

Vrijednosti upalnih biljega kod pacijenta s COVID-19 infekcijom

Huzjak, Tea

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:511668>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Tea Huzjak

VRIJEDNOSTI UPALNIH BILJEGA KOD
PACIJENATA S COVID-19
INFEKCIJOM

Završni rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Tea Huzjak

**VRIJEDNOSTI UPALNIH BILJEGA KOD
PACIJENATA S COVID-19
INFEKCIJOM**

Završni rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u: Opća bolnica Dr. Tomislav Bardek, Koprivnica

Mentor rada: doc.dr.sc. Vatroslav Šerić

Neposredni voditelj: specijalist medicinske biokemije i lab. medicine Nikolina Puc Obleščuk

Rad ima 23 lista i 6 tablica

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. COVID-19 infekcija	1
1.2. Upalni biljezi	2
1.2.1. C-reaktivni protein	2
1.2.2. Prokalcitonin	3
1.2.3. Kompletna krvna slika	3
1.2.4. Diferencijalna krvna slika	4
2. CILJ	5
3. ISPITANICI I METODE	6
3.1. USTROJ STUDIJE	6
3.2. ISPITANICI	6
3.3. METODE	6
3.4. STATISTIČKE METODE	6
4. REZULTATI	8
5. RASPRAVA	13
6. ZAKLJUČAK	15
7. SAŽETAK	16
8. SUMMARY	17
9. LITERATURA	18
10. ŽIVOTOPIS	23

POPIS KRATICA

BIS – bolnički informatički sustav

CBC – kompletna krvna slika (prema eng. *complete blood count*)

CRP – C-reaktivni protein

DBC – diferencijalna krvna slika (prema eng. *differential blood count*)

DKS – diferencijalna krvna slika

ECLIA- elektrokemiluminiscentna metoda (prema eng. *electrochemiluminescence immunoassay*)

EFLA – enzim-fluorometrijska metoda (prema eng. *enzyme linked fluorescent assay*)

Hs-CRP – C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (prema eng. *high sensitive CRP*)

IL-6 – interleukin 6

kDA - kilodalton

KKS – kompletna krvna slika

MAPPS – metoda višekutnog razdvajanja raspršenja (prema eng. *multi angle polarized scatter separation*)

MCH – prosječna masa hemoglobina u eritrocitu (prema eng. *mean corpuscular hemoglobin*)

MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (prema eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

MCV – prosječni volumen eritrocita (prema eng. *mean corpuscular volume*)

MPV – prosječni volumen eritrocita (prema eng. *mean platelet volume*)

OB – opća bolnica

PCT – prokalcitonin

RDW – raspodjela volumena eritrocita (prema eng. *red blood cell distribution width*)

TNF-alfa – faktor tumorske nekroze alfa (prema eng. *tumor necrosis factor- alfa*)

1. UVOD

1.1. COVID-19 infekcija

COVID-19 infekcija je vrlo zarazna bolest uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), imala je katastrofalan učinak na svjetsku demografiju što je rezultiralo s više od 2,9 milijuna smrtnih slučajeva diljem svijeta (1). Uzrokuje ju SARS-CoV-2 RNA pozitivan virus iz porodice Coronaviridae, roda Betacoronavirus. COVID-19 infekcija se širi kapljičnim putem odnosno sitnim kapljicama prilikom kihanja ili kašljanja s jedne na drugu osobu. Također se može prenijeti dodirnom kontaminiranih površina ili predmeta na kojima se kapljice zadrže neko vrijeme. Kod inficirane osobe vrijeme inkubacije virusa je dva do četrnaest dana nakon kojih osoba počinje ispoljavati određene simptome, a u nekim slučajevima infekcija može biti asimptomatska. Klinička slika obuhvaća simptome slične simptomima gripe poput kihanja, kašljanja te povišene tjelesne temperature, dok je gubitak mirisa jedan od specifičnih simptoma. Teška koronavirusna bolest 2019. (COVID-19) može se manifestirati kao virusno inducirana hiperupala s multiorganskom disfunkcijom (2). Pojedinci svih dobnih skupina izloženi su riziku zaraze ovom infekcijom i teškim bolestima. Međutim, pacijenti u dobi od 60 i više godina i pacijenti s pratećim medicinskim komorbiditetima (pretilost, kardiovaskularne bolesti, kronična bolest bubrega, dijabetes, kronična bolest pluća, pušenje, rak, pacijenti s transplantiranim čvrstim organom ili hematopoetskim matičnim stanicama) imaju povećan rizik od razvoja teške bolesti COVID-a (1). COVID-19 infekcija se dijagnosticira pomoću molekularnih ili seroloških testova. U molekularnom testiranju se kao uzorak koristi nazofaringealni bris koji se analiza PCR reakcijom u stvarnom vremenu ili se testira pomoću brzih antigenskih testova koji su iako su brži, manje osjetljivi. Serološkim testiranjem se može saznati prisutnost antitijela koja su ostala u organizmu nakon preboljene infekcije, ali koja mogu ukazivati i na trenutnu infekciju. U slučaju potvrde dijagnoze COVID-19 infekcije, liječenje se provodi ovisno o simptomima. Za liječenje se primjenjuju antivirusni i antiupalni lijekovi te se također može primjenjivati terapija za jačanje imunološkog sustava. Zbog vrlo brzog širenja infekcija, najvažnija prevencija je cijepljenje protiv SARS-CoV 19 virusa koje je danas široko dostupno u više varijanta.

