

UDK 37

ISSN 2545 – 4439
ISSN 1857 - 923X

INTERNATIONAL JOURNAL

Institute of Knowledge Management

KNOWLEDGE



Vol. 47. 4.

Scientific Papers

MEDICAL SCIENCES AND HEALTH

KNOWLEDGE - CAPITAL OF THE FUTURE

KIJ

Vol. 47

No. 4

pp. 491 - 808

Skopje 2021

KNOWLEDGE



INTERNATIONAL JOURNAL

**SCIENTIFIC PAPERS
VOL. 47.4**

August, 2021

**INSTITUTE OF KNOWLEDGE MANAGEMENT
SKOPJE**



KNOWLEDGE
International Journal Scientific Papers Vol. 47.4

ADVISORY BOARD

Vlado Kambovski PhD, Robert Dimitrovski PhD, Siniša Zarić PhD, Maria Kavdanska PhD, Venelin Terziev PhD, Mirjana Borota – Popovska PhD, Veselin Videv PhD, Ivo Zupanovic, PhD, Savo Ashtalkoski PhD, Zivota Radosavljević PhD, Laste Spasovski PhD, Mersad Mujevic PhD, Milka Zdravkovska PhD, Drago Cvijanovic PhD, Predrag Trajković PhD, Lazar Stosic PhD, Krasimira Staneva PhD, Nebojsa Pavlović PhD, Daniela Todorova PhD, Baki Koleci PhD, Lisen Bashkurti PhD, Zoran Srzentić PhD, Sinisa Opic PhD, Marija Kostic PhD

Print: GRAFOPROM – Bitola

Editor: IKM – Skopje

Editor in chief

Robert Dimitrovski, PhD

KNOWLEDGE - International Journal Scientific Papers Vol. 47.4

ISSN 1857-923X (for e-version)

ISSN 2545 – 4439 (for printed version)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

President: Academic, Prof. Vlado Kambovski PhD, Skopje (N. Macedonia)

Vice presidents:

Prof. Robert Dimitrovski PhD, Institute of Knowledge Management, Skopje (N. Macedonia)

Prof. Sinisa Zaric, PhD, Faculty of Economics, University of Belgrade, Belgrade (Serbia)

Prof. Venelin Terziev PhD, University of Rousse, Rousse (Bulgaria)

Prof. Mersad Mujevic PhD, Public Procurement Administration of Montenegro (Montenegro)

Prof. Tihomir Domazet PhD, President of the Croatian Institute for Finance and Accounting, Zagreb (Croatia)

Members:

- Prof. Azra Adjajlic – Dedovic PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Aleksandar Korablev PhD, Faculty of economy and management, Saint Petersburg State Forest Technical University, Saint Petersburg (Russian Federation)
- Prof. Anita Trajkovska PhD, Rochester University (USA)
- Prof. Aziz Pollozhani PhD, Rector, University Mother Teresa, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Anka Trajkovska-Petkoska PhD, UKLO, Faculty of technology and technical sciences, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Aneta Mijoska PhD, Faculty of Dentistry, University “St. Cyril and Methodius”, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Alisabri Sabani PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Artan Nimani PhD, Rector, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Ahmad Zakeri PhD, University of Wolverhampton, (United Kingdom)
- Prof. Ana Dzumalievova PhD, South-West University “Neofit Rilski”, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Ali Hajro, PhD, Military Academy “Mihailo Apostolski”, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Branko Sotirov PhD, University of Rousse, Rousse (Bulgaria)
- Prof. Branko Boshkovic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Branimir Kampl PhD, Institute SANO, Zagreb (Croatia)
- Prof. Baki Koleci PhD, University Hadzi Zeka, Peja (Kosovo)
- Prof. Branislav Simonovic PhD, Faculty of Law, Kragujevac (Serbia)
- Prof. Bistra Angelovska, Faculty of Medicine, University “Goce Delcev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Cezar Birzea, PhD, National School for Political and Administrative Studies, Bucharest (Romania)
- Prof. Cvetko Andreevski, Faculty of Tourism, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Drago Cvijanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Dusan Ristic, PhD Emeritus, College of professional studies in Management and Business Communication, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Darijo Jerkovic PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Daniela Todorova PhD, “Todor Kableshev” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Dragan Kokovic PhD, University of Novi Sad, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Dragan Marinkovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)

