

HEMOSTAZĂ

**GENETICĂ
BIOLOGIE
MOLECULARĂ**

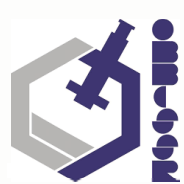
HEMATOLOGIE

BIOCHIMIE

IMUNOLOGIE

GHID PRACTIC
ORIENTATIV

15 ANALIZE MEDICALE importante în **COVID-19**



ORDINUL BIOCHIMIȘTILOR, BIOLOGILOR ȘI CHIMIȘTILOR
ÎN SISTEMUL SANITAR DIN ROMÂNIA (O.B.B.C.S.S.R.)



Președinte al O.B.B.C.S.S.R.
Constanța Popa
Doctor în Medicină, EuSpLM

30 | **04**
2020



- 1** 15 analize medicale de laborator importante în COVID-19
- 2** Testele de laborator pentru COVID-19 recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S) în COVID-19
- 3** Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C importante pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19
- 4** Testele de laborator recomandate de I.F.C.C ale căror valori scad față de intervalul biologic de referință la adulți cu COVID-19
 - 4.1** Hemoleucograma cu formula completă- limfocite
 - 4.2** Hemoleucograma cu formula completă- trombocite
 - 4.3** Albumina serică
- 5** Testele de laborator recomandate de I.F.C.C ale căror valori cresc față de intervalul biologic de referință la adulți cu COVID-19
 - 5.1** Hemoleucograma cu formula completă- leucocite
 - 5.2** Hemoleucograma cu formula completă- neutrofile
 - 5.3** Lactat dehidrogenaza (LDH)
 - 5.4** Alaninaminotransferaza (ALT)
 - 5.5** Aspartataminotransferaza (AST)
 - 5.6** Bilirubina totală
 - 5.7** Creatinina
 - BUN (blood urea nitrogen- azot provenit din uree)
 - 5.8** Troponina cardiacă
 - 5.9** D-dimeri
 - Fibrinogen
 - aPTT- timp de tromboplastină parțială activată
 - 5.10** Timp de protrombină
 - 5.11** Procalcitonina
 - 5.12** Proteina C reactivă
 - 5.13** Feritina
 - 5.14** Citokine(IL-6)
- 6** Concluziile Ghidului O.B.B.C.S.S.R din 30.04.2020





15 analize medicale care evaluează prognosticul și monitorizează evoluția COVID-19

Principale anomalii ale analizelor de laborator observate la pacienții adulți cu evoluție nefavorabilă în COVID-19 (Modificat 1-30)

Nr. crit.	Teste de laborator	Valori anormale	Potențială semnificație clinică
	Gaze în sânge	Modificări estimate ↓↑	Importanță în managementul acordării de îngrijiri critice
1	Hemoleucogramă completă (CBC)	Număr de leucocite (WBC) ↑ Număr de de neutrofile (NEUT) ↑	(Supra) infecție bacteriană (Supra) infecție bacteriană
		Număr de limfocite (LYMPH) ↓ Număr de trombocite (PLT) ↓	↓ Răspuns imun la virus Coagulopatie (de consum) /diseminată
2	Albumina (ALB)	Valoarea ↓	Afectarea funcției hepatice
3	Lactat-dehidrogenaza (LDH)	Valoarea ↑	Afectiuni pulmonare și/sau Insuficiență multiplă de organ
4	Alaninaminotransferaza (ALT)	Valoarea ↑	Afectiuni hepatice și/sau Insuficiență multiplă de organ
5	Aspartataminotransferaza (AST)	Valoarea ↑	Afectiuni hepatice și/sau Insuficiență multiplă de organ
6	Bilirubina totală (TBIL)	Valoarea ↑	Afecțiuni hepatice
7	Creatinina (CREA)	Valoarea ↑	Afecțiuni renale
8	Uree	Creștere estimată ↑	Afecțiuni renale
9	D-dimeri	Valoarea ↑	Activarea coagulării sângelui și/sau coagulopatie diseminată
10	Timpul de protrombină (PT)	Valoarea ↑	Activarea coagulării sângelui și/sau coagulopatie diseminată
11	Procalcitonina (PCT)	Valoarea ↑	(Supra) infecție bacteriană
12	Proteina C reactivă (CRP)	Valoarea ↑	Infecție virală severă/Viremie /Sepsis de etiologie virală
13	Feritina (FERR)	Valoarea ↑	Inflamație severă
14	Citokine (IL-6)	Valoarea ↑	Sindrom "furtună de citokine"
15	Troponina cardiacă(cTnI)	Valoarea ↑	Afecțiuni cardiace

