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med.* 2020;125(5):509-513.
69. Manna S, Wruble J, Maron SZ i sur. COVID-19: A Multimodality Review of Radiologic Techniques, Clinical Utility, and Imaging Features. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(3):e200210.
70. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB i sur. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* 2020;158(1):106-116.
71. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST i sur. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):22402.
72. Ai T, Yang Z, Hou H i sur. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40.
73. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;296(2):E41-E45.

74. Huang P, Liu T, Huang L i sur. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-23.
75. Fang Y, Zhang H, Xie J i sur. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117.
76. Revel MP, Parkar AP, Prosch H i sur. European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4903-4909.
77. National Health Commission of the People's Republic of China (2020) The diagnostic and treatment protocol of COVID-19. China. Dostupno na: [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content\\_5480948.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm)
78. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H i sur. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
79. Pan Y, Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. *Eur Radiol*. 2020;30(7):3612-3613.
80. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-4389.
81. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93(1):241-249.
82. Revel MP, Boussouar S, de Margerie-Mellon C i sur. Study of Thoracic CT in COVID-19: The STOIC Project. *Radiology*. 2021;301(1):E361-E370.
83. Colombi D, Bodini FC, Petrini M i sur. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020;296(2):E86-E96.
84. Huang L, Han R, Ai T i sur. Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: A Deep Learning Approach. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200075.
85. Cai W, Liu T, Xue X i sur. CT Quantification and Machine-learning Models for Assessment of Disease Severity and Prognosis of COVID-19 Patients. *Acad Radiol*. 2020;27(12):1665-1678.
86. Bernheim A, Mei X, Huang M i sur. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
87. Li K, Fang Y, Li W i sur. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4407-4416.

88. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45.
89. Ooi GC, Khong PL, Müller NL i sur. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology*. 2004;230(3):836-44.
90. Pan F, Ye T, Sun P i sur. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721.
91. Francone M, lafrate F, Masci GM i sur. Chest CT score in COVID-19 patients: Correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur. Radiol*. 2020;30:6808–6817.
92. Chang YC, Yu CJ, Chang SC i sur. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*. 2005;236(3):1067-75.
93. Yang R, Li X, Liu H i sur. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200047.
94. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1287-1294.
95. Huang G, Gong T, Wang G i sur. Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(2):367-373.
96. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230548.
97. Salaffi F, Carotti M, Tardella M i sur. The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22433.
98. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93(1):241-249.
99. Xiao F, Sun R, Sun W i sur. Radiomics analysis of chest CT to predict the overall survival for the severe patients of COVID-19 pneumonia. *Phys Med Biol*. 2021;66(10).
100. Wang D, Huang C, Bao S, Fan T, Sun Z, Wang Y, Jiang H, Wang S. Study on the prognosis predictive model of COVID-19 patients based on CT radiomics. *Sci Rep*. 2021;11(1):11591.

101. Salahshour F, Mehrabinejad MM, Nassiri Toosi M i sur. Clinical and chest CT features as a predictive tool for COVID-19 clinical progress: introducing a novel semi-quantitative scoring system. *Eur Radiol.* 2021;31(7):5178-5188.
102. Inoue A, Takahashi H, Ibe T i sur. Comparison of semiquantitative chest CT scoring systems to estimate severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3513-3524.
103. Elmokadem AH, Mounir AM, Ramadan ZA, Elsedeiq M, Saleh GA. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3501-3512.
104. Hałaburda-Rola M, Drozd-Sokołowska J, Januszewicz M, Grabowska-Derlatka L. Comparison of Computed Tomography Scoring Systems in Patients with COVID-19 and Hematological Malignancies. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2417.
105. Dilek O, Demirel E, Akkaya H, Belibagli MC, Soker G, Gulek B. Different chest CT scoring systems in patients with COVID-19: could baseline CT be a helpful tool in predicting survival in patients with matched ages and co-morbid conditions? *Acta Radiol.* 2022;63(5):615-22.
106. Jin YH, Cai L, Cheng ZS i sur. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
107. D'Silva C. Oxygenation Indices in Noninvasive Ventilation: Could They Predict Mortality in COVID-19? *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(8):841-842.
108. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99.
109. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14.
110. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254-66.
111. COVID-19. Informacije o odobrenim cjepivima. HALMED. Dostupno na:<https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/>
112. Corman VM, Landt O, Kaiser M i sur. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
113. Volpe M, Gallo G, Battistoni A, Tocci G. Highlights of ESC/ESH 2018 Guidelines on the Management of Hypertension: What Every Doctor Should Know. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(1):1-8.