1.2. Upalni biljezi

Upalni biljezi imaju vrlo bitnu ulogu kod praćenja upalnih stanja poput COVID-19 infekcije. Najbitniji upalni biljezi kod ove infekcije su C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT), kompletna krvna slika (KKS) i diferencijalna krvna slika (DKS) .

1.2.1. C-reaktivni protein

CRP je glikoprotein koji se sastoji od pet polipeptidnih jedinica (pentamer) koji djeluje kao reaktant akutne faze. Građen je od 5 istovjetnih, neglikoziliranih podjedinica sastavljenih od jedinstvenoga polipeptidnog lanca od 206 aminokiselina s molekularnom masom od 118 kilodaltona (kDa) (3). Sintetizira se u jetri u hepatocitima stimuliran djelovanjem interleukina-6 (IL-6) na gen koji je odgovoran za transkripciju CRP-a tijekom akutne faze upalnog odgovora. U upali djeluje kao pozitivni reaktant akutne faze što znači da se njegova koncentracija povećava kao odgovor na upalni proces. Vrijeme značajnog povećanja vrijednosti CRP-a u krvi, ako je riječ o sistemnoj upali, iznosi oko 6-12 (10) sati, a vrijednosti mogu biti povećane i do 2.000 puta; granična je vrijednost < 5 mg/L (3). Djeluje protuupalno na način da se veže na fosforilkolin i fosforiletanolamin koji se nalaze na oštećenoj staničnoj stijenci bakterija, gljiva i parazita te uklanja štetne dijelove. CRP aktivira klasični put komplementa, potiče fagocitozu te opsonizira bakterije. U kliničkoj praksi CRP je bitan za razlikovanje akutnih od kroničnih oboljenja, virusnih od bakterijskih te je bitan za praćenje terapije i procjenu rizika. Kod virusnih oboljenja njegova koncentracija iznosi do 50 mg/L dok je kod gram negativnih infekcija ona do 500 mg/L, a kod gram pozitivnih infekcija do 100 mg/L. Kao uzorak za određivanje CRP-a koristi se serum ili plazma. Određuje se kvantitativnim metodama imunonefelometrijom i imunoturbidimetrijom te lateks aglutinacijom kojom se rezultat iskazuje semikvantitativno. Kod male djece, zbog malih referentnih vrijednosti (0,1-2,8 mg/L) koristi se hs-CRP koji ima mogućnost mjerenja vrlo malih vrijednosti. U COVID-19 infekciji, dolazi do porasta CRP-a kao odgovor na upalu. Povišene razine citokina uočene su kod pacijenata s COVID-19, što ukazuje na citokinsku oluju i pogoršanje imunološkog odgovora na virusnu infekciju kod pacijenata s COVID-19, što je ključni čimbenik uključen u ozbiljnost COVID-19 (4). Među njima, IL-6 je najznačajniji citokin koji je u izravnoj korelaciji s razinama CRP-a u pacijenata s COVID-19 (4). Što je viša razina IL-6, veći je CRP u krvi (4).

1.2.2. Prokalcitonin

Prokalcitonin (PCT) je prekursor kalcitonina od 116 aminokiselina koji u normalnim okolnostima proizvode C-stanice štitnjače (5). Normalno, fiziološka stanja rezultiraju vrlo niskim razinama prokalcitonina u serumu tj. manje od 0,05 ng/mL (6). U upalnim stanjima dolazi do povišenja njegove koncentracije unutar 2 sata što je brže od povećanja koncentracije CRP-a. Koncentracija PCT-a se određuje iz uzorka seruma ili plazme metodom ECLIA ili EFLA. Njegova je bitna uloga u razlikovanju bakterijskih od nebakterijskih upala, rano prepoznavanje septičnih bolesnika, procjenu rizika za razvoj sepse te praćenje uspješne antibiotičke terapije. U bakterijskim infekcijama zbog stimulacije IL-6 i TNF-alfa dolazi do povećane sinteze PCT-a što posljedično dovodi do povećanja koncentracije PCT-a u bakterijskim upalama. U slučaju blaže COVID-19 infekcije koncentracije PCT-a su niske (<0,5 ng/mL) što također ide u svrhu razlikovanja bakterijske od virusne infekcije. Nedavno je nekoliko studija izvijestilo da je povišeni PCT pozitivno povezan s ozbiljnošću COVID-19 (7). Meta-analiza je također pokazala da su povećane vrijednosti PCT-a povezane s ~5 puta većim rizikom od teškog COVID-19 (7). Povećanje njegove koncentracije u COVID-19 infekciji ukazuje na mogućnost razvoja bakterijske koinfekcije, sepse ili teškog pneumonitisa što daje mogućnost rane dijagnoze i pravovremenog početka liječenja.

1.2.3. Kompletna krvna slika

Kompletna krvna slika je pretraga kojom utvrđujemo ukupan broj krvnih stanica (eritrociti, leukociti i trombociti), retikulocite, hematokrit, koncentraciju hemoglobina, eritrocitne konstante (MCH, MCHC, MCV) te diferencijalnu krvnu sliku. To je rutinska krvna pretraga kojom se uzima uzorak venske krvi koji se zatim analizira najčešće na hematološkim brojačima. Ima bitnu ulogu u dijagnosticiranju krvnih poremećaja poput anemije, poremećaja imunološkog sustava te praćenje upalnih stanja. Referentne vrijednosti variraju ovisno o dobi, spolu i metodi određivanja. Abnormalne vrijednosti odnosno vrijednosti više ili niže od granica referentnog interval ukazuju na neki poremećaj zdravlja, a daljnje pretrage kako bi se postavila točna dijagnoza. U COVID-19 infekciji, parametri kompletne krvne slike variraju te mogu pokazivati snižene, normalne i povišene koncentracije.