SURSA: I.F.C.C Information Guide on COVID-19- Monday 20 April updates

Președinte al O.B.B.C.S.S.R
Constanța Popa
Doctor în Medicină, EuSpLM



Protocol cu 15 analize medicale uzuale importante în COVID-19



O.B.B.C.S.S.R propune MS elaborarea unui "Protocol cu 15 analize medicale uzuale importante în COVID-19" care pot fi efectuate în toate laboratoarele de analize medicale din România.



Aplicarea "Protocolului cu 15 analize medicale uzuale importante în COVID-19" în orice spital din România va permite medicilor clinicieni să:

- identifice pacienții infectați cu virusul SARS-CoV-2;
- monitorizeze evoluția COVID-19;
- anticipeze un prognostic favorabil/nefavorabil în COVID-19.

A
T
E
N
Ț
I
E

- Cele 15 analize medicale **NU înlocuiesc metoda rRT-PCR de diagnostic COVID-19!**
- Metoda rRT-PCR **este UNICA metodă de diagnostic COVID-19 recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S).**



Organizația lider mondial în domeniul Chimiei Clinice și al Medicinii de Laborator, Federația Internațională de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (I.F.C.C) [1], a actualizat în 2020 "Information Guide on COVID-19" în care a centralizat informațiile internaționale științifice de laborator disponibile până în acest moment privind COVID-19 [2] și pentru a aduce rezultatele eforturilor I.F.C.C în comunitatea globală le-a centralizat în TABELUL prezentat la pagina 2 a prezentului GHID.



Ordinul Biochimistilor, Biologilor și Chimistilor în sistemul sanitar din România (O.B.B.C.S.S.R) este **membru afiliat** al Federației Internaționale de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (I.F.C.C) începând cu luna aprilie 2020 și:



- "organizație profesională, neguvernamentală, apolitică, nonprofit și cu personalitate juridică, ce reprezintă interesele membrilor săi" art. 22, alin. (1) Legea nr. 460/2003 [3];
- "autoritate competentă pentru profesiile de "biochimist în sistemul sanitar, biolog în sistemul sanitar, chimist din sistemul sanitar reglementate în România", Anexa 3, pct.15, Legea nr.200/2004 [4];

2

Testele de laborator pentru COVID-19 recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S)

Conform O.M.S, un caz pozitiv COVID-19 este o persoană care are confirmată infecția cu virusul SARS-CoV-2 printr-un test de laborator [5] deci este **CRUCIAL REZULTATUL RAPID și CORECT** furnizat de laboratorul de analize medicale. O.M.S recomandă metoda rRT-PCR pentru depistarea SARS-CoV-2. [5]

Testele care identifică prezența virusului SARS-CoV-2 în organism se bazează pe o metodă de laborator care există în practică de peste 30 de ani-Polymerase Chain Reaction. [4]



Realizarea fiecărui test de identificare a prezenței virusului SARS-CoV-2 în organism durează în jur de 4 ore de când proba ajunge în laborator și în jur de 2-4 zile până la obținerea rezultatelor de laborator dacă se adaugă și timpul necesar transportului și altor elemente logistice. [6]

Produsele biologice utilizate pentru depistarea SARS-CoV-2 prin metoda rRT-PCR sunt: [2]



Specimen clinic	Rata pozitivizării
Lichid din lavaj bronhoalveolar	93% (14/15)
Spută	72% (72/104)
Exsudat nazal	63% (5/8)
Biopsie din periaj fibrobroncoscopial	46% (6/13)
Exsudat faringian	32% (126/398)
Materii fecale	29% (44/153)
Sânge	1% (3/307)
Urină	0% (0/72)

SURSA:

