

AGE AND GENDER SPECIFIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19 IN THE AUTONOMOUS PROVINCE OF VOJVODINA IN 2020

UZRASNO I POLNO SPECIFIČNE KARAKTERISTIKE OBOLELIH OD COVID-19 U AUTONOMNOJ POKRAJINI VOJVODINI U 2020. GODINI

Nikolina Tešić¹, Snežana Medić^{1,2}

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

² Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Correspondence: tesicnina96@gmail.com

Abstract

Introduction: Clinical manifestations of coronavirus disease-2019 (COVID-19) range from asymptomatic to severe clinical forms. Factors contributing to the unfavorable disease course, including gender and age of the patients, are still being studied.

Aim: The aim of the study is to assess the age and gender specifics of patients with different COVID-19 severity in the period March - December 2020 in the Autonomous Province of Vojvodina.

Material and methods: A descriptive method was applied. Data on laboratory-confirmed cases of COVID-19 were retrieved from the surveillance database of the Institute of Public Health of Vojvodina and analyzed retrospectively. In terms of disease severity, cases were classified as: asymptomatic, mild, severe or critical. The gender and age-specific characteristics of COVID-19 cases in relation to the severity of the disease were analyzed and presented in tables and graphs.

Results: In the observed period, a total of 78106 COVID-19 cases were registered (incidence 4217/100.000). Females accounted for 50.8% of cases. The highest age-specific incidence was registered in the age group 30 - 59 years (5876/100.000). Severe and critical forms of COVID-19 were more common in patients aged ≥ 60 years (18.0 - 39.0%). The asymptomatic disease prevailed in elderly ≥ 80 years (16.0%) and children < 9 years of age (13.0%). The specific incidence of severe/critical forms was 1.6 - 2.4 times higher in men.

Conclusion: In the early phase of the COVID-19 pandemic, disease severity varied according to the gender and age of the patients. The working-age population was largely affected but severe disease forms were more often registered in the oldest, mostly male, patients.

Keywords:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
gender,
age,
disease severity

Sažetak

Uvod: Kliničke manifestacije koronavirusne bolesti 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019* - COVID-19) variraju od asimptomatskih do teških kliničkih oblika. Činioci koji utiču na nepovoljan tok bolesti, uključujući pol i uzrast obolelih, još uvek se proučavaju.

Cilj: Utvrditi polne i uzrasno specifične karakteristike obolelih od COVID-19 u periodu od marta do decembra 2020. godine na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine.

Materijal i metode: Za obradu podataka korišćen je deskriptivni metod. Podaci o laboratorijskim potvrđenim slučajevima COVID-19 su preuzeti iz baze epidemiološkog nadzora Instituta za javno zdravlje Vojvodine i analizirani retrospektivno. Prema težini bolesti, slučajevi su klasifikovani kao: asimptomatski, blagi, teški ili kritični. Registrovani slučajevi COVID-19 su analizirani po polu i uzrastu u odnosu na težinu kliničke slike, a rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati: U posmatranom periodu registrovano je ukupno 78.106 slučajeva COVID-19 (incidencija 4217/100.000). Posmatrano po polu, 50,8% obolelih bili su ženskog pola. Najviša uzrasno specifična stopa incidencije COVID-19 je registrovana u uzrastu od 30 do 59 godina (5876/100.000). Teška i kritična forma COVID-19 bila je češća u uzrastu \geq 60 godina života (18,0 - 39,0%). Asimptomatski tok bolesti je zastupljeniji kod najstarijih, \geq 80 godina (16,0%) i najmlađih, $<$ 9 godina života (13,0%). Specifična stopa incidencije COVID-19 bila je 1,6 - 2,4 puta viša kod muškaraca kada je reč o teškim i kritičnim formama bolesti.

Zaključak: U ranoj fazi pandemije COVID-19 težina kliničke slike je varirala u odnosu na pol i uzrast obolelih. Najviše je bilo pogođeno odraslo radno aktivno stanovništvo, ali su teže i životno ugrožavajuće forme bolesti češće registrovane kod najstarijih pacijenata, prvenstveno muškog pola.