- Prof. Daniela Ivanova Popova PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Dzulijana Tomovska, PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Evgenia Penkova-Pantaleeva PhD, UNWE -Sofia (Bulgaria)
- Prof. Fadil Millaku, PhD, University “Hadzi Zeka”, Peja (Kosovo)
- Prof. Fatos Ukaj, University “Hasan Prishtina”, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Georgi Georgiev PhD, National Military University “Vasil Levski”, Veliko Trnovo (Bulgaria)
- Prof. Halit Shabani, PhD, University “Hadzi Zeka”, Peja (Kosovo)
- Prof. Halima Sofradzija, PhD, University of Sarajevo, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Haris Halilovic, Faculty of criminology and security, University of Sarajevo, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Helmut Shramke PhD, former Head of the University of Vienna Reform Group (Austria)
- Prof. Hristina Georgieva Yancheva, PhD, Agricultural University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Hristo Beloev PhD, Bulgarian Academy of Science, Rector of the University of Rousse (Bulgaria)
- Prof. Hristina Milcheva, Medical college, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Izet Zeqiri, PhD, Academic, SEEU, Tetovo (N.Macedonia)
- Prof. Ivan Marchevski, PhD, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Ibrahim Obhodjas PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Doc. Igor Stubelj, PhD, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Ivo Zupanovic, PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Ivan Blazhevski, PhD, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Isa Spahiu PhD, AAB University, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Ivana Jelik PhD, University of Podgorica, Faculty of Law, Podgorica (Montenegro)
- Prof. Islam Hasani PhD, Kingston University (Bahrein)
- Prof. Jamila Jaganjac PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jova Ateljevic PhD, Faculty of Economy, University of Banja Luka, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jonko Kunchev PhD, University „Cernorizec Hrabar“ - Varna (Bulgaria)
- Prof Karl Schopf, PhD, Akademie fur wissenschaftliche forchung und studium, Wien (Austria)
- Prof. Katerina Belichovska, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Krasimir Petkov, PhD, National Sports Academy “Vassil Levski”, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Kamal Al-Nakib PhD, College of Business Administration Department, Kingdom University (Bahrain)
- Prof. Kiril Lisichkov, Faculty of Technology and Metallurgy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Krasimira Staneva PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Lidija Tozi PhD, Faculty of Pharmacy, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Laste Spasovski PhD, Vocational and educational centre, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Larisa Velic, PhD, Faculty of Law, University of Zenica, Zenica (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Łukasz Tomczyk PhD, Pedagogical University of Cracow (Poland)

- Prof. Lujza Grueva, PhD, Faculty of Medical Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Lazar Stosic, PhD, Association for development of science, engineering and education, Vranje (Serbia)
- Prof. Lulzim Zeneli PhD, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Lisen Bashkurti PhD, Global Vice President of Sun Moon University (Albania)
- Prof. Lence Mircevaska PhD, High Medicine School, Bitola, (N.Macedonia)
- Prof. Ljupce Kocovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Marusya Lyubcheva PhD, University “Prof. Asen Zlatarov”, Member of the European Parliament, Burgas (Bulgaria)
- Prof. Marija Magdinceva – Shopova PhD, Faculty of tourism and business logistics, University “Goce Delchev”, Shtip (N. Macedonia)
- Prof. Maria Kavdanska PhD, Faculty of Pedagogy, South-West University Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Maja Lubenova Cholakova PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Mirjana Borota-Popovska, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mihail Garevski, PhD, Institute of Earthquake Engineering and Engineering Seismology, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Misho Hristovski PhD, Faculty of Veterinary Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mitko Kotovchevski, PhD, Faculty of Philosophy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Milan Radosavljevic PhD, Dean, Faculty of strategic and operational management, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Marija Topuzovska-Latkovikj, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Marija Knezevic PhD, Academic, Banja Luka, (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Margarita Bogdanova PhD, D.A.Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Mahmut Chelik PhD, Faculty of Philology, University “Goce Delchev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Mihajlo Petrovski, PhD, Faculty of Medical Sciences, University “Goce Delchev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Marija Mandaric PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Marina Simin PhD, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
- Prof. Miladin Kalinic, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
- Prof. Marijan Tanushevski PhD, Macedonian Scientific Society, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Mitre Stojanovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Miodrag Smelcerovic PhD, High Technological and Artistic Vocational School, Leskovac (Serbia)
- Prof. Nadka Kostadinova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Natalija Kirejenko PhD, Faculty For economic and Business, Institute of Entrepreneurial Activity, Minsk (Belarus)
- Prof. Nenad Taneski PhD, Military Academy “Mihailo Apostolski”, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Nevenka Tatkovic PhD, Juraj Dobrila University of Pula, Pula (Croatia)
- Prof. Nedžad Korajlic PhD, Faculty of criminal justice and security, University of Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)

- Prof. Nikola Sabev, PhD, Angel Kanchev University of Ruse, Ruse (Bulgaria)
- Prof. Nonka Mateva PhD, Medical University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Nikolay Georgiev PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Nishad M. Navaz PhD, Kingdom University (India)
- Prof. Nano Ruzhin PhD, Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Oliver Dimitrijevic PhD, High medicine school for professional studies “Hipokrat”, Bujanovac (Serbia)
- Prof. Paul Sergius Koku, PhD, Florida State University, Florida (USA)
- Prof. Primoz Dolenc, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Petar Kolev PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Pere Tumbas PhD, Faculty of Economics, University of Novi Sad, Subotica (Serbia)
- Prof. Rade Ratkovic PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Rositsa Chobanova PhD, University of Telecommunications and Posts, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rossana Piccolo PhD, Università degli studi della Campania - Luigi Vanvitelli (Italy)
- Prof. Rumen Valcovski PhD, Imunolab Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rumen Stefanov PhD, Faculty of public health, Medical University of Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Rumen Tomov PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Sasho Korunoski PhD, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Snezhana Lazarevic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Stojan Ivanov Ivanov PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Stojna Ristevska PhD, High Medicine School, Bitola, (N. Macedonia)
- Prof. Suzana Pavlovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)
- Prof. Sandra Zivanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Shyqeri Kabashi, College “Biznesi”, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Temelko Risteski PhD, Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Todor Krystevich, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Todorcka Atanasova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Tzako Pantaleev PhD, NBUniversity, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Vojislav Babic PhD, Institute of Sociology, University of Belgrade (Serbia)
- Prof. Volodymyr Denysyuk, PhD, Dobrov Center for Scientific and Technological Potential and History studies at the National Academy of Sciences of Ukraine (Ukraine)
- Prof. Valentina Staneva PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Venus Del Rosario PhD, Arab Open University (Philippines)
- Prof. Vjollca Dibra PhD, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Yuri Doroshenko PhD, Dean, Faculty of Economics and Management, Belgorod (Russian Federation)
- Prof. Zlatko Pejkovski, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Zivota Radosavljevic PhD, Faculty FORCUP, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Zorka Jugovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)

REVIEW PROCEDURE AND REVIEW BOARD

Each paper is reviewed by the editor and, if it is judged suitable for this publication, it is then sent to two referees for double blind peer review.