114. Apigo M, Schechtman J, Dhliwayo N, Al Tameemi M, Gazmuri RJ. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):477.
115. Campbell ML, Templin T, Walch J. A Respiratory Distress Observation Scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med*. 2010;13(3):285-90.
116. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research [published correction appears in *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346]. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163.
117. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A i sur. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
118. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M i sur. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
119. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F i sur. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
120. Wu C, Chen X, Cai Y i sur. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943.
121. Jin JM, Bai P, He W i sur. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
122. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F i sur. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915-918.
123. Ayinbuomwan SA, Mokogwu N, Akoria OA, Okwara BU, Omuemu CE, Obaseki DE. Arterial Oxygen Saturation and other Clinical Predictors of Survival in Patients with Covid-19: A Review of Cases in a Tertiary Care Hospital in Nigeria. *West Afr J Med*. 2021;38(2):109-113.
124. Wang D, Hu B, Hu C i sur. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
125. Uchiyama S, Sakata T, Tharakan S, Ishikawa K. Body temperature as a predictor of mortality in COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):13354.

126. Liu H, Gao J, Wang Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in Jilin, China: A descriptive study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(47):e23407.
127. Sampaio Rocha-Filho PA. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*. 2022;62(6):650-656.
128. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A i sur. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410-1421.
129. Li K, Wu J, Wu F i sur. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-331.
130. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90-107.
131. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-374.
132. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
133. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C i sur. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441-2448.
134. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):151-157.
135. Hani C, Trieu NH, Saab I i sur. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):263-268.
136. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4874-4882.
137. Gbadamosi WA, Hanai B, Kim P, Anthony T, Rivera Z. Radiological Finding of Crazy-Paving Pattern in COVID-19 Pneumonia. *Cureus*. 2022;14(6):e26107.
138. De Wever W, Meersschaert J, Coolen J, Verbeken E, Verschakelen JA. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2011;2(2):117-132.
139. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R i sur. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.

140. Wynants L, Van Calster B, Collins GS i sur. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. Published 2020 Apr 7.
141. Salvatore C, Roberta F, Angela L i sur. Clinical and laboratory data, radiological structured report findings and quantitative evaluation of lung involvement on baseline chest CT in COVID-19 patients to predict prognosis. *Radiol Med*. 2021;126(1):29-39.
142. Sun D, Li X, Guo D i sur. CT Quantitative Analysis and Its Relationship with Clinical Features for Assessing the Severity of Patients with COVID-19. *Korean J Radiol*. 2020;21(7):859-868.

## ILUSTRACIJE

### Popis slika

**Slika 1.** Građa SARS-CoV-2 virusa (preuzeto i prilagođeno prema: Mingaleeva RN, Nigmatulina NA, Sharafetdinova LM i sur. Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. Biochemistry (Mosc). 2022;87(12):1662-1678

**Slika 2.** Prikaz dominantno zastupljenog plućnog uzorka na rekonstrukcijama aksijalnih presjeka CT pregleda u tri različita pacijenta prikazano u medijastinalnom (lijevo) i plućnom prozoru (desno): (A) *ground-glass* opacifikacije (GGO), (B) kombinacija GGO i konsolidacija, (C) konsolidacije

**Slika 3.** Grafički prikaz normalnosti raspodjele za dob ispitanika

**Slika 4.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 30

**Slika 5.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 72

**Slika 6.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 96

**Slika 7.** Dijagnostička točnost vrijednosti CT bodovnog sustava za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19 procijenjena ROC analizom za CT 30, CT 72 i CT 96