Ključne reči:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
pol,
starost,
težina bolesti

Uvod

Teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome* - SARS) izazvan novim koronavirusom (SARS-CoV-2) bolest je čije je pandemijsko širenje izazvalo ogromne posledice po zdravlje ljudi u XXI veku. Epidemija upale pluća nepoznatog porekla, koja je izbila u Kini krajem 2019. godine, pokrenula je naučni svet u potrazi za uzročnikom, ali i za faktorima koji doprinose nepovoljnom toku bolesti (1).

Kapljični put širenja, opšta osetljivost ljudi, intenzivan međunarodni saobraćaj i visoka kontagioznost SARS-CoV-2 doprineli su eksplozivnom širenju virusa širom sveta, zbog čega je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 30. januara 2020. godine proglasila epidemiju, a 11. marta 2020. godine pandemiju COVID-19. Uprkos preduzetim merama, do kraja 2020. godine registrovano je preko 82 miliona slučajeva bolesti i 1,8 miliona smrtnih ishoda širom sveta (2). Prvi laboratorijski potvrđen slučaj COVID-19 u Srbiji registrovan je 6. marta 2020. godine kod povratnika iz Mađarske. Epidemija COVID-19 u Srbiji proglašena je 19. marta 2020. godine (3).

Pandemija COVID-19 je jedna od najvećih javnozdravstvenih kriza na globalnom nivou, prvenstveno zbog viška smrtnosti usled posledica COVID-19 i drugih oboljenja i stanja zbog kojih pacijenti nisu mogli ostvariti pravovremenu zdravstvenu zaštitu (4-6).

Od samog početka pandemije postojala je težnja ka boljem razumevanju karakteristika same bolesti i demografskih karakteristika obolelih. Razumevanje uloge uzrasta i pola obolelih u odnosu na težinu bolesti je ključno za određivanje uticaja različitih javnozdravstvenih mera

na prenošenje SARS-CoV-2, prvenstveno u kolektivima (7-9).

Život u siromašnim područjima, niski prihodi i težak fizički rad su činioci udruženi s višom incidencijom obolevanja od COVID-19 kod žena. Veći rizik od infekcije uočen je kod osoba koje vode brz i stresan način života, kao i u porodicama sa većim brojem članova. Među osobama muškog pola, postojanje rizičnih kardiometaboličkih faktora, kao što su visoke vrednosti lipoproteina niske gustine (LDL holesterol) i veći indeks telesne mase povećavaju rizik od teških oblika bolesti (10). Dob i uzrast su važni prediktori težine bolesti, a polno specifične razlike se smanjuju s godinama. Udeo lakših slučajeva dramatično se smanjuje s godinama, dok postotak težih slučajeva raste. Zdravi stilovi života i duži životni vek se vezuju za ženski pol, stoga se pokazalo da je muški pol jedan od predisponirajućih faktora za teže oblike COVID-19 i nepovoljan ishod (11).

Primena protivepidemijskih mera u mlađoj populaciji može rezultirati uspešnim suzbijanjem infekcije i među starijim stanovništvom i na taj način smanjiti broj obolelih sa teškom kliničkom slikom koja zahteva hospitalizaciju, kao i broj smrtnih ishoda. Rodne i uzrasne razlike u stopama ostvarenih direktnih kontakata mogu rezultirati razlikama u visini polno specifičnih stopa incidencije i mortaliteta. Potrebno je više podataka o uticaju učestalosti kontakata u prenošenju virusa, što uključuje studije koje se bave rodnim i sociodemografskim karakteristikama populacije (12).

Podaci o karakteristikama obolelih koje ih predisponiraju za teže oblike bolesti su ograničeni, posebno u srednjerazvijenim i nerazvijenim zemljama sveta.

Tabela 1. Struktura obolelih od COVID-19 u odnosu na pol u AP Vojvodini u 2020. godini.

Pol	Broj obolelih	%	Inc /100.000 ¹	Uzrast (godine)			
				Srednja vrednost	SD	Min.	Maks.
Muškarci	38.455	49,2	4.257,2	47,3	17,1	0	106
Žene	39.651	50,8	4.179,1	46,9	17,1	0	103
Ukupno	78.106	100	4.217,2	47,1	17,1	0	106

¹ na 100.000 stanovnika (13)

Cilj rada je utvrditi polne i uzrasno specifične karakteristike obolelih od COVID-19 sa asimptomatskom, blagom, teškom ili kritičnom kliničkom formom bolesti u periodu od marta do decembra 2020. godine na teritoriji Autonomne Pokrajine Vojvodine (AP Vojvodine).