1.2.4. Diferencijalna krvna slika

Diferencijalna krvna slika služi za diferencijaciju leukocita, Leukociti su bijele krvne stanice koje se proizvode u košanoj srži ili limfnim tkivima i organima. Dije se na limfocite, granulocite i monocite. Limfociti se dijele na T i B stanice te sudjeluju kao dio specifičnog imunskog odgovora. Granulociti se sastoje od podskupina eozinofila, bazofila i neutrofila. Granulociti se sastoje od granula u kojima su pohranjene razne tvari koje se otpuštaju prilikom upalnog procesa. Treća skupina su monociti, koji se diferenciraju u makrofage te imaju značajnu ulogu u uklanjanju štetnih tvari nastalih upalom. DKS je bitan upalni biljeg zato što se povećava u upalnim stanjima što ukazuje na neku infekciju koja se dalje treba obraditi. Bitno je naglasiti da i kao ostali upalni biljezi, DKS nije dovoljno specifičan biljeg za postavljanje dijagnoze već nas samo može uputiti na daljnje istraživanje bolesti.

2. CILJ

Cilj istraživanja je prikupiti i prikazati vrijednosti navedenih upalnih pokazatelja kod pacijenata koji su pozitivni na SARS-CoV2 u odnosu na iste pokazatelje kod pacijenata koji nisu bili pozitivni na navedenu infekciju uz poznate ishode liječenja preuzete iz bolničkog informatičkog sustava (BIS-a) .

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje je provedeno u obliku presječne studije (8).

3.2. Ispitanici

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 50 nasumično odabranih pacijenata, različite dobi i spola kojima su određene pretrage bile napravljene u Općoj bolnici Tomislav Bardek Koprivnica. 30 uzoraka nalaza bilo je od pacijenata koji su pozitivni na SARS-CoV2, dok su nalazi 20 pacijenata služili kao kontrolni uzorak, odnosno oni koji nisu bili pozitivni na navedenu infekciju. Ispitanici su bili obrađivani u Općoj bolnici Dr. Tomislav Bardek Koprivnica.

3.3. Metode

Izvršila se analiza postojeće medicinske dokumentacije Opće bolnice Dr. Tomislav Bardek Koprivnica kod pacijenata kojima su bili određivani upalni parametri. Određivanje C-reaktivnog proteina provedeno je metodom imunoturbidimetrije na analizatorima Abbott Alinity c i Beckman Coulter DxC700. Procalcitonin je bio određen kemiluminiscentnom metodom (CMIA prema eng. *Chemiluminiscent Microparticle ImmunoAssay*) na analizatoru Abbott Alinity i. Kompletna krvna slika i diferencijalna krvna slika bile su određene na hematološkim brojačima Abbott Alinity hq i Abbott CD Ruby metodama optičke protočne citometrije, odnosno metodom MAPSS.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika u biokemijskih pokazatelja s obzirom na vrstu infektivne bolesti kотиšten je Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu

3. ISPITANICI I METODE

razliku medijana i pripadni 95% interval pouzdanosti razlike). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 50 bolesnika, od kojih je 30 (60 %) bolesnika koji boluju od SARS COVID – 19, a 20 (40 %) od neke druge infektivne bolesti. S obzirom na spol, 28 (56 %) je muškaraca, a 22 (44 %) su žene. Medijan dobi svih bolesnika je 67 godina (interkvartilnog raspona od 47 do 78 godina) u rasponu od jedne do 91 godine. Značajno su stariji bolesnici sa SARS COVID 19 infekcijom u odnosu na bolesnike s drugim infektivnim bolestima (Mann Whitney U test, P = 0,03) (Tablica 1).

Tablica 1. Razlike u dobi s obzirom na vrstu infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19		
Dob (godine)	59 (30-68)	70 (56-81)	13,5 (2 do 26)	0,03

*Mann Whitney U test

Tablica 2. Razlike u biokemijskim pokazateljima u odnosu na vrstu infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19		
Leukociti (x10 ⁹ /L)	10,6 (6,35 - 13,53)	13,3 (8,55 - 16,83)	2,9 (-0,2 do 5,8)	0,07
Eritrociti (x10 ¹² /L)	3,71 (3,42 - 4,38)	4,18 (3,57 - 4,54)	0,29 (-0,17 do 0,7)	0,21
Hemoglobin (g/L)	108 (95 - 123,5)	119,5 (97 - 131)	7 (-5 do 20)	0,24
Hematokrit (L/L)	0,33 (0,3 - 0,37)	0,37 (0,32 - 0,41)	0,03 (-0,01 do 0,07)	0,14
MCV (fL)	88,8 (83,8 - 92,93)	90,65 (86,65 - 95,13)	1,9 (-2,6 do 6,7)	0,42
MCH (pg)	29,75 (28,13 - 30,68)	29,05 (27,2 - 32,1)	0 (-1,7 do 1,9)	0,98
MCHC (g/L)	331,5 (324,3 - 337,5)	328 (312 - 339,75)	-4 (-14 do 4)	0,37
RDW (%)	13,8 (13,5 - 15,1)	13,65 (12,35 - 15,68)	-0,4 (-1,4 do 0,8)	0,42
Trombociti (x10 ⁹ /L)	290,5 (208,3 - 377,5)	223 (129,5 - 290)	-64,5 (-134 do 5)	0,07
MPV (fL)	9,3 (8,95 - 9,8)	9,15 (8,03 - 10,43)	-0,2 (-1,1 do 0,6)	0,46
Neutrofili (x10 ⁹ /L)	7,22 (3,87 - 9,85)	6,38 (3,79 - 9,39)	-0,16 (-3,97 do 2,42)	0,80
Limfociti (x10 ⁹ /L)	1,61 (0,98 - 2,07)	1,53 (1,08 - 1,95)	-0,06 (-0,77 do 0,67)	0,66
Monociti (x10 ⁹ /L)	0,41 (0,33 - 0,7)	0,41 (0,16 - 0,49)	-0,06 (-0,27 do 0,13)	0,62
Eozinofili (x10 ⁹ /L)	0 (0 - 0,21)	0 (0 - 0)	0 (-0,21 do 0)	0,13
Bazofili (x10 ⁹ /L)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 do 0)	> 0,99

