

**POST-COVID CONDITION - PULMONARY OR SYSTEMIC,  
REVERSIBLE OR IRREVERSIBLE?****POSTKOVID STANJE - PLUĆNO ILI SISTEMSKO, REVERZIBILNO  
ILI IREVERZIBILNO?**Marija Laban<sup>1</sup>, Vesna Škodrić Trifunović<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za pulmologiju, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija**Correspondence:** vesna.skodric2015@gmail.com**Abstract**

During the COVID-19 pandemic, many patients were completely recovered, and about 30% of patients had prolonged symptoms, independent from the severity of their clinical picture of the COVID-19. There is no correlation between severe acute COVID and severe post-COVID syndrome. According to the NICE 2020 recommendations, the term *long covid* includes symptomatic COVID-19 (period 4 - 12 weeks after acute disease) and post-COVID-19 syndrome. According to the WHO post-COVID-19 syndrome is a condition in persons with a history of probable or confirmed COVID infection, usually 3 months from the onset of COVID-19, with symptoms lasting at least 2 months, that cannot be explained by an alternative diagnosis. Intolerance to physical exertion, experiencing breathing difficulty and neuropsychiatric disorders are the most common and the longest lasting difficulties. Most common respiratory post-COVID manifestation is persistent dyspnea, while persistent pulmonary fibrosis was extremely rare. In almost half of patients who have had severe COVID pneumonias, there was no absolute correlation between pulmonary function disorders and thoracic CT images, and disorders kept persisting after complete radiographic regression. Dominant manifestation of these disorders is reduced lung diffusion capacity for CO (TLCOc, KCOc), while spirometry values are mostly normal. Pulmonary thromboembolism, myocarditis, anxiety-depressive disorder, forgetfulness and hair loss are some of the serious post-COVID complications. A significant number of patients need physical rehabilitation.

**Keywords:**post-COVID,  
recovery,  
pulmonary function,  
pulmonary fibrosis

## Sažetak

Tokom pandemije COVID-19 mnogi oboleli pacijenti su u potpunosti bili izlečeni. Ipak, oko 30% obolelih je imalo prolongirane simptome, nezavisne od težine kliničke slike kovida. Nije postojala korelacija između težine bolesti i težine postkovid sindroma. U skladu sa preporukama Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i nege 2020 (NICE 2020), termin dugotrajni kovid (engl. *long covid*) uključuje simptomatski COVID-19 (period 4 - 12 nedelja nakon akutne bolesti) i postkovid-19 sindrom. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji, postkovid-19 sindrom je stanje koje se razvija kod osobe koja je imala potvrđenu ili verovatnu kovid infekciju obično tri meseca nakon bolesti COVID-19, sa simptomima koji traju najmanje dva meseca i ne mogu se objasniti drugom dijagnozom. Prolongirani umor, otežano disanje i neuropsihijatrijske smetnje najčešće su postkovid tegobe. Najčešća respiratorna postkovid manifestacija je uporna dispneja, dok je perzistentna plućna fibroza bila izuzetno retka. Kod više od polovine pacijenata koji su imali tešku kovid pneumoniju nije bilo apsolutne korelacije između nalaza plućne funkcije i nalaza skenera grudnog koša, tj. poremećaj disajne funkcije perzistirao je i nakon potpune radiografske regresije. Dominantna manifestacija ovog poremećaja bila je snižena vrednost parametara difuzijskog kapaciteta pluća (TLC<sub>oc</sub> i KCO<sub>c</sub>), dok su kod većine postkovid pacijenata vrednosti spirometrije bile uredne. Venski tromboembolizam, miokarditis, anksiozno-depresivni poremećaj, zaboravnost i opadanje kose u formi telogenog efluvijuma neke su od ozbiljnih postkovid komplikacija. Značajnom broju pacijenata bila je neophodna fizikalna rehabilitacija.