**Slika 8.** Korelacija između parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i zasićenosti krvi kisikom ( $sO_2$ )

**Slika 9.** Dijagnostička točnost vrijednosti prognostičkog modela (COLAR) za razlikovanje blage od teške kliničke slike COVID-19

## Popis tablica

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima [preuzeto: Puljiz I, Perić Lj, Trošelj Vukić B i sur. *Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), verzija 8 od 5 od 17. listopada 2022.*]

**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika s obzirom na A) spol i B) dob

**Tablica 3.** Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za ispitivane varijable

**Tablica 4.** Vrijednosti laboratorijskih parametara, tjelesne temperature i srčane frekvencije (pulsa) u pacijenata s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19

**Tablica 5.** Prediktivna vrijednost dobi, srčane frekvencije (pulsa), tjelesne temperature i ispitivanih laboratorijskih čimbenika za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

**Tablica 6.** Učestalost komorbiditeta u ispitanika s COVID-19

**Tablica 7.** Prediktivna vrijednost komorbiditeta za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

**Tablica 8.** Učestalost pojavljivanja simptoma, primjene mehaničke ventilacije, razvoja šoka i multiorganskog zatajenja u ispitanika s COVID-19

**Tablica 9.** Distribucija najčešćih plućnih uzoraka i sekundarnih CT nalaza u ispitanika s blagom i teškom kliničkom slikom COVID-19

**Tablica 10.** Prediktivna vrijednost plućnih uzoraka za razvoj teške kliničke slike u ispitanika s COVID-19

**Tablica 11.** Razina podudarnosti u određivanju vrijednosti CT bodovnih sustava

**Tablica 12.** ROC analiza i dijagnostička točnost ispitivanih CT bodovnih sustava

**Tablica 13.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 30 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

**Tablica 14.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 72 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

**Tablica 15.** Vrijednosti bodovnog sustava CT 96 s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

**Tablica 16.** Usporedba površina ispod krivulje (AUC) određena za bodovne sustave CT 30, CT 72 i CT 96

**Tablica 17.** Rezultati testiranja normalnosti raspodjele za ispitivane bodovne sustave

**Tablica 18.** Pearsonov koeficijent korelacije između pojedinih CT bodovnih sustava u ispitanika s A) blagom kliničkom slikom, B) teškom kliničkom slikom COVID-19

**Tablica 19.** Spearmanov koeficijent korelacije određen između CT 30, CT 72, CT 96 i laboratorijskih parametara u ispitanika s A) blagom kliničkom slikom, B) teškom kliničkom slikom COVID-19

**Tablica 20.** ROC analiza čimbenika za koje su utvrđene značajne razlike vrijednosti obzirom na težinu kliničke slike COVID-19

**Tablica 21.** Usporedba površina ispod ROC krivulje (AUC) određena za dob, vrijednosti CRP-a, limfocita, parcijalnog tlaka kisika ( $pO_2$ ) i CT 30

**Tablica 22.** Vrijednosti COLAR prognostičkog modela s pripadajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti

## POPIS POKRATA

- ACE2** - angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme 2*)
- Ang II** - angiotenzin II (engl. *Angiotensin II*)
- ARDS** - akutni respiratorni distress sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*)
- CI** - interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)
- CoV koronavirusi (engl. *Coronavirus*)
- COVID-19** - koronavirusna bolest 2019 (engl. *Corona Virus Disease-19*)
- CT** - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed Tomography*)
- DNA** - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *DeoxyriboNucleic Acid*)
- HCoV** - humani koronavirus (engl. *Human Coronavirus*)
- IL** - interleukini (engl. *Interleukins*)
- ORF** - otvoreni okviri čitanja (engl. *Open Reading Frame*)
- P** - vjerojatnost (engl. *Probability*)
- RNA** - ribonukleinska kiselina (engl. *RiboNucleic Acid*)
- RT-PCR** - polimerazna lančana reakcija nakon obrnutog prepisivanja (engl. *Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*)
- SARS** - teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*)
- MERS** - bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*)
- TNF $\alpha$**  - čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*)
- WHO** – svjetska zdravstveno organizacija (engl. *World Health Organization*)