*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u vrijednostima biokemijskih pokazatelja u odnosu na vrstu infektivne bolesti (Tablica 2).

Tablica 3. Razlike u biokemijskim pokazateljima u odnosu na vrstu infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19		
Neutrofili (rel.%)	70 (51,5 - 83)	73 (53,75 - 81,5)	0 (-18 do 14)	0,85
Neseg.neutrofili (rel.%)	6 (3 - 9)	8,5 (5,75 - 13)	3 (-2 do 7)	0,17
Limfociti (rel.%)	16 (7,5 - 35)	16 (10,25 - 26)	0 (-13 do 9)	0,93
Monociti (rel.%)	4 (3 - 5,5)	3,5 (2,5 - 6)	0 (-2 do 2)	0,64
Eozinofili (rel.%)	0 (0 - 3)	0 (0 - 0)	0 (-2 do 2)	0,14
Bazofili (rel.%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 do 0)	>0,99
CRP (mg/L)	133,35 (78,9 - 270,7)	214,5 (104,5 - 240,5)	30,3 (-26,4 do 103,1)	0,30
PCT (ng/mL)	1,53 (0,26 - 4,88)	11,95 (2,32 - 19,48)	9,22 (1,61 do 13,8)	0,005

*Mann Whitney U test

Značajno su više vrijednosti PCT (ng/mL) u skupini bolesnika sa SARS COVID – 19 infekcijom, medijana 11,95 ng/mL u odnosu na vrijednosti medijana 1,53 ng/mL u skupini s drugom infektivnom bolesti (Mann Whitney U test, P = 0,005) (Tablica 3).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema referentnim vrijednostima pojedinog biokemijskog pokazatelja u odnosu na skupine prema vrsti infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19	Ukupno	
Leukociti (x10 ⁹ /L)				
Sniženo	0	1 (3)	1 (2)	0,53
Referentno	9 (45)	9 (30)	18 (36)	
Povišeno	11 (55)	20 (67)	31 (62)	
Eritrociti (x10 ¹² /L)				
Sniženo	13 (65)	13 (43)	26 (52)	0,16
Referentno	7 (35)	17 (57)	24 (48)	
Hemoglobin (g/L)				
Sniženo	16 (80)	20 (67)	36 (72)	0,35
Referentno	4 (20)	10 (33)	14 (28)	
Hematokrit (L/L)				
Sniženo	14 (70)	17 (57)	31 (62)	0,73
Referentno	6 (30)	12 (40)	18 (36)	
Povišeno	0	1 (3)	1 (2)	
MCV (fL)				
Sniženo	3 (15)	5 (17)	8 (16)	0,78
Referentno	14 (70)	18 (60)	32 (64)	
Povišeno	3 (15)	7 (23)	10 (20)	
MCH (pg)				
Sniženo	3 (15)	8 (27)	11 (22)	0,35
Referentno	17 (85)	20 (67)	37 (74)	
Povišeno	0 (0)	2 (7)	2 (4)	
MCHC (g/L)				
Sniženo	1 (5)	11 (37)	12 (24)	0,001
Referentno	19 (95)	14 (47)	33 (66)	
Povišeno	0	5 (17)	5 (10)	
RDW (%)				
Referentno	15 (75)	21 (70)	36 (72)	0,76
Povišeno	5 (25)	9 (30)	14 (28)	

*Fisherov egzaktni test

Povišene vrijednosti leukocita ima 31 (62 %) bolesnik, dok su vrijednosti eritrocita kod većine, 26 (52 %) bolesnika snižene, kao i vrijednosti hemoglobina koje su snižene kod 36 (72 %) bolesnika. Vrijednosti hematokrita snižene su kod 31 (62 %) bolesnika. Referentne vrijednosti MCV, MCH, MCHC i RDW ima većina bolesnika. Razlika u raspodjeli iako ima, nisu statistički značajne u odnosu na vrstu infektivne bolesti (Tablica 4).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema referentnim vrijednostima pojedinog biokemijskog pokazatelja u odnosu na skupine prema vrsti infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19		
Trombociti ($\times 10^9/L$)				
Sniženo	4 (20)	10 (33)	14 (28)	0,64
Referentno	14 (70)	17 (57)	31 (62)	
Povišeno	2 (10)	3 (10)	5 (10)	
MPV (fL)				
Sniženo	0	3 (10)	3 (6)	0,24
Referentno	17 (85)	19 (63)	36 (72)	
Povišeno	3 (15)	8 (27)	11 (22)	
Neutrofili ($\times 10^9/L$)				
Sniženo	1 (8)	1 (10)	2 (9)	0,83
Referentno	4 (31)	4 (40)	8 (35)	
Povišeno	8 (62)	5 (50)	13 (57)	
Limfociti ($\times 10^9/L$)				
Sniženo	3 (23)	2 (20)	5 (22)	0,79
Referentno	10 (77)	7 (70)	17 (74)	
Povišeno	0	1 (10)	1 (4)	
Monociti ($\times 10^9/L$)				
Sniženo	1 (8)	1 (10)	2 (9)	>0,99
Referentno	11 (85)	8 (80)	19 (83)	
Povišeno	1 (8)	1 (10)	2 (9)	
Eozinofili ($\times 10^9/L$)				
Referentno	13 (100)	10 (100)	23 (100)	-
Bazofili ($\times 10^9/L$)				
Referentno	13 (100)	10 (100)	23 (100)	-