### Ključne reči:

postkovid,  
oporavak,  
plućna funkcija,  
plućna fibroza

## Uvod

Tokom pandemije COVID-19 mnogi oboleli pacijenti su u potpunosti bili izlečeni. Ipak, oko 30% obolelih je imalo prolongirane simptome, nezavisne od težine kliničke slike kovida (1). Produženi simptomi su se održavali posebno nakon infekcije „alfa“ i „delta“ sojem SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, ozbiljni akutni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom 2). Najčešće postkovid tegobe bile su otežano disanje, zamor i neurološke smetnje. Kod malog broja pacijenata razvile su se ozbiljnije komplikacije ili je postojala potreba za produženom kiseoničnom potporom ili fizikalnom rehabilitacijom. Tokom postkovid praćenja pacijenti su pokazivali i snažan strah od invaliditeta, tromboembolizma, strah od smrti, disfunkcionalnosti, finansijske zavisnosti, kao i potrebu za psihosocijalnom podrškom (1). Tri godine nakon kovida pojavljuju se novi problemi - porast broja obolelih od tuberkuloze i gljivičnih infekcija i pojava rezistencije na antibiotike, najpre kao posledica nekontrolisano primenjivane imunosupresivne i antibiotske terapije, manje kao posledica dejstva samog SARS-CoV-2. Veliki broj studija istraživao je postkovid sindrom i iz njih je proistekla potvrda da je reč o delikatnom i multifaktorijalnom sindromu, uslovljenom specifičnim varijacijama virusa vezanim za oksidativni stres, imunološke abnormalnosti i inflamatorna oštećenja.

Prema preporukama Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i nege 2020 (engl. *National Institute for Health and Care Excellence* - NICE 2020) izraz dugotrajni kovid (engl. *long covid*) obuhvata simptomatski COVID-19 (period 4 - 12 nedelja nakon akutne bolesti) i postkovid-19 sindrom (2). Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (*Delphi consensus*, oktobar 2021), postkovid-19 sindrom je stanje koje postoji kod osoba koje su

imale verovatnu ili potvrđenu kovid infekciju, obično 3 meseca nakon akutne bolesti, a sa simptomima koji traju najmanje dva meseca i ne mogu se objasniti drugom dijagnozom (3). Postkovid pogađa kovid bolesnike na svim nivoima težine bolesti, decu i adolescente. Manifestacije postkoviida mogu biti potpuno različite od onih tokom akutne bolesti, a deo njih se može pogrešno pripisati neželjenim efektima terapije i komorbiditetima. Mora se napraviti i jasna distinkcija u odnosu na nedovoljno ili nepravilno lečeni ili „prelečeni“ kovid.

## Postkovid kroz literaturu

Prema dosadašnjim patofiziološkim razmatranjima, postkovid je uzrokovan dugotrajnim hipoksijskim oštećenjem svih tkiva, najviše pluća, srca i mozga i upalnim procesima u formi imunske disregulacije. Povezani faktori mogli bi biti ženski pol, rana dispneja, prethodni psihijatrijski i psihološki problemi i specifični biomarkeri: D-dimer, C-reaktivni protein (CRP), broj limfocita, feritin. Pacijenti koji su preboleli kovid evaluirani su i i dalje se prate kroz brojne studije testovima plućne funkcije, psihometrijskim i kognitivnim testovima, ultrazvukom i magnetnom rezonancom srca, kao i skenerom grudnog koša. Više od polovine ispitivanih pacijenata prijavilo je najmanje jedan simptom koji nije imalo pre kovida. Prolongirani umor imalo je više od 30% pacijenata, kognitivne smetnje preko 20%, dok je dispneja, za koju se verovalo da će u svim istraživanjima biti najčešći postkovid fenomen, neočekivano reda (16%) (4). Najčešći simptom postkoviida je dugotrajni umor, ali se on ne može objektivizovati, niti su pronađeni mehanizmi njegovog nastanka. Na drugom mestu po učestalosti je prolongirana dispneja, a na trećem neuropsihijatrijske smetnje. Zbog dominacije i težine somatskih, pre svega respiratornih tegoba,

neuropsihijatrijska simptomatologija dobila je na značaju tek u postkovid periodu. Zbog toga se u svetu postkovidom dominantno bave neurolozi. U neurološke postkovid smetnje spadaju neurokognitivni problemi, poremećaj pamćenja i koncentracije, stresni poremećaj, depresivno raspoloženje, nesanica, tremor, osećaj trnjenja ekstremiteta i cerebrovaskularni insulti. Od ostalih tegoba prisutni su supfebrilnost, nespecifični bolovi u grudima, osećaj ubrzanog ili nepravilnog srčanog ritma, pogoršanje metaboličkih bolesti, gubitak kose po tipu telogenog efluvijuma, dugotrajni gubitak čula, slabost mišića (5). Plućni tromboembolizam, teško oštećenje plućne funkcije, miokarditis i anksiozno-depresivni poremećaj spadaju u ozbiljne postkovid komplikacije (1). Rizik od posledica nakon akutne faze bolesti značajno je veći u odnosu na pacijente sa virusnim infekcijama donjih disajnih puteva iz epidemija 2018. i 2019. godine. Poseban akcenat stavljen je i na postkovid tegobe dece i adolescenata, među kojima dominiraju poremećaj koncentracije, teškoće u učenju i umor.