The editorial review board is consisted of 63 members, full professors in the fields 1) Natural and mathematical sciences, 2) Technical and technological sciences, 3) Medical sciences and Health, 4) Biotechnical sciences, 5) Social sciences, and 6) Humanities from all the Balkan countries and the region.

CONTENTS

CONSERVATIVE SURGICAL TREATMENT IN KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMORS ASSOCIATED WITH LOW RECURRENCE RATE	507
Sonja Rogoleva Gjurovski.....	507
Cena Dimova	507
IMPLANT PROTECTIVE OCCLUSION AN IMPORTANT ELEMENT FOR SUCCESS OR FAILURE OF PROSTHETIC RESTORATIONS	513
Natasha Stavreva	513
ADVANTAGES OF LASER USAGE IN DENTAL IMPLANOLOGY	519
Kiro Papakoca.....	519
Mihajlo Petrovski	519
POTENTIAL RELATIONSHIP BETWEEN INCLINATION OF THE LOWER INCISORS AND MANDIBULAR SYMPHYSIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH ANTERIOR CROSSBITE.....	525
Silviya Krasteva.....	525
Stilyana Krasteva.....	525
Petya Hadzhigeorgieva- Kanazirska.....	525
Elka Popova.....	525
COMPLICATIONS WITH DENTAL IMPLANTATION.....	535
Miki Molcanov	535
Kiro Papakoca.....	535
MODERN SURGICAL SETS FOR INSTALLATION OF DENTAL IMPLANTS	539
Ljupka Arsovski	539
Kiro Papakoca.....	539
MOST COMMON SYSTEMIC DISORDERS: IMPLICATIONS AND CONSIDERATIONS FOR PROSTHODONTIC TREATMENT	543
Natasha Stavreva	543
PTERYGOID IMPLANTS – TREATMENT OPTION FOR AN ATROPHIC MAXILLA: AN ARTICLE REVIEW	549
Kiro Papakoca.....	549
Tome Piperevaliev	549
ASSOCIATION BETWEEN HPV DNA INFECTION AND BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN WITH SQUAMOUS CELL ABNORMALITIES OF THE UTERINE CERVIX	555
Drage Dabeski	555
APPLICATION OF 3D AND 4D ULTRASOUND IN EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL SPLIT ON LIP AND PALATE.....	563
Tatyana Atanasova	563
Mario Davidkov.....	563
CLINICAL LABORATORY EVALUATION OF GESTATIONAL THYROID FUNCTION IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER.....	569
Boyan Delev	569
Tanya Deneva	569
Boyan Nonchev	569
Antoaneta Argatska	569
Persiyana Nyagolova	569
Maria Miteva	569
SAFE REDUCTION OF CESAREAN SECTION RATE IN THE SECOND STAGE OF LABOR – POSSIBLE SOLUTIONS	575
Sergei Slavov	575

SPECIFIC CARE OF WOMEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DURING PREGNANCY ...	579
Lilia Koleva	579
Anatoli Kolev	579
Nadia Manolova	579
Kristin Nacheva	579
TREND OF ROBOTIC SURGERY IN GYNECOLOGY IN BULGARIA - CAUSES	585
Darina Mineva	585
INTENSIVE CARE MANAGEMENT IN TREATING PATIENTS IN COVID-19 CONDITIONS	589
Anushka Dimitrova.....	589
PATIENT SAFETY DURING HARMTANN REVERSAL PROCEDURES	595
Boyko Atanasov	595
CAN OBESITY AND OXIDATIVE STRESS LEAD TO ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY?	599
Kamen Stanev.....	599
Asen Ivanov	599
Todor Gonovski.....	599
PATIENT SAFETY IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE SIGMOID VOLVULUS	603
Boyko Atanasov	603
ANATOMICAL VARIATIONS OF THE DARWIN'S TUBERCLES OF THE HUMAN EAR IN YOUNG POPULATION	607
Svetlana Jovevska.....	607
CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING ENZYMES IN PATIENTS WITH COVID-19	611
Ankica Pop-Kostova.....	611
Tatjana Ruskovska.....	611
CONCENTRATION OF TOTAL IMMUNOGLOBULIN-E LEVEL IN SERUM OF PATIENTS WITH SARS COV-2 VIRAL INFECTION.....	617
Verica Jakjimoska.....	617
EFFECT OF COLLAGEN INDUCED ARTHRITIS ON THE CPR IN WHITE LABORATORY RAT	621
Mire Spasov	621
Icko Gjorgoski	621
Verica Spasova	621
PHARMACOLOGICAL APPROACH FOR TREATMENT OF INFLUENZA	627
Milica Simova.....	627
Tijana Serafimovska	627
Dejan Trajkov	627
Marija Darkovska Serafimovska	627
ANXIETY SYMPTOMS AMONG PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM.....	633
Aneta Spasovska Trajanovska	633
Danijela Janicevic Ivanovska	633
INTERACTION BETWEEN DIAGNOSIS BY ICD 10 CLASSIFICATIONS AND ABNORMAL EEG	637
Valentina Talevska	637
Angela Talevska	637
THE ELECTROMAGNETIC HYPERSENSITIVITY (EHS) - A NEW CHALLENGE TO OUR CIVILIZATION – A MINI REVIEW	643
Vassilka Ilieva	643
EEG ABNORMALITIES IN FORENSIC PATIENTS.....	649
Valentina Talevska	649
Angela Talevska	649