SURSA: I.F.C.C Information Guide on COVID-19 - Monday 20 April updates



- Rata pozitivării în COVID-19 în cazul depistării virusului SARS-CoV-2 prin utilizarea metodei rRT-PCR din diferite produse biologice variază de la 93% în lavajul bronhoalveolar, la o pozitivare de 62% în spută, de 32% în exsudatul nazal, ș.a., după cum se poate constata din tabelul de mai sus. [2]
- Pe baza experienței practice deja acumulate în lupta cu noul coronavirus se pare că unul din cinci teste de laborator este **FALS negativ** prin testarea rRT-PCR recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S).
- Oamenii de știință din întreaga lume sunt preocupați să găsească alte metode de laborator care pot ajuta medicii clinicieni pentru un diagnostic rapid și corect, pentru stadializarea și monitorizarea evoluției COVID-19.



Cea mai bună soluție de diagnostic în COVID-19 ar putea fi combinarea celor două metode de testare rRT-PCR și IgM/ IgG. [7]

3

16 teste **UZUALE** de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19

Lista de teste de laborator recomandată de I.F.C.C bazată pe literatura științifică actuală împreună cu anomaliile majore de laborator asociate testării pacienților adulți cu COVID-19 (**TABEL I.F.C.C**)- este de real folos medicilor clinicieni care împreună cu specialiștii din laborator (medici, biochimiști, biologi și chimiști) pot avea un tablou rapid al situației investigațiilor de laborator utile în COVID-19.



Unii pacienții cu rRT-PCR pozitiv față de pacienții cu rRT-PCR negativ au avut valori crescute sau scăzute față de intervalul biologic de referință ale:

- neutrofilelor (NEUT);
- proteinei C-reactive (CRP);
- lactat dehidrogenazei (LDH);
- aspartat aminotransferazei (AST);
- alaninaminotransferazei (ALT);
- ureei serice;
- un număr mai scăzut al globulelor albe din sânge (WBC);
- un nivel mai scăzut de albumină serică comparativ cu alți pacienți cu „rRT-PCR pozitiv”.

Valorile corelate ale ALT, CRP, LDH, Ureea serică, Feritina, numărul NEUT au avut o precizie foarte bună în depistarea pacienților infectați cu SARS-CoV-2 confirmați ulterior cu COVID-19 prin metoda de diagnostic rRT-PCR.

Rezultatele analizelor de laborator au sugerat că [9]:


Valorile obținute pentru numărul de limfocite, Proteina C-Reactivă și procalcitonină pot fi utilizate de către medicii clinicieni pentru a evalua infecțiile severe în COVID-19.

Nota:

**Prezentul GHID al O.B.B.C.S.S.R
NU conține informații privind gazele în sânge.**

4

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori scad în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

-  Hemoleucograma cu formula completă- limfocite
- Hemoleucograma cu formula completă- trombocite
- Albumina serică

- Hemoleucograma cu formula completă
- *Limfocite*



- Numărul limfocitelor este scăzut la majoritatea pacienților infectați cu COVID-19. [8]
- Limfohistiocitoza hemofagocitică secundară (sHLH) este un sindrom hiperinflamator subevaluat, caracterizat de o hipercitokinemie fulminantă și fatală cu insuficiență multiorganică. [10]
- Limfopenie $<1,0 \times 10^9/L$ la adulți și $<2,5 \times 10^9/L$ la copii este asociată și cu alte afecțiuni/alți factori printre care:
 - anemie plastică;
 - boala Hodgkin și alte boli maligne;
 - tulburări moștenite ale sistemului imunitar, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și disfuncția imunitară SIDA;
 - tuberculoză avansată, insuficiență renală, lupus eritematos sistemică (LES);
 - insuficiență cardiacă congestivă;
 - infecții virale acute minore. [9]