U radu *Liang* i saradnika ukupno 91% bolesnika vratilo se svom izvornom poslu tri meseca nakon bolničkog lečenja kovid (6). Nivo troponina I tokom akutne faze bolesti pokazao je visoku korelaciju sa simptomom dugotrajnog umora, a limfopenija sa bolovima u grudima i palpitacijama (6). Vrednosti parametara spirometrije, prema ovom radu, bile su u referentnom opsegu, dok su se skenerom potvrđene promene u plućima povlačile do normalnog nalaza u 80% slučajeva. Međutim, parametri difuzijskog kapaciteta nisu pratili i povlačenje morfoloških plućnih promena već su u dužem periodu bili sniženi (6). Ovo, kao i nekoliko sličnih ispitivanja, ukazalo je da promene na skeneru grudnog koša i nalazi disajne funkcije nisu u direktnoj korelaciji, kao i da su postkovid tegobe i oštećenja izazvana SARS-CoV-2- blaža nego što se predviđalo.

U šestomesečnom praćenju pacijenata lečenih od januara do maja 2020. u Vuhanu tegobe koje su najduže perzistirale bile su umor, slabost mišića, nesanica, anksioznost i depresija (7). Pacijenti sa najtežom formom bolesti, sa oštećenjem plućnih kapaciteta i radiografskim promenama, bili su podvrgnuti posebnom programu uspešne fizikalne rehabilitacije, što je jedno od prvih takvih postkovid istraživanja u svetu (7).

U radu *Maltezos* i saradnika incidencija postkovid sindroma za hospitalizovane pacijente dostiže 85% (8). I prema ovom istraživanju umor je najčešći simptom postkvida, na drugom mestu je rezidualna dispneja sa incidencijom 10 - 40%, dok se mentalni problemi nalaze na visokom trećem mestu i pogađaju oko četvrtinu pacijenata. Disfunkcija čula, kao jedna od najneprijatnijih smetnji, perzistirala je kod 11 % pacijenata.

## Postkovid i neuropsihijatrijske manifestacije

Jedna od najznačajnijih i klinički najmanje vidljivih posledica COVID-a jesu neurološke i psihološke smetnje. U istraživanju *Mazze* i saradnika, koje je ispitalo neuropsihijatrijske postkovid smetnje, posttraumatski stresni

poremećaj (PTSP) imalo je 31%, depresivni sindrom i anksioznost 40% pacijenata, dok se 20% pacijenata žalilo na nesanicu (9). *Mazza* i saradnici su izvestili da je više od polovine ispitanika sa infekcijom SARS-CoV-2 imalo klinički vrlo značajnu anksioznost, depresiju, PTSP i/ili opsesivno kompulsivne simptome tokom jednomesečnog praćenja nakon bolničkog lečenja. Retka istraživanja iz ove oblasti ukazala su da su se slične smetnje javljale i nakon epidemija SARS-a (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome CoV*, ozbiljni akutni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom) i MERS-a (engl. *Middle East Respiratory Syndrome CoV*, bliskoistočni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom), posebno 2018. godine, što znači da nisu specifične za SARS-CoV-2, ali su izraženije. U jednom od najopsežnijih retrospektivnih istraživanja na preko 230.000 pacijenata u vezi sa neuropsihijatrijskim manifestacijama postkvida izdvojeno je 10 najozbiljnijih, među kojima su cerebrovaskularni insult, parkinsonizam, Gijen-Bareov sindrom (*Guillain-Barré*), demencija, akutna psihoza, nesanica (10). Neuropsihijatrijsku postkovid simptomatologiju ispoljavali su podjednako i pacijenti lečeni u intenzivnim i pacijenti lečeni u poluintenzivnim negama. U obe grupe bile su izrazito promenjene i funkcionalne karakteristike: pokretljivost, bol, samozbrinjavanje i uobičajene aktivnosti, dok su, takođe podjednako, bili zastupljeni strahovi od smrti, nefunkcionalnosti i finansijske nesigurnosti. Neke od psiholoških povreda bile su deo klasičnog usporenog oporavka nakon kritične bolesti i ne mogu se pripisati isključivo postkovidu.