CHARACTERISTICS OF PATIENTS FROM THE ASPECT OF THE CRIMINAL OFFENSE.....	655
Valentina Talevska	655
Angela Talevska	655
Aneta Hristova.....	655
AWARENESS OF STUDENTS IN EDUCATIONAL INSTITUTIONS ABOUT EPILEPSY	663
Dimitrina Blagoeva.....	663
MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE PREVENTION OF ABANDONMENT OF CHILDREN WITH CONGENITAL CLEFT OF THE LIP AND PALET	669
Tatyana Atanasova	669
ASSESSMENT OF THE REHABILITATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH STROKE - A PRELIMINARY STUDY	675
Harieta Elkova	675
Galina Mratskova	675
ALGORITHM FOR FUNCTIONAL ASSESSMENT IN PATIENTS WITH MYOFASCIAL PAIN SYNDROME	681
Stamenka Mitova.....	681
EFFECTS OF KINESITHERAPY ON PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC STROKE.....	687
Elvira Nikovska	687
Daniela Lyubenova.....	687
EFFICIENCY OF DECONGESTIVE PHYSIOTHERAPY METHODS IN PATIENTS WITH LYMPHEDEMA	693
Lence Nikolovska	693
Hristina Bogdanovska.....	693
APPLICATION OF A MODEL OF RHEUMATOLOGICAL CARE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES BY A NURSE.....	699
Stefka Stoilova.....	699
Daniela Taneva.....	699
Mariela Geneva-Popova	699
DIAGNOSTIC SYSTEM FOR FUNCTIONAL ASSESSMENT OF PATIENTS WITH THE O'DONOGHUE TRIAD	705
Mariya Gramatikova.....	705
ROLE OF YUMEIHO THERAPY AND ACUPRESSURE IN REDUCING BACK PAIN DUE TO SCOLIOSIS AND KYPHOSIS OF THE SPINE	711
Lence Nikolovska	711
Nenad Arsik.....	711
EFFECT OF ERGON IASTM TECHNIQUE ON RANGE OF MOTION IN PATIENTS WITH BIMALEOLAR FRACTURE	717
Nasko Nikolaev	717
Mariya Gramatikova.....	717
Stamenka Mitova.....	717
SPA TOURISM AND PREVENTION.....	723
Maria Becheva.....	723
Nina Becheva.....	723
Gergana Pavlova.....	723
Stilyana Bekir	723
Rayna Petrova.....	723
Penka Kruchkova.....	723
CRIMINAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS	731
Valentina Talevska	731
Angela Talevska	731

MANAGING INTRAOPERATIVE FLOPPY IRIS SYNDROME WITH CANABRAVA PUPIL DILATOR	737
Naum Trpenoski	737
Aleksandar Veselinovic	737
Marija Cvetanovic	737
Marija Grekovska Mitrova	737
DIABETIC RETINOPATHY	745
Strahil Gazepov	745
Sheribane Emini	745
CONJUNCTIVITIS, TYPES OF INFLAMMATION OF THE CONJUCTIVA, PRESENTATION AND COMPARISON OF CLASSIC VIRUS CONJUNCTIVITIES AND CONJUCTIVITIS CAUSED BY SARS-CoV-2 VIRUS	751
Mario Gjufteski.....	751
Strahil Gazepov	751
UVEAL SCREENING.....	757
Strahil Gazepov	757
Sanja Shopova	757
Vlado Spirovski.....	757
Vesna Pesheva Jankovski	757
EDUCATIONAL STANDARDS AND FORMATION OF KEY COMPETENCES IN THE EDUCATION OF MEDICAL LAB ASSISTANTS	765
Pavlina Teneva	765
HEALTH EDUCATION OF STUDENTS AS A PRIORITY OF HEALTH PROMOTION AND HEART RISK PREVENTION	771
Tanya Popova	771
RISK MANAGEMENT IN CLINICAL LABORATORY.....	779
Denitsa Trancheva	779
FACTORS AFFECTING THE NURSES' SATISFACTION FOR THEIR WORK IN THE CENTER FOR COMPREHENSIVE CARE OF CHILDREN INJURIES AND CHRONIC DISEASES	785
Monika Obreykova.....	785
HEALTHCARE QUALITY IMPROVEMENTS AND PATIENT SAFETY - ADDED VALUE OF THE STATE CONTROL	791
Alexandrina Gigova.....	791
Zlatitsa Petrova.....	791
CHRONIC OCCUPATIONAL STRESS IN HEALTH CARE PROFESSIONALS DURING A PANDEMIC.....	797
Kristina Zaharieva	797
Tatyana Atanasova	797
Teodora Nedeva.....	797
CONTEMPORARY MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS AND APPLICATION OF THE INTELLIGENT HUMAN-COMPUTER INTERACTION.....	803
Ivan Rozalinov Ralev	803