- Hemoleucograma cu formula completă
- *Trombocite*



- La pacienții cu COVID-19 trombocitopenia este foarte frecventă. [11]**
Trombocitopenia este asociată cu un risc crescut de boală COVID-19 severă. [11]
 Au fost formulate trei ipoteze privind mecanismul trombocitopeniei: [12]
- **Infecția directă a celulelor măduvei osoase** de către virus și inhibarea sintezei trombocitelor. În urma infecției cu virus, furtuna de citokine distruge celulele progenitoare ale măduvei osoase și duce la scăderea producției de trombocite. Leziunea pulmonară duce indirect la reducerea sintezei trombocitelor.
 - **Distrugerea trombocitelor de către sistemul imunitar.**
 - **Agregarea trombocitelor în plămâni**, determinând astfel apariția microtrombilor și a consumului de trombocite.
- Niveluri scăzute ale numărului de trombocite față de intervalul biologic de referință sunt asociate și cu alte afecțiuni/alți factori [9] printre care:**
- purpură trombocitopenică idiopatică, purpură neonatală;
 - insuficiență cardiacă congestivă, boli cardiace congenitale;
 - deficit de trombopoietină;
 - infecții;
 - leziunile care implică măduva osoasă (de exemplu, leucemii, carcinoame, mielofibroză);
 - coagulare intravasculară diseminată (CID) și purpură trombocitopenică trombotică;
 - insuficiență renală;
 - procese imunologice autoimune idiopatice/secundare;
 - procese imunologice aloimune.

4

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori scad în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Albumina



Pacienții cu COVID-19 au niveluri scăzute de albumină serică care au fost asociate cu un risc crescut de deces. [12]

Studiile actuale sugerează că „terapia cu albumină ar putea fi un remediu potențial”. [12]

Scăderea albuminei este asociată și cu următoarele afecțiuni/ factori: [9]

- inflamații și infecții acute și cronice;
- hepatopatii;
- sindrom nefrotic, boală renală;
- boala Crohn, colită;
- albuminurie congenitală;
- arsuri, boli severe ale pielii;
- insuficiență cardiacă;
- aport inadecvat/absorbție diminuată;
- boli tiroidiene;
- necesar crescut: sarcină,
- hipertiroidism;
- hemodiluție;
- catabolism crescut;
- neoplazii. [9]



Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință



Hemoleucograma cu formula completă- leucocite
Hemoleucograma cu formula completă- neutrofile
Lactat dehidrogenaza (LDH)
Alaninaminotransferaza (ALT)
Aspartataminotransferaza (AST)
Bilirubina totală
Creatinina
Troponina cardiacă

D-dimeri
Timp de protrombină
Procalcitonină
Proteina C reactivă
Feritina
Citokine (IL-6)

● Hemoleucograma cu formula completă
● *Leucocite*



Majoritatea pacienților cu COVID-19, mai ales cei cu prognostic sever au un număr semnificativ crescut de leucocite. [13]

Numărul crescut de celulele albe din sânge și nivelul crescut al Proteinei C-Reactive la pacienții cu forme severe de COVID-19 pot însoți o infecție bacteriană.

Leucocitoza apare în infecții acute în care gradul de creștere a leucocitelor depinde de severitatea infecției, rezistența pacientului, vârsta pacientului și eficiența medulară. [9]

Alte cauze ale leucocitozei includ următoarele [9]:

- leucemie, tulburări mieloproliferative;
- traume sau leziuni tisulare (de exemplu chirurgicale);
- neoplasme, carcinomul bronhogenic;
- toxine, uremie, comă, eclampsie, puseu de tiroidită;
- hemoliza acută;
- hemoragia acută după splenectomie;
- policitemia vera (boala Vasquez);
- necroza tisulară. [9]

● Hemoleucograma cu formula completă
● *Neutrofile*



Pacienții infectați cu noul coronavirus (SARS-CoV-2) au tendința de a avea un raport neutrofile/limfocite mai mare, în favoarea neutrofilelor. (NLR) [14]

NLR este un factor de risc independent al mortalității din spitale pentru pacienții cu COVID-19 în special pentru bărbați. [14]

Evaluarea NLR poate ajuta la identificarea persoanelor ce prezintă risc ridicat de COVID-19. [14]

Pacienții cu infecție cu noul coronavirus (COVID-19) au niveluri sanguine mai mari de "neutrophil extracellular traps" (NET) care au potențialul de a propaga inflamația și tromboza microvasculară- inclusiv în plămânii pacienților cu sindrom de detresă respiratorie acută. [15]

Neutrofilia (creșterea numărului absolut și procentului relativ de neutrofile) $>8,0 \times 10^9/L$ este asociată și cu următoarele afecțiuni/factori printre care [9]:

- infecții bacteriene acute, localizate și generale, fungice și spirochetice și unele infecții parazitare și rickettsia;
- unele infecții virale (în stadii incipiente) și unele infecții parazitare (de obicei, neutrofilia este ușoară și este prezentă numai în faza inițială);
- inflamații;
- hemoragie acută, anemie hemolitică, reacție hemolitică, transfuzie, proceduri chirurgicale majore, postsplenectomie;
- boli inflamatorii cronice;
- boli metabolice;
- eclampsia, tireotoxicoză;
- necroză tisulară;
- sepsis neonatal;
- tumori maligne, în special carcinoame (gastrointestinal, pulmonar);
- boli mieloproliferative . [9]

5

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Lactat dehidrogenaza (LDH)



Pacienții cu COVID-19 cu un nivel crescut de lactat dehidrogenază (LDH) și cu un număr mare de neutrofile la internare au indicat o expunere mai mare la noul coronavirus. [16] Nivelul inițial crescut de lactat dehidrogenază (LDH) față de intervalul biologic de referință și numărul mare de neutrofile la internare al pacienților COVID-19 cu vârstă avansată au fost corelate independent cu un slab prognostic clinic. [16]

Nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) mai are utilitate diagnostică și în:

- patologia cardiacă (stadializarea IM, miocardită acută);
- embolie pulmonară;
- patologia hepatică (hepatită, ciroză);
- diagnosticul diferențial al anemiei hemolitice;
- patologia oncologică (ex. monitorizarea activității tumorale în cancere pulmonare, neoplazii avansate, hematologia oncologică);
- boli de colagen.

Alaninaminotransferaza (ALT)



Creșterea valorilor ALT de peste 5 ori față de intervalul biologic de referință a crescut riscul de mortalitate al pacienților cu COVID-19 de șapte ori. [17]

La majoritatea pacienților care au avut niveluri crescute ale ALT în timpul COVID-19, s-a observat că după recuperare valorile ALT au revenit în intervalul biologic de referință. [17]

Niveluri crescute ale ALT față de intervalul biologic de referință sunt asociate și cu alte afecțiuni/factori printre care:

- boală hepatocelulară (creștere moderată până la mare);
- ciroză alcoolică (creștere ușoară);
- tumoră hepatică metastazată (creștere ușoară);
- metastazele hepatice produc uneori creșteri moderate, iar în hepatomul primar nu se produc modificări remarcabile;
- icter cauzat de obstrucția biliară (creștere ușoară); creșterea rapidă și marcată (>600 U/l) urmată de o scădere abruptă în decurs de 12 - 72 ore este considerată caracteristică pentru obstrucția acută a ductelor biliare;
- hepatită virală, etanolică, infecțioasă sau toxică (de 30 - 50 ori mai mari față de valorile biologice de referință normale);
- steatoza hepatică (creșteri de 2-3 ori mai mari față de valorile biologice de referință);
- mononucleoză infecțioasă, leucemie limfoblastică acută (copii);
- pancreatită (creștere ușoară) și pancreatită acută (creștere moderată);
- infarct miocardic (mai puțin semnificative față de AST);
- insuficiență cardiacă;
- polimiozită;
- arsuri grave, traumă a mușchilor striati, șoc sever. [9]



Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Aspartataminotransferaza (AST)



Niveluri ridicate de AST față de intervalul biologic de referință au fost observate atât la pacienții cu boală COVID-19 non-severă cât și la un număr dublu de pacienți cu boală severă. [18]

Pacienții care au avut un diagnostic de COVID-19 prin scanare CT în faza subclinică au avut un nivel semnificativ mai mic al AST decât pacienții diagnosticați după debutul simptomelor. [19]

Niveluri crescute ale AST față de intervalul biologic de referință sunt asociate și cu alte afecțiuni/factori printre care: [9]

- infarctul miocardic (de la 4 până la 10 ori mai mari);
- hepatită acută și hepatită cronică (ALT>AST);
- ciroză activă (indusă de medicamente/alcool: AST > ALT);
- mononucleoză infecțioasă;
- necroză și metastaze hepatice;
- carcinom primar sau metastatic;
- hepatită alcoolică;
- sindrom Reye;
- hepatită acută virală și hepatită etanolică.