## Postkovid i respiratorne manifestacije

Kada je reč o respiratornom sistemu, dispneja je druga po učestalosti postkovid tegoba. Njena najkompleksnija forma jeste uporna, prolongirana dispneja koja može biti i trajni simptom postkvida (11). Pacijenti sa postkovid dispnejom mogu imati veća ograničenja na spirometriji, posebno kada su vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i difuzijskog kapaciteta (DLCOc) u pitanju, kao i povećanu desaturaciju u naporu (12, 13). Ipak, kod najvećeg broja pacijenata vrednosti svih spirometrijskih parametara su normalne i održavaju se tokom praćenja, bez bilo kakvog pogoršanja. Parametri difuzije takođe se normalizuju nakon šest meseci kod više od 80% pacijenata (1). U retkim slučajevima teških obostranih upala pluća kod pacijenata koji su duži vremenski period bili na visokoj kiseoničnoj potpori, posebno na oksigenaciji visokog protoka (engl. *High Flow Nasal Oxygen Therapy*), snižene vrednosti difuzije usporeno se popravljaju (1). Parametri disajne funkcije nisu u apsolutnoj korelaciji sa morfološkim promenama na skeneru grudnog koša. Već nakon mesec dana od otpusta, ova dva standardna praćenja nisu više u korelaciji. Funkcionalni poremećaji ostaju duže prisutni od morfoloških, te je izvesno da su različiti mehanizmi u osnovi radiografskih i abnormalnosti razmene gasova u krvi (14). Izuzetno mali broj nalaza na skeneru ukazuje na definitivnu fibrozu. Iako nakon godinu dana neke radiografske promene perzistiraju, nemaju uticaj na nalaze



disajne funkcije, niti imaju klinički značaj.

## Postkovid i komplikacije kovida

U postkovid praćenju je veoma važna procena rizika od kardiovaskularnih, tromboembolijskih i komplikacija vezanih za pneumotoraks i pneumomedijastinum, kao i procena potrebe za oksigenoterapijom. Ove komplikacije deo su naglog pogoršanja stanja ili usporenja oporavka nakon kovida. Kada je reč o venskom tromboembolizmu, novijim studijama nije potvrđen povećan rizik među pacijentima lečenim u jedinicama intenzivne nege u odnosu na pacijente lečene na odeljenjima poluintenzivne nege. Dugotrajno ležanje, kortikosteroidna terapija, dehidracija, pridruženi kardiovaskularni komorbiditeti i sama priroda SARS-CoV-2 jesu faktori rizika za postkovid tromboze i plućnu emboliju. Prva publikovana randomizovana studija vezana za trombopofilaksu nakon otpusta, a koja se odnosi na nove oralne antikoagulanse, (engl. *MICHELLE Trial - Medically Ill Hospitalized Patients for COVID - Thrombosis Extended Prophylaxis with Rivaroxaban Therapy*) preporučila je trombopofilaksu rivaroksabanom kod pacijenata koji su ispunjavali uslove vrednosti skora Međunarodnog medicinskog registra za prevenciju venskog tromboembolizma (engl. *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism - IMPROVE*), odnosno, D-dimera u trajanju od 30 dana (15). Kod pacijenata sa postkovidom, mesec dana nakon otpusta, ukoliko nema potvrđenog tromboembolizma, nema ni indikacija za produženu antikoagulantnu terapiju. Sama povišena vrednost D-dimera nije indikacija za ponovno uvođenje antikoagulantne ni antiagregacione terapije, a njegovo rutinsko merenje ne preporučuje se ni prema jednom vodiču. Najveći broj bolesnika otpušten je bez potrebe za oksigenoterapijom. Oni kojima je bila neophodna koristili su protok maksimalno do 5 l/min. Kod pacijenata koji su bili na produženoj kiseoničnoj potpori visokih protoka značajno je bio povišen rizik od pneumomedijastinuma. Rizik za pneumomedijastinum pokazao se najvišim pri primeni oksigenacije visokog protoka, bio je viši čak i u odnosu na neinvazivnu mehaničku ventilaciju i nije bio benignan kao kod drugih stanja koja do njega dovode (16). U većini kovid bolnica i odeljenja nije bilo moguće pratiti efekte virusa SARS-CoV-2 na srce, tako da su prave posledice prućene tek u postkovid periodu, ultrazvukom i magnetnom rezonancom srca.

Postkovid kardiološke promene najčešće su bile ispoljene u vidu mioperikarditisa i dijastolne disfunkcije.