*Fisherov egzakti test

Vrijednosti trombocita i MPV su kod većine bolesnika u referentnom intervalu, dok su neutrofili povišeni kod 13 (57 %) bolesnika. Limfociti su u referentnom intervalu kod 17 (74 %) bolesnika, a monociti kod njih 19 (83 %). Svi bolesnici imaju vrijednosti eozinofila i bazofila u referentnom intervalu. Razlika u raspodjeli iako ima, nisu statistički značajne u odnosu na vrstu infektivne bolesti (Tablica 5).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema referentnim vrijednostima pojedinog biokemijskog pokazatelja u odnosu na skupine prema vrsti infektivne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	Druge infektivne bolesti	SARS COVID 19		
Neutrofili (rel.%)				
Sniženo	1 (8)	2 (20)	3 (13)	0,63
Referentno	6 (46)	3 (30)	9 (39)	
Povišeno	6 (46)	5 (50)	11 (48)	
Neseg.neutrofili (rel.%)				
Referentno	2 (18)	0	2 (10)	0,48
Povišeno	9 (82)	10 (100)	19 (90)	
Limfociti (rel.%)				
Sniženo	8 (62)	7 (70)	15 (65)	0,50
Referentno	5 (38)	2 (20)	7 (30)	
Povišeno	0	1 (10)	1 (4)	
Monociti (rel.%)				
Sniženo	3 (23)	3 (30)	6 (26)	>0,99
Referentno	9 (69)	6 (60)	15 (65)	
Povišeno	1 (8)	1 (10)	2 (9)	
Eozinofili (rel.%)				
Referentno	13 (100)	10 (100)	23 (100)	-
Bazofili (rel.%)				
Referentno	13 (100)	10 (100)	23 (100)	-
CRP (mg/L)				
Povišeno	20 (100)	30 (100)	50 (100)	-
PCT (ng/mL)				
Referentno	6 (30)	4 (13)	10 (20)	0,17
Povišeno	14 (70)	26 (87)	40 (80)	

*Fisherov egzaktni test

Kod 11 / 23 (48 %) bolesnika su vrijednosti neutrofila (rel.%) povišene, a vrijednosti nesegmentiranih neutrofila (rel.%) su povišene kod 19 / 21 (90 %) bolesnika. Snižene vrijednosti limfocita (ref.%) nalazimo kod 15 / 23 (65 %) bolesnika, dok su kod svih bolesnika eozinofili (rel.%) i bazofili (rel.%) u referentnim vrijednostima, a monociti (rel.%) su sniženi kod 6 / 23 (26 %) bolesnika, iako ih većina ima vrijednosti u referentnom intervalu. C- reaktivni protein (CRP) je povišen kod svih bolesnika, a PCT kod 40 (80 %) bolesnika. Razlike u raspodjeli bolesnika postoje, ali nisu značajne (Tablica 6).

5. RASPRAVA

U vrijeme trajanja pandemije, klinička značajnost COVID-19 infekcije se dobivala na temelju laboratorijskih nalaza odnosno praćenja upalnih biljega čija je glavna uloga praćenje tijeka bolesti i prepoznavanje upalnih procesa u organizmu.

Od ukupnog broj oboljelih, istraživanje je provedeno na medicinskoj dokumentaciji 50 bolesnika od kojih njih 60 % boluje od SARS COVID 19 infekcije, a njih 40 % od neke druge infektivne bolesti. Veći udio istraživanja su činili muškarci (56 %) , a prosječna dob oboljelih je 67 godina.

Kompletna krvna slika je dovela do saznanja da većina bolesnika, njih 62 % ima povišene vrijednosti leukocita , za razliku od vrijednosti eritrocita, hematokrita te hemoglobina snižene ispod donje granice referentnog intervala. Eritrocitne konstante prosječni volumen eritrocita (MCV prema eng. *mean corpuscular volume*), prosječna masa hemoglobina u eritrocitu (MCH prema eng. *mean corpuscular hemoglobin*), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC prema eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*) i raspodjela volumena eritrocita (RDW prema eng. *red blood cell distribution width*) su u intervalu referentne vrijednosti kod većine bolesnika. Dokazano je da postoje razlike u raspodjeli bolesnika prema referentnim vrijednostima, no one nisu statističke značajne. S obzirom na infektivno stanje odnosno stanje COVID-19 infekcije i drugih infektivnih bolesti, nisu pronađene statistički značajne razlike što znači da su u većini upalnih stanja, vrijednosti parametara podjednake bez neke prevelike varijacije.