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING ENZYMES IN PATIENTS WITH COVID-19

Ankica Pop-Kostova

General City Hospital “8th September” - Skopje, Republic North Macedonia, apopkostova@yahoo.com

Tatjana Ruskovska

University “Goce Delcev” - Stip, Republic North Macedonia, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Abstract: Laboratory tests in patients with COVID-19 are of particular importance to assure correct approach towards the patient, both at the time of diagnosis and further during the treatment. The goal of this study was to conduct detailed analysis of the levels of circulating enzymes: AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB in patients with COVID 19 depending on their clinical presentation. This study was designed as a retrospective observation study which was started after approval from the Ethics Committee of the General City Hospital “8th September”, Skopje. In total, the study includes 115 patients that are divided in two groups: Group A – COVID-19 asymptomatic patients and patients with mild symptoms, N=55 (36 men и 19 women; mean age: 53.3 ± 1.4 years) and Group B – COVID-19 patients with moderate and severe symptomatology for which in-hospital treatment was necessary, N=60 (38 men и 22 women; mean age: 56.1 ± 1.3 years). All the patients had positive PCR verification for SARS-CoV-2 and were admitted into the hospital’s Triage center and Department of infection diseases. The severe cases were further hospitalized in the COVID-19 wards. This study was conducted from September 2020 until December 2020. No significant age difference was observed between the two groups of patients. At the admission, patients who further developed moderate to severe clinical presentation of COVID-19 had higher values of circulating enzymes AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB, compared to asymptomatic and mild cases. Mean values of AST, GGT and LDH were significantly higher in the patients from Group B compared to Group A. During the medical treatment, in some of these patients the values of circulating enzymes dropped back to the reference values, whereas in some of them the values increased dramatically. The simultaneous increase of the values of inflammatory markers indicates that the patient is in severe clinical condition. By performing these routine serum enzyme assays in patients with COVID-19, damage to the lungs, liver, muscles and other tissues and organs can be estimated and further monitored, up to failure of individual organs and entire organ systems or return to the reference values and complete recovery. From the results of this study, supported with the available data from the literature, it can be concluded that the circulating enzymes AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB are prognostic factors for the disease outcome in patients with COVID-19. From a clinical perspective, these findings may be of help in early triage of the patients, but also for monitoring of damage of the lungs, liver and other tissues and organs, as well as for careful use of drugs that may cause liver toxicity in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, circulating enzymes, liver damage, lung damage, muscle damage.

КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА ЦИРКУЛИРАЧКИТЕ ЕНЗИМИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19

Анкица Поп-Костова

ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“ – Скопје, Република Северна Македонија, apopkostova@yahoo.com

Татјана Рушковска

Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Република Северна Македонија,
tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Резиме: Лабораториските анализи кај пациенти со COVID-19 се од големо значење за правилен пристап кон пациентот, како при самото поставување на дијагнозата, така и при понатамошното лекување. Целта на оваа студија беше да се изврши детална анализа на вредностите на циркулирачките ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB кај пациенти со COVID-19 зависно од тежината на клиничката слика. Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија и беше започната после одобрувањето од страна на Етичката комисија при Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје. Студијата вклучува вкупно 115 пациенти поделени во две групи: А група - асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19, N=55 (36 мажи и 19 жени; средна возраст: 53.3 ± 1.4 год.) и Б група - средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа, N=60 (38 мажи и 22 жени; средна возраст: 56.1 ± 1.3 год.). Сите пациенти имаа позитивен PCR-тест за SARS-CoV-

2 и беа пријавени за преглед на Тријажниот центар и Инфективната амбуланта во болницата. Тешките случаи понатаму беа хоспитализирани на одделите за лекување од COVID-19. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 година. Не беше регистрирана сигнификантна разлика во однос на возраста кај двете групи пациенти. При првиот преглед, пациентите кои подоцна развиваа средно тешка и тешка клиничка слика на COVID-19 имаа повисоки вредности на испитуваните циркулирачки ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB во споредба со асимптоматските и лесните случаи. Средните вредности на AST, GGT и LDH беа сигнификантно повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Во текот на лекувањето кај дел од овие пациенти циркулирачките ензими се враќаа во рамките на референтните вредности, додека кај дел од нив вредностите драстично се зголемуваа. Паралелното зголемување на вредностите и на воспалителните маркери укажува дека пациентот е во тешка клиничка состојба. Со изработка на овие рутински анализи на серумски ензими кај пациенти со COVID-19 може да се проценат и понатаму да се следат оштетувањата на белите дробови, црниот дроб, мускулите и другите ткива и органи, сè до откажување на одделни органи и затајување на цели органски системи, или пак враќање на вредностите во нормала и целосно излекување. Од резултатите од оваа студија, поткрепени со достапните податоци од литературата, може да се заклучи дека циркулирачките ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB претставуваат прогностички фактори за исходот на болеста кај пациенти со COVID-19. Од клиничка перспектива, овие наоди можат да помогнат во раната тријажа на пациентите, но исто така и за следење на оштетувањето на белите дробови, црниот дроб и другите ткива и органи, како и за внимателна употреба на лекови кои можат да предизвикаат токсичност на црниот дроб кај пациенти со COVID-19.

Клучни зборови: COVID-19, циркулирачки ензими, оштетување на црн дроб, оштетување на бели дробови, оштетување на мускули.