Materijal i metode

Za obradu podataka korišćen je deskriptivni metod. Istraživanje je sprovedeno retrospektivno. Analizirani su podaci o laboratorijski potvrđenim slučajevima COVID-19 preuzeti iz baze „Epidemiološkog nadzora“ Centra za kontrolu i prevenciju bolesti Instituta za javno zdravlje Vojvodine (IZJZV) u periodu mart-decembar 2020. godine na teritoriji AP Vojvodine. Stope incidencije u posmatranom periodu su računane u odnosu na procenjeni broj stanovnika u 2019. godini: 1,852.093, od toga 903.297 muškog i 948.796 ženskog pola; prosečna starost bila je 43,3 godine (13).

Rezultati su analizirani i prikazani u agregiranom obliku i anonimno u odnosu na lične podatke obolelih, čime je u potpunosti zaštićen identitet ispitanika. Izvođenje ovog istraživanja prethodno je odobrio Etički odbor IZJZV. Set podataka o obolelima od COVID-19, na osnovu kojih je sprovedena analiza, uključuje: pol i uzrast obolelih i podatke o težini kliničke slike koja se ocenjuje kao: 1) asimptomatska (bez prisutnih simptoma); 2) blaga (prisutni simptomi ali pacijent nema radiološke znake upale pluća i nije hospitalizovan); 3) teška (prisutni klinički i radiološki znaci upale pluća) i 4) kritična (pacijent je primljen u jedinicu intenzivne nege i/ili intubiran). U odnosu na radnu angažovanost obolelih, slučajevi su klasifikovani kao radnici zaposleni u zdravstvu, zaposleni u uslužnim delatnostima, ostale profesije (izuzimajući prethodne dve kategorije zaposlenih) i penzioneri. Polno i uzrasno specifične stope incidencije obolelih u odnosu na težinu bolesti prikazane su tabelarno i grafički. Analiza strukture obolelih od COVID-19 u odnosu na uzrast i pol sadrži srednju vrednost, standardnu devijaciju i minimalne i maksimalne vrednosti za svaku promenljivu.

U posmatranom periodu nisu analizirani slučajevi COVID-19 sa prebivalištem van AP Vojvodine i slučajevi COVID-19 sa smrtnim ishodom, bez obzira na uzrok smrti.

Rezultati

Demografske karakteristike obolelih od COVID-19 u AP Vojvodini

U periodu od marta do decembra 2020. godine registrovano je ukupno 78.106 laboratorijski potvrđenih slučajeva COVID-19 u AP Vojvodini (stopa incidencije 4.217/100.000 stanovnika). Odnos polova iznosio je 0,97. Polno specifični pokazatelji obolelih od COVID-19 prikazani su u **tabeli 1**.

Najviša uzrasno specifična stopa incidencije COVID-19 registrovana je u uzrasnoj grupi od 30 do 59 godina (5.876/100.000). U posmatranom periodu, 3,8% slučajeva COVID-19 registrovano je kod dece i omladine uzrasta 0 - 19 godina. U starijim uzrasnim grupama najviša specifična stopa incidencije registrovana je u uzrastu 60 - 69 godina (4.239,8/100.000) (**tabela 2**).

Kad je reč o zanimanju obolelih, najviše je bolovalo stanovništvo raznih profesija (60,0%), penzioneri (19,2%), radnici u uslužnim delatnostima (12,4%) i zaposleni u zdravstvu (8,4%).

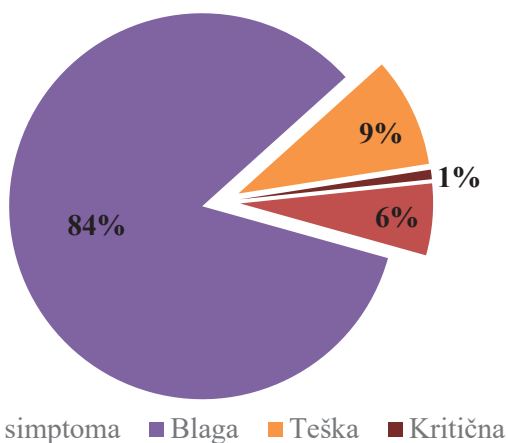
Tabela 2. Struktura obolelih od COVID-19 u odnosu na uzrast u AP Vojvodini u 2020. godini.