S obzirom na raspodjelu bolesnika prema referentnom intervalu u diferencijalnoj krvnoj slici, zaključeno je da su vrijednosti trombocita i prosječnog volumena eritrocita (MPV prema eng. *mean platelet volume*) u referentnom intervalu , dok su neutrofili kod većine bolesnika, njih 57 % povišeni. Ostatak diferencijalne krvne slike je kod većine u referentnom intervalu na način da su limfociti normalni kod njih 74 %, a monociti kod 83 % bolesnika. Statističkim metodama dokazano je da razlike koje postoje kod bolesnika nisu statistički značajne. Dakle, u diferencijalnoj krvnoj slici kod bolesnika nema značajnih odstupanja od referentnih vrijednosti. S obzirom na vrstu infektivne bolesti uočene su povišeni relativni postoci neutrofila kod 48 % bolesnika dok su relativni postoci nesegmentiranih neutrofila povišeni kod većine bolesnika, njih čak 90 %. Snižene vrijednosti su vidljive u relativnim postocima limfocita kod 65 % bolesnika. Također, nailazimo na snižene vrijednosti monociti, ali kod manjeg dijela bolesnika (26 %) dok je ostatak u referentnom intervalu. Relativni postoci eozinofila i bazofila kod svih

bolesnika su u intervalu referentne vrijednosti. Iako postoje razlike u raspodjeli pacijenata, one nisu statistički značajne.

Proteini akutne faze, odnosno CRP i PCT su povišeni. CRP je povišen kod svih bolesnika, dok je PCT povišen kod njih 80 %. Razlike CRP-a prema vrsti infekcije nisu značajne, dok je vidljivo značajna razlika dokazana kod koncentracija PCT-a. Značajno veća razlika je u skupini bolesnika s COVID-19 infekcijom gdje iznosi medijan koncentracije PCT-a iznosi 11,95 ng/mL u odnosu na koncentraciju od 1,53 ng/mL kod bolesnika s drugim infektivnim bolestima. Rezultati povišene koncentracije PCT-a idu u prilog istraživanju koje je provela bolnica Union na medicinskom fakultetu Tongji čiji su rezultati su pokazali da su prosječne razine PCT u serumu bile približno četiri puta veće u teških bolesnika nego u umjerenih bolesnika i otprilike osam puta više u kritičnih nego u umjerenih bolesnika. Činilo se da razine PCT-a ovise o ozbiljnosti bolesti i mogu biti povezane s bakterijskom koinfekcijom (9). Osim toga, nedavna studija je postavila hipotezu da progresivno povećanje razine PCT može predvidjeti lošiju prognozu (9).

Svi bolesnici obuhvaćeni istraživanjem, nakon boravka u bolnici, vraćanjem biljega u referentne vrijednosti, pušteni su iz bolnice na temelju urednih laboratorijskih nalaza.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti slijedeći zaključci:

- COVID-19 infekcija je u vrlo kratkom vremenu postala objekt pažnje u znanstvenim djelatnostima. Svojom brzinom prijenosa zaraze na velik broj ljudi, dovela je do početka mnogih istraživanja kako bi se infekcija mogla pobliže objasniti što bi pomoglo bržem postavljanju dijagnoze, a samim time i bržim početkom liječenja.
- Istraživanje je dovelo do zaključka da su upalni parametri vrlo bitan dio procesa dijagnoze, no oni nisu dovoljno specifični za određivanje točne dijagnoze. Tome u prilog ide da oni mogu biti povišeni ili sniženi kod raznih drugih infekcija koje uzrokuju upale slične onima koje uzrokuje i SARS-CoV 2.
- Dokazano je da nema značajnih razlika koncentracija u biokemijskim parametrima kompletne i diferencijalne krvne slike s obzirom na vrstu infekcije. Također, vrijednosti CRP-a su bile povišene kod većine bolesnika u obje skupine bolesti što nam govori da je CRP nespecifičan biljeg upale. Iako ima brzu dinamiku rasta u upalnim procesima, ne možemo sa sigurnošću reći o kojem se upalnom stanju radi.
- Za razliku od CRP-a, PCT je specifičniji biljeg te raste brže od CRP-a. Istraživanjem smo dokazali značajno bitno povišene koncentracije PCT-a kod bolesnika s COVID-19 infekcijom što nam može pomoći u prognozi težine same infekcije. Osim toga omogućeno je razlikovanje od bakterijske upale što je vrlo bitno kako bi se postavila točna dijagnoza.
- Zaključno, značajan biljeg COVID-19 infekcije je PCT koji je značajno povišen u navedenoj infekciji čime se omogućuje brža dijagnoza što dovodi do pravodobne adekvatne skrbi bolesnika. Bitno je naglasiti da je ostale upalne parametre nužno odrediti no rezultati se trebaju potvrditi specifičnijim testovima prije nego što se postavi konačna dijagnoza.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Cilj istraživanja je prikupiti i prikazati vrijednosti navedenih upalnih pokazatelja kod pacijenata koji su pozitivni na SARS-CoV2 u odnosu na iste pokazatelje kod pacijenata koji nisu bili pozitivni na navedenu infekciju uz poznate ishode liječenja preuzete iz BIS-a.

NACRT STUDIJE: Istraživanje je provedeno kao presječna studija.

ISPITANICI I METODE: Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 50 nasumično odabranih pacijenata, različite dobi i spola kojima su određene pretrage bile napravljene u OB Tomislav Bardek Koprivnica. 30 uzoraka nalaza je bilo od pacijenata koji su pozitivni na SARS-CoV2, dok su nalazi 20 pacijenata služili kao kontrolni uzorak, odnosno oni koji nisu bili pozitivni na navedenu infekciju. Izvršila se analiza postojeće medicinske dokumentacije OB Tomislav Bardek Koprivnica kod pacijenata kojima su bili određivani sljedeći parametri: CRP je određivan metodom imunoturbidimetrije, PCT metodom CMIA, a KKS I DKS optičkom protočnom citomerijom na hematološkom brojaču.