1. ВОВЕД

Појавата на COVID-19 создаде глобална криза во јавното здравство во целиот свет. Коронавирусната инфекција како новонастанато заболување е предизвикана од корона вирусот SARS-CoV-2, кој за прв пат беше откриен кон крајот на 2019 година во примероци од земен брис од грло кај пациенти со пневмонија од непозната етиологија во градот Вухан, провинција Хубеи, Кина (Huang et al., 2020). Состојбата многу бргу се влоши во светски рамки и поради тоа во февруари 2020 година Светската Здравствена Организација прогласи пандемија од COVID-19 како итен здравствен проблем од меѓународен интерес. Во Македонија официјално првиот случај на заболен од COVID-19 е регистриран на 26-ти февруари 2020 година кај наша сограѓанка повратник од странство, конкретно од Италија.

COVID-19 се карактеризира со висока контагиозност и изразита варијабилност во клиничката слика која се движи во широк дијапазон - од асимптоматски случаи па сè до случаи со фатален исход. Пациентите со тежок тек на болеста можат да развијат акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) со респираторна инсуфициенција, срцева слабост, коагулопатија, сепса и мултиорганска инсуфициенција, што бара внимателна грижа во единицата за интензивна нега и механичка вентилација. Докажано е дека вирусот влијае на повеќе органи и системи, како што се срцето, бубрезите, црниот дроб, нервниот систем и крвните садови. Пациентите со дијабет, хипертензија, карцином, кардиопатија, нефропатија и заболувања на црниот дроб се со поголем ризик да развијат тешка форма на болеста. Вкупната стапка на смртност кај COVID-19 е висока кај постарите пациенти (Wu & McGoogan, 2020).

Кај висок процент од пациентите инфицирани со SARS-CoV-2 се јавува оштетување на црниот дроб, што е особено изразено кај оние со претходни црnodробни заболувања (Pawlotsky, 2020). Оштетувањата на хепаталната функција главно се карактеризираат со акутно зголемување на нивото на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и γ -глутамил транспептидаза (GGT). Сепак, можните механизми сè уште се нејасни и може да се препишат на нарушувања на имунолошкиот систем, директна цитотоксичност, оштетувања на црниот дроб предизвикани од бројните хепатотоксични лекови (антипиретици, антибиотици, антивирусни лекови и стероиди), или пак реактивирање на веќе постоечко заболување на црниот дроб (Wang et al., 2020). Истражувањата сугерираат дека постои корелација помеѓу сериозноста на вирусната инфекција и степенот на оштетување на црниот дроб, а со тоа и покачувањето на хепаталните ензими. GGT како хепатален маркер може да е покачен уште при приемот на пациентите и да се зголеми на многу повисоко ниво за време на хоспитализацијата, додека зголемување на алкалната фосфатаза (ALP) не е забележано.

Лактат дехидрогеназата (LDH) е ензим вклучен во генерирањето на енергија преку катализирање на реверзибилната реакција на претворање на лактат во пируват. Присутна е во скоро сите телесни клетки, со највисоки нивоа во срцето, црниот дроб, белите дробови, мускулите, бубрезите и крвните клетки. Циркулирачката LDH претставува општ индикатор за акутно или хронично оштетување на ткивото и се

смета за воспалителен маркер. Познато е дека LDH е зголемена при акутно и сериозно оштетување на белите дробови. Кај пациенти со COVID-19, LDH и Ц-реактивниот протеин (CRP) може да претставуваат одраз на степенот на оштетување на белите дробови. Компјутерската томографија (КТ) на градниот кош има клучна улога во дијагностицирањето и проценката на сериозноста на зафатеноста на белите дробови со пневмонија кај COVID-19 (Pan et al., 2020). КТ протоколите се користат за проценка на пулмоналното оштетување (Chung et al., 2020), а наодите од КТ се корисни за да се предвиди понатамошниот исход и текот на болеста (Colombi et al., 2020). Но за жал КТ-скенирањето не е достапно во сите оддели за итни случаи и тријажни центри. Во таков случај вредностите на LDH и CRP може да бидат корисни за рано идентификување на пациенти со висок ризик за акутна респираторна инсуфициенција. Пациентите со високи вредности на LDH и CRP, дури и ако не се жалат на диспнеја или пак имаат само низок степен на респираторна инсуфициенција, може да имаат корист од брза хоспитализација, рано набљудување и правилен и навремен третман, што потенцијално води кон добар исход од лекувањето.

Циркулирачката креатин киназа (СК) претставува маркер што укажува на оштетување на мускулите и е потенцијално поврзана со потешка форма на COVID-19. Новиот коронавирус може да предизвика вирусен миозитис, како што беше забележано претходно и кај други коронавирусни инфекции. Познато е дека SARS-CoV-2 го користи ангиотензин-конвертирачкиот ензим 2 (ACE-2) како рецептор за да влезе во човечките респираторни клетки и да предизвика инфекција. Поради присуството на ACE-2 во разни ткива, вклучително и мускулите, можно е вирусот директно да ги напаѓа скелетните мускули преку истиот пат. Затоа е веродостојно да се предложи следење на СК кај пациенти со COVID-19, особено кога тие се жалат на мускулна болка и слабост (Rivas-García et al., 2020). Дали зголемувањето на нивото на циркулирачката СК е предизвикано од вирусен миозитис, имунолошка хиперактивација, токсичен ефект на цитокини или други механизми, тоа е предмет на понатамошни истражувања. Сепак, поради ниската сензитивност, овој параметар не може да се користи како самостоен маркер, туку треба да се комбинира со други параметри за да може да се даде мислење и проценка за текот на болеста.