Uzrasne grupe	Broj obolelih	%	Inc /100.000 ¹
0-9	557	0,7	317,9
10-19	2.395	3,1	1.288,9
20-29	9.658	12,4	4.516,7
30-59	45.652	58,5	5.876,0
60-69	11.285	14,4	4.239,8
70-79	5.973	7,6	3.822,9
≥ 80	2.586	3,3	3.320,5

¹ na 100.000 stanovnika (13)

Težina bolesti

Tokom 2020. godine, od ukupno 78.106 slučajeva COVID-19 u AP Vojvodini, 94,0% (73.432) je u momentu testiranja imalo simptome bolesti, a 6,0% (4.674) je bilo bez simptoma. Većina pacijenata sa simptomatskom formom bolesti 84,0% (65.610) imala je blagu kliničku sliku. Teška klinička forma bolesti registrovana je kod 7.172 (9,2%) obolelih, a kod 650 (0,8%) obolelih je zdravstveno stanje bilo kritično, zbog čega su lečeni u jedinicama intenzivne nege (JIN) i/ili je primenjena mehanička ventilacija (**grafikon 1**).



Grafikon 1. Struktura obolelih od COVID-19 prema težini kliničke slike u AP Vojvodini u 2020. godini.

Ukupno 7.014 (8,9%) obolelih od COVID-19 je hospitalizovano. U odnosu na ukupan broj obolelih sa teškom kliničkom slikom, bolnički je lečeno blizu dve trećine svih pacijenata (59,9%), kao i svi kritični pacijenti. Skoro trećina bolnički lečenih pacijenata je imala blagu kliničku sliku ili je bila bez simptoma (23,4 odnosno 6,1%). U odnosu na ukupan broj obolelih, hospitalizovano je 9,2% od ukupnog broja asimptomatskih slučajeva i 2,5% obolelih sa blagim oblikom bolesti.

Težina kliničke slike varirala je u odnosu na uzrast obolelih. Teška i kritična forma COVID-19 bila je najzastupljenija kod starijih od 60 godina života (18,0 - 39,0%) dok su mlađi od 60 godina imali pretežno blagu kliničku sliku (83,0 - 91,0%). Asimptomatski tok bolesti najviše je bio prisutan kod starijih od 80 godina (16,0%) i dece do 9 godina starosti (13,0%), a najmanje kod stanovništva uzrasta 20 - 69 godina (5,0 - 6,0%) (**grafikon 2**).