Bilirubina totală



Nivelul crescut de bilirubină față de intervalul biologic de referință este asociat semnificativ cu severitatea bolii COVID-19. [19]

Creșteri ale bilirubinei totale, însoțite de icter, pot fi cauzate de alterări ale fiziologiei hepatice sau ale metabolismului hemoglobinei, de diverse etiologii: [9]

- ictere hepatocelulare produse de leziuni sau boli ale celulelor parenchimotoase ale ficatului asociate cu unele afecțiuni (hepatită virală, ciroză, mononucleoză infecțioasă) sau ca reacție la administrarea anumitor medicamente (exemplu clorpromazină);
- icterul obstructiv, cauzat de obstrucția căilor biliare sau canalelor hepatice la pacienți cu litiază sau neoplasme, ce are ca efect creșterea nivelului seric al bilirubinei conjugate. [9]

5

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Creatinina



Valoarea creatininei serice (SCr) la internare este un predictor al decesului pacienților internați pentru COVID-19. [20]

În managementul COVID-19 se recomandă măsurători mai frecvente ale creatininei serice (SCr) pentru a îmbunătăți detectarea precoce a leziunilor renale ale pacienților cu COVID-19. [20]

Mortalitatea pacienților cu COVID-19 s-a asociat semnificativ cu niveluri crescute de **proteinurie, hematurie, azot sangvin provenit din uree (BUN), creatinină serică, acid uric, D-dimeri.** [20]

Pacienții cu COVID-19 au o afectare renală încă de la internare [20] cu niveluri crescute față de valorile de referință pentru:

- BUN (blood urea nitrogen- azot provenit din uree);
- creatinină serică;
- acid uric;
- creatin-kinază (CK);
- lactat-dehidrogenază (LDH)- la unii pacienți cu COVID-19;
- proteinurie;
- hematurie.

SARS-COV-2 ATACĂ ȘI RINICHII

TULBURĂRI RENALE

25-50%

DINTRE PACIENȚII SPITALIZAȚI PENTRU FORME SEVERE DE COVID-19

- ✓ PROTEINURIE
- ✓ HEMATURIE
- ✓ NIVELURI CRESCUTE DE:
 - BUN
 - CREATININĂ SERICĂ
 - ACID URIC
 - D-DIMERI

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ CREȘTE DE 5 ORI RISCUL DE DECES LA PACIENȚII CU COVID-19

SURSA: WWW.RAPORTULDEGARDA.RO

Niveluri crescute ale creatininei serice față de intervalul biologic de referință sunt asociate și cu următoarele afecțiuni/factori: [9]

- insuficiență renală și afecțiuni renale acute sau cronice de cauză glomerulară sau tubulo-interstițială;
- nefrite cronice;
- obstrucții ale tractului urinar;
- afecțiuni musculare (gigantism, acromegalie, miastenia gravis, distrofie musculară, poliomielită);
- scăderea perfuziei renale (azotemie prerenală) din insuficiență cardiacă congestivă, șoc, deshidratare;
- rabdomioliză;
- hipertiroidism. [9]



Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință



BUN (blood urea nitrogen- azot provenit din uree)

Nivelurile crescute ale concentrației ureei în ser (azotemia) față de intervalul biologic de referință sunt asociate și cu următoarele afecțiuni/factori [9]:

- insuficiență renală cauzată de/asociată cu insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut;
- șoc, stres, consum mare de sare și deshidratare;
- boli renale cronice (ex.glomerulonefrita, pielonefrita);
- obstrucția tractului urinar;
- hemoragii ale tractului gastro-intestinal;
- cetoacidoză diabetică;
- aport excesiv de proteine sau intensificarea catabolismului proteic (neoplazii, stări febrile prelungite, stres, arsuri, infarct miocardic sau cancer);
- utilizarea de steroizi anabolizanți.