Срцевите биомаркери се супстанции што се ослободуваат во крвта кога миокардната клетка е оштетена или под стрес и можат да бидат корисни при рано предвидување или дијагностицирање на болеста (Halushka et al., 2019). СК-МВ, еден од трите изоензими на СК, е присутен во високи концентрации во миокардот, иако може да се открие и во мозокот и скелетните мускули. Ослободувањето на СК-МВ во циркулацијата и последователното зголемување на неговата активност во серумот долги години се користи за да се дијагностицира миокардна некроза и нејзините клинички манифестации, на пример миокарден инфаркт, но поврзан со почувствителни и специфични биомаркери како што е тропонинот. Овие параметри беа воведени во клиничката пракса при дијагностика и третман на COVID-19. Повисоките вредности на СК-МВ во серумот се значително поврзани со полош клинички статус и намалено преживување кај пациенти со COVID-19.

Имајќи ги предвид сите овие податоци од литературата, целта на нашето истражување беше да се определат и анализираат вредностите на гореспоменатите циркулирачки ензими при првиот преглед кај пациенти со различна клиничка манифестација на COVID-19.

2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациска студија и беше започната после одобрувањето од страна на Етичката комисија при Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје, која во периодот од март 2020 година е пренаменета и преименувана во главен КОВИД центар за територијата на цела Република Северна Македонија, организирана со Тријажен центар. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 год. Услови за влез во студијата се следните: мажи и жени на возраст од 25 до 66 год., без претходни заболувања, со потврдена дијагноза на COVID-19 со позитивен PCR-тест. Критериуми за исклучување од студијата беа следните: пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), пациенти со хронична бубрежна болест на дијализа, пациенти со дијабет, бремени жени и пациенти со карцином. Сите пациенти беа пријавени за амбулантски преглед и лекување на Инфективната амбуланта и Тријажниот центар во болницата. Лесните случаи беа следени и лекувани преку дневна болница, а тешките случаи беа хоспитализирани на одделите за лекување на пациенти со COVID-19.

Студијата вклучува:

А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19; N=55 (36 мажи и 19 жени) и

Б група- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа; N=60 (38 мажи и 22 жени).

Кај секој пациент беше направен рутински преглед од страна на доктор со мерење на виталните параметри (телесна температура, кислородна сатурација, срцев ритам, крвен притисок) и земање на материјал за крвни анализи. Направена е и рендген снимка на бели дробови и срце со цел да се утврди дали е присутна бронхопневмонија. Циркулирачките ензими се изработуваа со помош на автоматизиран биохемиски анализатор Dimension RxL, со оригинални реагенси наменети за истиот. За статистичка обработка на резултатите е користена програмата SPSS.

3. РЕЗУЛТАТИ

Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. На тој начин е исклучено влијанието на возраста врз останатите испитувани параметри и исходот од болеста.

Средните вредности на AST, ALT и GGT беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А, при што разликата беше статистички сигнификантна за AST и GGT ($p < 0.01$).

Средните вредности на СК и СК-МВ беа повисоки кај пациентите од Група Б, но без статистичка сигнификантност.

Висока статистичка сигнификантност е регистрирана кај LDH, која беше значајно повисока кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.001$).

Сите овие резултати се прикажани во Табела 1.

Табела 1. Вредности на циркулирачките ензими кај испитуваните пациенти со COVID-19.

	Група А		Група Б	
	Средна вредност ± стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност	Средна вредност ± стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност
Возраст (год.)	53.3 ± 1.4	50.5 - 56.1	56.1 ± 1.3 <i>ns</i>	53.5 - 58.7
AST (U/L)	40.7 ± 3.5	33.7 - 47.6	54.5 ± 3.8*	46.9 - 62.1
ALT (U/L)	62.3 ± 7.4	47.4 - 77.2	63.9 ± 7.4 <i>ns</i>	49.0 - 78.8
LDH (U/L)	332.0 ± 23.2	285.6 - 378.4	439.0 ± 23.6**	391.9 - 486.2
GGT (U/L)	49.4 ± 4.6	40.2 - 58.6	97.6 ± 13.0*	71.7 - 123.6
СК (U/L)	179.5 ± 55.5	68.2 - 290.8	214.0 ± 33.9 <i>ns</i>	146.3 - 281.8
СК-МВ (U/L)	19.7 ± 1.0	17.7 - 21.7	22.6 ± 1.4 <i>ns</i>	19.8 - 25.3

Група А - асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19

Група Б - средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа

** $p < 0.001$; * $p < 0.01$; *ns* - несигнификантно, споредено со група А

4. ДИСКУСИЈА

Во рамките на ова истражување вршме анализа на вредностите на циркулирачките ензими кај пациенти кои се јавиле на прв преглед во Тријажниот центар или Инфективната амбуланта во Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје. Нашите резултати покажуваат дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на црnodробните ензими AST и GGT во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Клиничките податоци покажуваат дека кај пациентите кои развиваат особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавуваат бројни компликации, вклучително и оштетување на црниот дроб (An et al., 2021), но исто така и хематолошки, кардиоваскуларни и респираторни нарушувања, секундарни инфекции, нарушувања на белодробната функција и појава на електролитен дисбаланс. Сите овие компликации водат кон фатален исход на COVID-19.