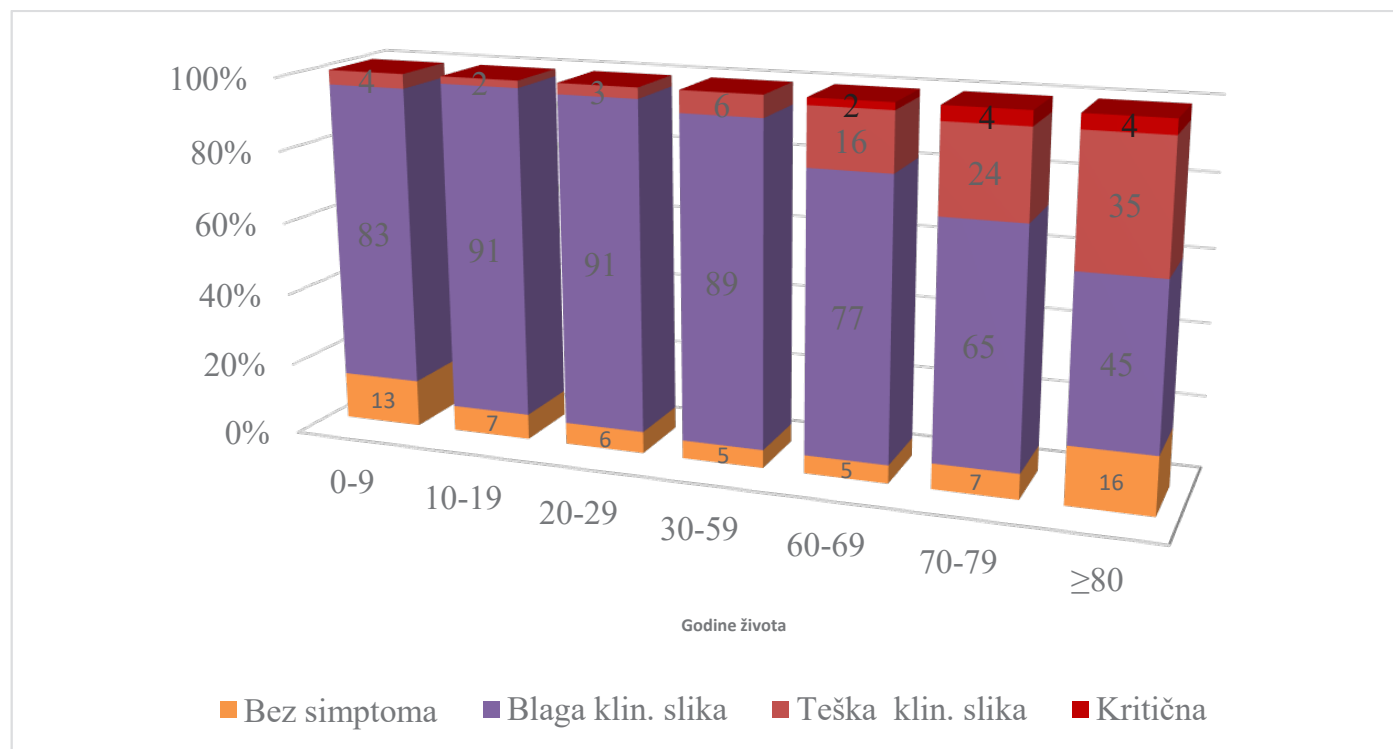
Specifična stopa incidencije COVID-19 bila je 1,6 - 2,4 puta viša kod muškaraca kad je reč o teškim i kritičnim formama bolesti, dok je specifična stopa incidencije blagih i asimptomatskih formi bolesti bila nešto viša kod žena (**tabela 3**).

Diskusija

Koristeći podatke epidemiološkog nadzora COVID-19 identifikovali smo važne razlike u težini bolesti u odnosu na pol i uzrast obolelih među stanovništvom AP Vojvodine u 2020. godini. Utvrdili smo da je u ranoj fazi pandemije od COVID-19 najviše bolovalo odraslo radno aktivno stanovništvo uzrasta od 30 - 59 godina, bez razlika u odnosu na pol. Težina kliničke slike varirala je u odnosu na uzrast obolelih od COVID-19. Naši rezultati ukazuju na to da su teži oblici bolesti bili češći kod starijih od 60 godina života i kod osoba muškog pola.

Struktura obolelih u odnosu na pol ne odstupa značajno u odnosu na aktuelnu procenjenu strukturu stanovništva (M:Ž = 48,8:51,2%) u AP Vojvodini (13). Međutim, prosečna starost obolelih od COVID-19 viša je za četiri godine u odnosu na prosečnu starost stanovništva AP Vojvodine. Ovaj otklon može se objasniti činjenicom da su oboleli pretežno bili srednje ili starije životne dobi, dok je COVID-19 izuzetno retko registrovan kod dece i omladine. Najviša incidencija COVID-19 kod radno aktivnog stanovništva (30 - 59 godina) može se objasniti većim brojem ostvarenih socijalnih kontakata na radnom mestu, tj. češćom ekspozicijom i većim rizikom od infekcije. Stvarna incidencija COVID-19 kod dece nije poznata jer su u 2020. godini prednost za laboratorijsko ispitivanje imali odrasli kod kojih je bolest bila češće simptomatska, kao i pacijenti sa teškom formom bolesti.

Deca su češće imala asimptomatski tok bolesti.



Grafikon 2. Struktura obolelih od COVID-19 prema težini kliničke slike u odnosu na uzrast u AP Vojvodini u 2020. godini.