## ŽIVOTOPIS

Ivan Brumini rođen je 24. travnja 1992. godine u Rijeci. Po završetku Prve sušačke hrvatske gimnazije u Rijeci, prirodoslovno-matematički smjer, 2011. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine u Rijeci gdje je diplomirao 2017. godine. Po završetku pripravničko staža u Domu zdravlja Zagreb, Istok zapošljava se kao asistent na Katedri za anatomiju i fiziologiju pri Zdravstvenom veleučilištu Zagreb. Krajem 2019. godine započinje sa specijalizacijom iz Kliničke radiologije pri KBC-u Rijeka te polaže specijalistički ispit u svibnju 2025. godine, a u srpnju iste godine polaže europski specijalistički ispit iz Radiologije te stječe EDiR diplomu (engl. *European Diploma in Radiology*). Nedugo nakon toga započinje subspecijalističko usavršavanje iz neuroradiologije koje je trenutno u tijeku. Aktivan je član akademske zajednice te od srpnja 2021. godine radi kao predavač na Katedri za radiološku tehnologiju Fakulteta zdravstvenih studija u Rijeci te od ožujka 2024. godine kao asistenti na Zavodu za anatomiju medicinskog fakulteta sveučilišta u Rijeci. Sudjelovao je na brojnim nacionalnim i međunarodnim tečajevima i edukacijama među kojima izdvaja:

1. OMI Observership (Open Medical Institute) – Neuroradiology, AKH Vienna, 03.02.2025. – 28.02.2025.
2. Salzburg Weill Cornell Seminar in Diagnostic Imaging, Salzburg 2023.
3. Salzburg CHOP Seminar in Pediatric Radiology, Salzburg 2025.
4. European Course in Head and Neck Neuroradiology – 3<sup>rd</sup> Cycle, Module 1, Ljubljana 2023.
5. European Course in Head and Neck Neuroradiology – 3<sup>rd</sup> Cycle, Module 2, Ljubljana 2024.
6. European Course in Neuroradiology, Diagnostic and Interventional, 18th Cycle, Module 3: Vascular Diseases, Valencia 2025.

Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina“ upisuje na Medicinskom fakultetu u Rijeci, a uspješno brani temu doktorskog rada „Novi bodovni sustav kompjutorizirane tomografije kao prognostički model za procjenu težine COVID-19 pneumonije,“ u rujnu 2022. godine pod mentorstvom prof.dr.sc. Damira Miletića.

Autor je i koautor sljedećih znanstvenih i stručnih publikacija:

1. **Brumini I**, Dodig D, Žuža I i sur. Validation of Diagnostic Accuracy and Disease Severity Correlation of Chest Computed Tomography Severity Scores in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):148.
2. **Brumini I**, Pranjko T, Veljković Vujaklija D. Evaluation of MRI-Based Measurements for Patellar Dislocation: Reliability and Reproducibility. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(20):2647.
3. Rumboldt Z., Dodig D., Galluzzi P., **Brumini I.**, Clarke, R., Singh, S., & Rossi, A. (2024). Retinoblastoma and beyond: pediatric orbital mass lesions. *Neuroradiology*, 10.1007/s00234-024-03517-6. Advance online publication
4. Matana Kaštelan Z, **Brumini I**, Poropat G, Tkalčić L, Grubešić T, Miletić D. Pancreatic Iodine Density and Fat Fraction on Dual-Energy Computed Tomography in Acute Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(9):955
5. Žuža I, Dodig D, **Brumini I** i sur. Impact of Pelvic Calcification Severity on Renal Transplant Outcomes: A Prospective Single-Center Study. *J Clin Med*. 2024 Oct 16;13(20):6171.
6. Žuža I, Dodig D, **Brumini I** i sur. A CT-based pelvic calcification score in kidney transplant patients is a possible predictor of graft and overall survival. *Br J Radiol*. 2022;20220394
7. Pelčić G, **Brumini I**, Čaljkušić-Mance T, Alpeza-Dunato Z, Crnković I, Brumini M. Pregled informacija o trenutnom stanju retinalnih proteza (bioničko oko). *Med Flum*.2019;55(2):159-66.
8. Čaljkušić-Mance T, Alpeza-Dunato Z, Mišljenović-Vučerić T, Gržetić-Lenac R, **Brumini I**. Nove mogućnosti liječenja „suhe” senilne makularne degeneracije. *Med Flum*.2019;55(2):121-32.
9. Crnković I, **Brumini I**, Racz A. Incidence of symptoms of fatigue, pain and sleep disorders in patients with a malignant disease who are actively involved in the rehabilitation process. *Med Jad*.2019;49(1):39-44.
10. Crnković I, **Brumini I**, Racz A. Assessing Knowledge and Attitudes Toward Spirituality in the domain of providing health care. *Nova prisutnost* 2019;XVII(2):323-33.
11. Čubranić A, Golčić M, Fučkar-Čupić D, Brozović B, Gajski D, **Brumini I**. Burkitt lymphoma in gastrointestinal tract: a report of two cases. *Acta Clin Croat* 2019; 58(2):386-390.
12. Splavski B, Rotim A, **Brumini I** i sur. Lumbar Spine Synovial Cyst: A Case Series Report and Review of Surgical Strategies. *Acta Clin Croat* 2019; 58(3):491-496.

13. Milojević M, **Brumini I**, Crnković I. Differences in Perception of Stress of Physiotherapists Employed in Various Departments. Croatian Nursing Journal.2020; 4(1):21-31.
14. Crnković I, Racz A, **Brumini I**. Volunteering in the domain of one's leisure time. Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Scientific Symposium „Economy of Eastern Croatia – Vision and Growth“, Osijek, 2019:1108-17.
15. Rotim A, Kalousek V, Raguž M, Orešković D, Vrban F, **Brumini I** i sur. Transvenous Approach for Indirect Carotid-Cavernous Fistula using Detachable Coils: A Case Report and Review of Treatment Options. Acta Clin Croat 2022; 61.(3):555-559.

Aktivno je sudjelovao je na brojnim kongresima i stručnim simpozijima među kojima izdvaja:

1. **Brumini I.**, Dodig, D., Žuža I., Miletić, D. - Correlation between CT chest severity scores, clinical parameters and outcomes in patients with COVID-19 pneumonia. 48<sup>th</sup> Meeting of the Radiologists of the Alpe-Adria Region, Klagenfurt, listopad 2021.
2. **Brumini I.**, Valković-Zujić P. Uloga magnetske rezonancije (MR) u dijagnostici recidiva tumora regija vrata i viscerokranija. Magnetska rezonancija u kliničkoj praksi – interaktivne radionice. Ličko petrovo selo, 2022.
3. **Brumini I.**, Valković Zujic P., Miletić D. Uloga magnetske rezonancije u dijagnostici recidiva tumora regije glave i vrata. 8. kongres Hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 18.-21.10.2023.
4. **Brumini I.**, Miletić D., Veljković Vujaklija D. Prognostic value of MRI measurements for assessment of patellar dislocation. 8. kongres Hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 18.-21.10.2023.
5. **Brumini I.**, Stošić K. Uloga magnetske rezonancije u procjeni odgovara na neoadjuvantnu KRT kod lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma. Magnetska rezonancija u kliničkoj praksi – interaktivne radionice. Cres, 2024.
6. **Brumini I.**, workshop leader at NeuRi 2025 – Student Neuroscience Congress, Rijeka, 10.4.-13.4.2025.
7. **Brumini I.**, Miletić Rigo D., Kovačić S. The spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), 51<sup>th</sup> Meeting of the Radiologist of the Alpe Adria Region, Trst, studeni 2025.