REZULTATI: U istraživanju je sudjelovalo 50 bolesnika, od toga 56 % muškaraca i 44 % žena prosječne dobi od 67 godina. Istraživanjem nisu dokazane statistički značajne razlike biokemijskih biljega upale s obzirom na skupinu infekcije. Jedina statistički značajna vrijednost dokazana je kod vrijednosti PCT-a koji se značajno razlikuje kod bolesnika oboljelih od COVID-19 infekcije i onih koji su oboljeli od neke druge infektivne bolesti.

ZAKLJUČAK: COVID-19 je vrlo česta infekcija koja je zahvatila veliki broj ljudi. Za dijagnozu upale se mogu određivati upalni biljezi KKS, DKS, CRP i PCT, no oni nisu dovoljno specifični već se moraju potvrditi daljnjim pretragama prije postavljanja konačne dijagnoze.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19 infekcija; upalni biljezi; kompletna krvna slika; diferencijalna krvna slika; C-reaktivni protein; prokalcitonin

8. SUMMARY

Values of inflammatory markers in a patient with COVID-19 infection

OBJECTIVE: The objective of the study is to collect and present the values of these inflammatory indicators in patients who are positive for SARS-CoV2 compared to the same indicators in patients who were not positive for this infection with known treatment outcomes taken from BIS.

STUDY DESIGN: The study was conducted as a cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research included 50 randomly selected patients, of different ages and genders, for whom certain tests were performed in OB Tomislav Bardek Koprivnica. 30 samples of findings were from patients who are positive for SARS-CoV2, while the findings of 20 patients served as a control sample, those who were not positive for this infection. The analysis of the existing medical documentation of OB Tomislav Bardek Koprivnica was performed in patients for whom the following parameters were determined: CRP was determined by immunoturbidimetry, PCT by CMIA, and CBC and DBC by optical flow cytometry on a hematology counter.

RESULTS: The study involved 50 patients, of whom 56% were men and 44% were women with an average age of 67 years. The study did not prove statistically significant differences in biochemical markers of inflammation considering the group of infection. The only statistically significant value was demonstrated in the value of PCT, which differs significantly in patients with COVID-19 infection and those with other infectious diseases.

CONCLUSION: COVID-19 is a very common infection that affects a large number of people. Inflammatory markers of CBC, DBC, CRP and PCT can be determined for the diagnosis of inflammation, but they are not specific enough and must be confirmed by further tests before making a final diagnosis.

KEY WORDS: COVID-19 infection; inflammatory markers, complete blood count; diferential blood count; C-reactive protein; procalcitonine

9. LITERATURA

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. National Library of Medicine. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022, StatPearls Publishing LLC. February 5, 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> . Datum pristupa: 10.05.2022.
2. Ying-yi L, Cheng-hong Y, Yong-ming Y. *Frontiers in Immunology*. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. 2021. Luan, Yin and Yao. 12:720363. Dostupno na adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720363/full>. Datum pristupa: 10.05.2022.
3. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
4. The Korean Society for Clinical Laboratory Science. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *Korean J Clin Lab Sci* 2021; 53:201-207 .
5. College of medicine, department of internal medicine. Procalcitonin (PCT) Guidance. University of Nebraska Medical Center. Dostupno na adresi: <https://www.unmc.edu/intmed/divisions/id/asp/procal.html>. Datum pristupa: 10.05.2022.
6. Cleland DA, Eranki AP, Procalcitonin. NCBI. StatPearls Publishing LLC. 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>. Datum pristupa: 10.05.2022.
7. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *NCBI. Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug; 56(2): 106051.
8. Kolčić I., Vorko-Jović A. *Epidemiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 55-64.
9. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* Volume 56, Issue 2, August 2020; 106051. 2020.
10. Mayo Clinic. C-reactive protein test. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). June 25, 2021. Dostupno na adresi: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/c-reactive-protein-test/about/pac-20385228>. Datum pristupa: 10.05.2022.

11. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. StatPearls Publishing LLC. 2022. Dostupno na adresi: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk441843>. Datum pristupa: 10.05.2022.
12. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, i sur. PubMed. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2270-2279.
13. L.Wang. Science Direct. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. The Author. Published by Elsevier Masson SAS. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X2030086X>. Datum pristupa: 10.05.2022.
14. Lentner J, Adams T, Knutson V, Zeien S, Abbas H, Moosavi R, i sur. C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. Published by De Gruyter September 30, 2021. Dostupno na adresi: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jom-2021-0103/html>. Datum pristupa: 10.05.2022.
15. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, i sur. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*, Volume 50, Issue 2. Pages 420–429. April 2021.
16. Guyi W, Chenfang W, Quan Z, Fang W, Bo Y, Jianlei L, i sur. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *WHO. Open Forum Infect Dis* ; 7(5): ofaa153, 2020 May. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455147/>. Datum pristupa: 10.05.2022.
17. Chaba AA. Explained: Why doctors are recommending CRP tests even for Covid patients in home isolation. *The Indian Express*. June 17, 2021. Dostupno na adresi: <https://indianexpress.com/article/explained/explained-why-are-doctors-recommending-crp-tests-even-for-the-covid-patients-in-home-isolation-7307489/>. Datum pristupa: 10.05.2022.
18. Novkovic B, PhD. C Reactive Protein & hs-CRP Blood Test Normal Range. *Self Decode*. January 21, 2021. Dostupno na adresi: <https://labs.selfdecode.com/blog/c-reactive-protein/>. Datum pristupa: 10.05. 2022.
19. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Jan; 25(1): 77–84.