Tabela 3 . Struktura obolelih od COVID-19 prema težini kliničke slike u odnosu na pol u AP Vojvodini u 2020. godini.

Težina kliničke slike	Broj obolelih muškaraca	%	Inc/ 100.000 ¹	Broj obolelih žena	%	Inc/ 100.000 ¹
Bez simptoma	2.180	5,7	241,2	2.495	6,3	263,0
Blaga	31.477	81,8	3.482,2	34.136	86,1	3.597,8
Teška	4.346	11,3	480,8	2.822	7,1	297,4
Kritična	452	1,2	50,0	198	0,5	20,9
Ukupno	38.455	100,0	4.257,2	39.651	100,0	4.179,1

¹ na 100.000 stanovnika (13)

Varijacije u težini kliničke slike zavisno od uzrasta obolelih uočene su i kod drugih respiratornih virusnih infekcija, uključujući SARS-CoV-1 (14, 15). U većini studija koje se odnose na karakteristike obolelih od COVID-19 u 2020. klinička slika kod dece se opisuje kao blaža nego kod odraslih, što se delom objašnjava manje izraženim inflamatornim odgovorom na SARS-CoV-2 u dečjoj populaciji (16). Dejvis (*Davies*) i saradnici su utvrdili da su deca i omladina upola manje podložni infekciji u odnosu na starije osobe, a da je COVID-19 u uzrastu 10 - 19 godina većinom imao asimptomatski ili supklinički tok (7). Iako se očekivalo da opterećenje zdravstvenog sistema usled potrebe za hospitalizacijom većeg broja teških slučajeva bolesti bude veće u zemljama sa starijim stanovništvom, to nije uvek bio slučaj. Činioci kao što su gustina naseljenosti, obim i stepen primene protivepidemijskih mera, kapaciteti i pripremljenost zdravstvenog sistema značajno su ublažili posledice pandemije u mnogim zemljama sa većim udelom starijeg stanovništva (17).

Gotovo trećina bolnički lečenih pacijenata imala je blagu ili asimptomatsku kliničku sliku. Razlog zbog čega su hospitalizovani lakši klinički slučajevi bolesti u 2020. (posebno u periodu mart - maj, dok je broj obolelih bio manji) uslovljen je strategijom obavezne izolacije inficiranih osoba u privremene bolnice, sa ciljem da se uspori prenošenje SARS-CoV-2. Indikacije za hospitalizaciju bile su i druge akutne bolesti/stanja ili pogoršanja hroničnih bolesti. Značajan procenat asimptomatskih pacijenata uzrasta ≥ 80 godina otkriven je pri prijemu u domove za stare ili na bolničko lečenje zbog drugih indikacija (engl. *non-COVID*). Sa povećanjem broja obolelih u drugom, a posebno u trećem talasu pandemije kriterijumi za hospitalizaciju su se suzili na pacijente sa teškom/kritičnom formom bolesti.

Utvrđili smo da je teži klinički oblik COVID-19 češće registrovan kod muškaraca. Smatra se da različiti društveni faktori, genetičke, imunološke, hormonalne razlike i životne navike igraju ulogu u polnom disparitetu u odnosu na težinu bolesti (18). Pored toga, imunološke razlike zasnovane na polu, različiti obrasci ponašanja i razlike u broju komorbiditeta u odnosu na pol mogli bi objasniti nepovoljniji tok COVID-19 kod muškaraca (19, 20). Blaži klinički oblici bolesti kod dece, omladine i u uzrasnoj grupi 30-59 godina mogu se objasniti činjenicom da je u pitanju zdravija populacija sa manje komorbiditeta u odnosu na starije uzrasne grupe. Najveći procenat teških slučajeva bolesti registrovan je u starijim dobnim grupama (≥ 60 godina). Prevalencija hroničnih bolesti/stanja kod

starijih osoba je viša nego kod mlađih. Osim toga, starije utiče na slabljenje imunološkog odgovora na uzročnike respiratorne infekcije i udruženo je sa imunološkom disfunkcijom, što ima za posledicu brže napredovanje bolesti i slabije reagovanje na terapiju. Mnogobrojna istraživanja pokazala su da muški pol, stariji uzrast i veći broj komorbiditeta predstavljaju najvažnije faktore rizika za nepovoljan tok COVID-19 (21, 22).