Резултатите од нашето истражување покажуваат исто така дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика на COVID-19 при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на LDH во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Абнормалните вредности на LDH не само што можат да резултираат од црnodробно и срцево оштетување, туку можат да предочат оштетувања и на други органи, како и намалена оксигенација. Бидејќи LDH е присутна и во белодробното ткиво, покачените нивоа забележани кај COVID-19, но и кај други вирусни респираторни инфекции, може

да претставуваат ран показател за степенот на оштетување на белите дробови, што може да влијае и врз крајниот клинички исход (Henry et al., 2020). LDH претставува општ индикатор за акутно или хронично оштетување на ткивата и се смета за воспалителен маркер. Во литературата е опишано дека вредностите на LDH се зголемени при акутно и сериозно оштетување на белите дробови, или кога постојат и други интерстицијални белодробни инфекции (McFadden & Oliphant, 1991). Кај асимптоматските и лесните случаи на COVID-19 LDH е незначително покачена и за кратко време после лекувањето вредностите се враќаат во нормала. Од друга страна, кај средно тешките и тешките случаи на COVID-19, и посебно кај хоспитализираните пациенти, вредноста на LDH забележува пораст. Врз основа на вредностите на LDH, може многу рано да се процени ризикот од механичка инвазивна вентилација.

Кај пациентите со особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавува значително нарушување на заштитниот имунолошки одговор со сериозна дисфункционална состојба што доведува до синдром на значително ослободување на цитокини и појава на сериозно воспаление што на крај води до мултисистемска инсуфициенција и многу често до фатален исход. При вакви состојби се јавува комплетно нарушување на ензимолошкиот статус и појава на екстремно покачени вредности на циркулирачките ензими.

Пациентите со веќе постоечки срцеви заболувања имаат поголем ризик за развој на акутен кардиоваскуларен синдром во рамките на COVID-19. Неодамнешните истражувања покажаа дека SARS-CoV-2 може да предизвика акутна болест слична на миокардитис кај инаку здрав пациент (Inciardi et al., 2020). Срцевите биомаркери се силно поврзани со воспалителните маркери, што укажува на тоа дека срцевите биомаркери можат да ја следат севкупната сериозност на болеста и дисфункцијата на повеќе органи и органски системи. Во текот на првата недела по приемот може да послужат како параметри за набљудување и рана интервенција. Значително повисоки нивоа на срцевите биомаркери има кај критично болните пациенти и особено кај оние со фатален исход во споредба со нивоата кај пациентите кои не биле критично болни и успешно закрепнале.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Од резултатите од оваа студија може да се заклучи дека пациентите кои при првиот преглед имаат значително покачени вредности на циркулирачките ензими се со зголемен ризик од развој на потешка форма на болеста следена со зголемено ниво на воспалителните маркери и потенцијално фатален исход. Од клиничка перспектива, овие наоди можат да помогнат во раната тријажа на пациентите, но исто така и за внимателно следење на оштетувањето на белите дробови, црниот дроб и другите ткива и органи, како и за внимателна употреба на лекови кои можат да предизвикаат токсичност на црниот дроб кај пациенти со COVID-19.

РЕФЕРЕНЦИ

- An, Y. W., Song, S., Li, W. X., Chen, Y. X., Hu, X. P., Zhao, J., Li, Z. W., Jiang, G. Y., Wang, C., Wang, J. C., Yuan, B., & Liu, H. Q. (2021). Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*, 18(1), 176-186. <https://doi.org/10.7150/ijms.50691>
- Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., Cui, J., Xu, W., Yang, Y., Fayad, Z. A., Jacobi, A., Li, K., Li, S., & Shan, H. (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
- Colombi, D., Bodini, F. C., Petrini, M., Maffi, G., Morelli, N., Milanese, G., Silva, M., Sverzellati, N., & Michieletti, E. (2020). Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 296(2), E86-e96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>
- Halushka, P. V., Goodwin, A. J., & Halushka, M. K. (2019). Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol*, 14, 211-238. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827>
- Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*, 38(9), 1722-1726. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi, R. M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., Cani, D. S., Cerini, M., Farina, D., Gavazzi, E., Maroldi, R., Adamo, M., Ammirati, E., Sinagra, G., Lombardi, C. M., & Metra, M. (2020).

- Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5(7), 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- McFadden, R. G., & Oliphant, L. D. (1991). Serum lactate dehydrogenase in interstitial lung disease. *Chest*, 100(4), 1182. <https://doi.org/10.1378/chest.100.4.1182-b>
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., Zheng, D., Wang, J., Hesketh, R. L., Yang, L., & Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295(3), 715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Pawlotsky, J. M. (2020). COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(9), 523-525. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0328-2>
- Rivas-García, S., Bernal, J., & Bachiller-Corral, J. (2020). Rhabdomyolysis as the main manifestation of coronavirus disease 2019. *Rheumatology (Oxford)*, 59(8), 2174-2176. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa351>
- Wang, Y., Liu, S., Liu, H., Li, W., Lin, F., Jiang, L., Li, X., Xu, P., Zhang, L., Zhao, L., Cao, Y., Kang, J., Yang, J., Li, L., Liu, X., Li, Y., Nie, R., Mu, J., Lu, F., Zhao, S., Lu, J., & Zhao, J. (2020). SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*, 73(4), 807-816. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>