20. Ming DK, Myall AC, Hernandez B, Weiße AY, Peach RL, Barahona M, i sur. Informing antimicrobial management in the context of COVID-19: understanding the longitudinal dynamics of C-reactive protein and procalcitonin. *BMC Infectious Diseases* volume 21, Article number: 932 (2021). Dostupno na adresi: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06621-7>. datum pristupa: 10.05.2022.
21. Schuetz P. The Role of Procalcitonin for Risk Assessment and Treatment of COVID-19 Patients. *HealthManagement*, Volume 20 - Issue 5, 2020. Dostupno na adresi: <https://healthmanagement.org/c/healthmanagement/issuearticle/the-role-of-procalcitonin-for-risk-assessment-and-treatment-of-covid-19-patients>. Datum pristupa: 10.05.2022.
22. Thermo Fisher Scientific. Procalcitonin and bacterial infection. COVID-19 and Secondary Infections. 2022 Thermo Fisher Scientific, Inc. Dostupno na adresi: <https://www.thermofisher.com/procalcitonin/wo/en/understanding-procalcitonin/pct-other-biomarkers/covid-19-assessment.html>. Datum pristupa: 10.05.2022.
23. Williams P, McWilliams C, Soomro K, Thomas M, Albur M, Williams M. The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to Intensive care unit - a multi-centre cohort study in the South West of England, UK. *J Infect Dis.* 82(6), E24-E26. March 18, 2021.
24. Whitten C. What Is a Differential Blood Count?. WebMD LLC. Medically Reviewed by Poonam Sachdev on November 01, 2021. Dostupno na adresi: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-is-differential-blood-count>. Datum pristupa: 10.05.2022.
25. 1-800-MD-SINAI. Blood differential test. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Last reviewed on: 1/19/2021. Dostupno na adresi: <https://www.mountsinai.org/health-library/tests/blood-differential-test>. Datum pristupa: 10.05.2022.
26. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Differential blood count. *Encyclopædia Britannica*, Inc. 2022.
27. Ross H. Blood Differential Test. Healthline Media a Red Ventures Company. Medically reviewed by Judith Marcin, M.D. Updated on May 11, 2019. Dostupno na adresi: <https://www.healthline.com/health/blood-differential>. Datum pristupa: 11.05.2022.

28. Elite Learning. Interpreting the Complete Blood Count and Differential. ELITE. January 2, 2021. Dostupno na adresi: <https://www.elitelearning.com/resource-center/laboratory/interpreting-the-complete-blood-count-and-differential/>. Datum pristupa: 12.05.2022.
29. Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. NCBI. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605785/>. Datum pristupa: 12.05.2022.
30. Pakos IS, Lo KB, Salacup G, Pelayo J, Bhargav R, Peterson E, i sur. Characteristics of peripheral blood differential counts in hospitalized patients with COVID-19. Eur J Haematol. Volume 105, Issue 6 , Pages 773-778. 2020.
31. Yongxia LI, Wei WU, Yang T, Zhou W, Yimu FU , Feng Q, i sur. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19 .WHO, Chin Med J. (12): E003-E003, 2020.
32. Selim S. Leukocyte count in COVID-19: an important consideration. Springer open. Egypt J Bronchol. volume 14, Article number: 43. 2020.
33. UC Davis Health. What the blood tests of a COVID-19 patient can tell us. Am J Hematol. March 31, 2020.
34. Medline Plus. Complete Blood Count (CBC). National Library of Medicine. 31 July 2020. Dostupno na adresi: <https://medlineplus.gov/lab-tests/red-blood-cell-rbc-indices/>. Datum pristupa: 10.05.2022.
35. Moores D. Complete Blood Count (CBC). Healthline. September 17, 2018. Dostupno na adresi: <https://www.healthline.com/health/cbc>. Datum pristupa: 12.05.2022.
36. University of Michigan health. Complete Blood Count (CBC). Regents of the University of Michigan. 2022. Dostupno na adresi: <https://www.pathology.med.umich.edu/handbook/#/details/182>. Datum pristupa: 12.05.2022.
37. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. PubMed. Biochem Med Zagreb.31(3):030501. 2021.
38. Bellan M, Azzolina D, Hayden E, Gaidano G, Pirisi M, Acquaviva A, i sur. Simple Parameters from Complete Blood Count Predict In-Hospital Mortality in COVID-19. Hindawi J. Article ID 8863053. 2021.

39. Topić E, Janković S, Primorac D: Medicinsko biokemijska dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb, 2004.
40. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
41. Sertić J i sur. Katalog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga, Medicinska naklada, Zagreb, 2008.
42. Janković S, Eterović D: Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Medicinska naklada, Zagreb, 2002.
43. Čvorišćec D, Stavljenić-Rukavina A. Priručnik u procjeni laboratorijskih nalaza iz medicinske biokemije. Medicinska naklada, Zagreb, 1993.

10. ŽIVOTOPIS

Tea Huzjak

Datum i mjesto rođenja: 27.06.1999., Koprivnica, Republika Hrvatska

Adresa: Vinogradska 90, 48000 Koprivnica

E-adresa: huzjak.tea80gmail.com

Broj mobitela: 0955639326

Obrazovanje:

2019. – 2022. Medicinski fakultet u Osijeku- preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

2014. – 2018. Gimnazija Fran Galović Koprivnica – opća gimnazija

2006.-2014. Osnovna škola Đuro Ester Koprivnica