Ograničenje našeg istraživanja se odnosi na opservacioni retrospektivni pristup, što zahteva pažljivo tumačenje dobijenih rezultata. Stvarna incidencija COVID-19 u svim dobnim grupama bila je viša s obzirom na limitiranost testiranja polimeraznom lančanom reakcijom u realnom vremenu (RT-PCR), posebno u prva tri meseca pandemije i činjenice da su tada mahom testirani pacijenti sa težom kliničkom slikom.

Zaključak

U ranoj fazi pandemije uočene su značajne uzrasne i polno zavisne razlike u težini bolesti, tj. kliničkoj manifestaciji COVID-19 među stanovništvom AP Vojvodine. Najviša uzrasno specifična stopa incidencije je registrovana kod radno aktivnog stanovništva, dok je teža forma bolesti učestalija kod pacijenata starije životne dobi i osoba muškog pola. Potrebna su dalja prospektivna istraživanja kako bi se identifikovali svi činioci koji doprinose težem toku bolesti kod pacijenata različitog uzrasta i pola tokom svih faza pandemije COVID-19.

Literatura

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1):11.
2. World Health Organisation. The impact of COVID-19 on global health goals [updated 2021 May 20; cited 2022 January 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/the-impact-of-covid-19-on-global-health-goals>
3. Ristić M, Milosavljević B, Vapa S, Marković M, Petrović V. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 virus in Northern Serbia (Vojvodina): A four consecutive sentinel population-based survey study. *PLoS One.* 2021; 16(7):e0254516.
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]; [cited 2022 January 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
5. Haleem A, Javaid M, Vaishya R. Effects of COVID-19 pandemic in daily life. *Curr Med Res Pract.* 2020; 10(2):78-9.

6. World Health Organisation. Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems [updated 2020 October 13; cited 2022 January 10]. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems>
7. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* 2020; 26(8):1205-11.
8. Ancochea J, Izquierdo JL, Soriano JB. Evidence of Gender Differences in the Diagnosis and Management of Coronavirus Disease 2019 Patients: An Analysis of Electronic Health Records Using Natural Language Processing and Machine Learning. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021; 30(3):393-404.
9. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Makarova EV, Nekrasova TA, et al. Gender Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021; 13(4):16-24.
10. Azizi Z, Shiba Y, Alipour P, Maleki F, Raparelli V, Norris C, et al. Importance of sex and gender factors for COVID-19 infection and hospitalization: a sex-stratified analysis using machine learning in UK Biobank data. *BMJ Open.* 2022; 12(5):e050450.
11. Niessen A, Teirlinck AC, McDonald SA, van der Hoek W, van Gageldonk-Lafeber R; RIVM COVID-19 Epidemiology, Surveillance Group, Knol MJ. Sex differences in COVID-19 mortality in the Netherlands. *Infection.* 2023; 50(3):709-17.
12. Doerre A, Doblhammer G. The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. *PLoS One.* 2022; 17(5):e0268119.
13. Statistical Office of the Republic of Serbia. Population estimates for 2019. Belgrade 2019. [updated 2021 December 23; cited 2022 January 12]. Available from: <https://publikacije.stat.gov.rs/G2020/Pdf/G20201172.pdf>
14. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Rates of asymptomatic respiratory virus infection across age groups. *Epidemiol Infect.* 2019; 147:e176.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054-62.
16. Yoon S, Li H, Lee KH, Hong SH, Kim D, Im H, et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(9):474.
17. Wyper GMA, Assunção R, Cuschieri S, Devleeschauwer B, Fletcher E, Haagsma JA, et al. Population vulnerability to COVID-19 in Europe: a burden of disease analysis. *Arch Public Health.* 2020; 78:57. Erratum in: *Arch Public Health.* 2020; 78:47.
18. Cinislioglu AE, Cinislioglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022; 10(1):24-33.
19. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries.* 2020; 14(2):125-8.
20. Wenham C, Smith J, Morgan R; Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet.* 2020; 395(10227):846-8.
21. Rod JE, Oviedo-Trespacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica.* 2020; 54:60.
22. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2021; 11:571416.