Zbog nepostojanja procene funkcionalnog oporavka na kraju hospitalnog lečenja, veliki broj pacijenata otpušten je bez potpune vertikalizacije ili procene snage mišića. Značajnom broju pacijenata bili su neophodni različiti oblici fizikalne rehabilitacije (17). Osim nje, često su bile potrebne pojačana nutricija, nega dekubitalnih rana i produženo lečenje klostridijalnih i drugih bolničkih infekcija.

Najsavremenija genetička ispitivanja obolelih od kovida sprovode se u mnogim zemljama, a nedavno su sprovedena i u srpskoj populaciji kod obolelih od kovida koji

su hospitalno lečeni. Dobijeni rezultati sugerišu da postoje genetički markeri koji su jasni indikatori težih oblika bolesti, pre svega, težih kovid pneumonija, što se značajnim delom ogleda i u postkovid posledicama (18).

U postkovid periodu savetovan je nastavak vakcinacije, ukoliko nije bila potpuna, ili njeno započinjanje mesec dana po potpunom oporavku. Vakcinacija sa dve doze mRNA vakcine redukuje rizik od dugotrajnog kovida za 50%.

## Zaključak

Briga o pacijentima koji su preboleli kovid ne završava se otpustom iz bolnice. Rešavanje postkovid bolesnika izazov je, pre svega, za primarnu zdravstvenu zaštitu i polje fizikalne medicine, ali i za druge specijalnosti. Najveći broj bolesnika ima dobru prognozu i potpuno se oporavi za 4 - 6 meseci. Definitivno rešenje za postkovid isto je kao i rešenje za kovid, a to je - vakcinacija.

## Lista skraćenica

- COVID-19 - *Coronavirus disease of 2019*
- SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
- NICE 2020 - *National Institute for Health and Care Excellence (recommendations)*
- PTSP - *Posttraumatski stresni poremećaj*
- SARS - *Severe Acute Respiratory Syndrome CoV*
- MERS - *Middle East Respiratory Syndrome CoV*
- High Flow - *High Flow Nasal Oxygen Therapy*
- MICHELLE Trial - *Medically Ill Hospitalized Patients for COVID - Thrombosis Extended Prophylaxis with Rivaroxaban Therapy*
- IMPROVE score - *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*

## Literatura

1. Laban M. Da li postkovid zaista postoji? U: Stjepanović M, Popević S, Dimić Janjić S, urednici. Odabrana poglavlja iz pulmologije. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2023. p. 273-79.
2. Overview /COVID -19 rapid guideline: managing of long- term effects of COVID-19/ Guidance NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Pristupljeno 18. decembra 2020. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
3. Post COVID Conditions (e.g. LongCOVID). IDSA. Pristupljeno 16. oktobra 2021. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/multimedia/clinician-calls/cdcidsa-covid-19-clinician-call-post-covid-conditions-whats-the-latest/>
4. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID 19: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(5): e2111417-e2111417.
5. Fernandez-de-las Penas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M, et al. Long-term post - COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021; 83 (2):237-79.
6. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y. et al. Three- month Follow-up Study of Survivors of Corona Disease 2019 after

- Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(47):e418.
7. Chaolin H, Lixue H, Yeming W, Xia L, Lili R, Xiaoying G, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397:220-32.
  8. Maltezou H, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(5):497.
  9. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Polleti S, Benedetta V, Bolettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020; 89:594-600.
  10. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJH. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet.* 2021; 8(5):416-27.
  11. Desai AD, Lavelle M, Boursigout BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *J Physiol Cell Physiol.* 2022; 322(1): C1-C11.
  12. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. Long COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76:396-8.
  13. Long Term Effects of COVID 19. Centers for Disease Control and Prevention. Pristupljeno 27. novembra 2020. Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/97204>
  14. Jovanović D. COVID 19 - odabrani aspekti. Dostupno na: <https://www.eduk-resp-pali.org/knjiga-covid-19-odabrani-aspekti/>
  15. Ramacciotti E, Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 399(10319):50-9.
  16. E Ganesanne. Pneumomediastinum in COVID-19 disease: Clinical review with emphasis on emergency management. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2023; 4(2):e12935.
  17. Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(4):308-14.
  18. Zečević M, Kotur N, Ristivojević B, Gašić V, Škodrić -Trifunović V, Stjepanović M, et al. Genome-Wide Association Study of COVID-19 Outcomes Reveals Novel Host Genetic Risk Loci in the Serbian Population. *Front Genet.* 2022; 13:911010.