Diferențierea între azotemia prerenală și postrenală se realizează pe baza raportului uree/creatinină. [9]

Troponina cardiacă



La pacienții confirmați COVID19 s-au remarcat niveluri crescute ale troponinei I înalt sensibile (hs-cTnI) pe parcursul internării, iar mai mult de 50% dintre cei care au decedat au înregistrat o concentrație semnificativ ridicată de hs-cTnI față de intervalul biologic de referință. [21]

Nivelul ridicat NT-proBNP (> 88.64 pg/mL) poate fi un factor independent de predicție al mortalității la pacienții confirmați COVID-19. [21]

Întrucât măsurarea nivelului de troponină este utilă în diagnosticul infarctului miocardic, modificarea concentrației cTn la pacienții confirmați cu infecție SARS-CoV-2 trebuie interpretată în contextul clinic. [21]

Experții ACC recomandă medicilor cardiologi o atenție deosebită în evaluarea unei eventuale exacerbări a insuficienței cardiace la un pacient COVID-19 pozitiv și subliniază prioritatea examinării clinice. [21]

5

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

D-dimeri



D-dimerii reprezintă cel mai important element de prognostic în monitorizarea pacienților cu forme severe de COVID-19). [22.23.24]

Nivelurile crescute ale D-dimerilor față de intervalul biologic de referință constatate la internarea pacienților cu COVID-19 și creșterea lor marcată, de până la 3-4 ori valoarea inițială, au fost asociate cu o mortalitate crescută, ceea ce reflectă probabil activarea coagulării din infecție/sepsis, furtuna de cytokine și o insuficiență iminentă de organe). [22.23.24]

Creșterea continuă a valorii D-dimerilor față de intervalul biologic de referință indică o severitate progresivă a infecției în COVID-19). [22.23.24]

Scăderea valorii D-dimerilor față de intervalul biologic de referință reprezintă un element de prognostic bun în COVID-19). [22.23.24]

Unii pacienți cu infecție severă COVID-19 pot dezvolta o coagulopatie (conform criteriilor ISTH-The International Society of Thrombosis and Haemostasis) cu activarea fulminantă a coagulării și a consumului de factori de coagulare care determină o creștere marcată a D-dimerilor.

D-dimerii rezultă din degradarea fibrinei stabilizate (polimerizată transversal) sub acțiunea plasminei, ceea ce face dovada unei fibrinolize secundare coagulării.

Acest test are o valoare diagnostică mai mare decât PDF (produși de degradare ai fibrinei), mai ales pentru Coagularea Intravasculara Diseminata (CID) și manifestările trombotice, inclusiv cele determinate de COVID-19.

Determinarea D-dimerilor mai este indicată în:

- tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare și tromboembolismul pulmonar;
- nivelurile plasmatice ale D-dimerilor cresc progresiv în cursul sarcinii și au o valoare predictivă slabă în excluderea diagnosticului de tromboză venoasă profundă după 20 de săptămâni de gestație. În cursul travaliului D-dimerii cresc foarte mult, după care scad rapid la 3 zile post partum și revin lent la valorile normale după aproximativ 30 de zile. Din acest moment încep să-și recapete utilitatea;
- D-dimerii au valoare predictivă asupra riscului de recurență a trombozei;
- D-dimerii constituie un marker sensibil pentru Coagularea Intravasculară Diseminată (CID), fiind recomandați pentru confirmarea/infirmarea unei suspiciuni de diagnostic, estimarea riscului potențial la pacienții cu CID existent, cât și pentru monitorizarea terapiei inițiate;
- monitorizarea gradului de liză a cheagului în cursul terapiei trombolitice;
- alegerea unei terapii mai susținute la pacienții cu niveluri inițiale crescute de D-dimeri);
- trombofilia subclinică, fiind utili în investigarea pacientelor cu infertilitate primară sau secundară neexplicată și trombofilie.

5

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 **ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință**



Fibrinogenul

Fibrinogenul este un test de laborator folosit în monitorizarea pacienților COVID-19. La debutul infecției s-au constatat valori crescute ale fibrinogenului față de intervalul biologic de referință.

Pe parcursul bolii, mai ales la pacienții ce dezvoltă coagulopatii severe de tip CID, asociate COVID-19, valoarea fibrinogenului poate scădea dramatic, 100 mg/dl. [22,23,24]

La pacienții cu COVID-19 a fost observat un tipar comun de coagulopatie caracterizat de creșterea nivelurilor de D-dimeri și fibrinogen. Acest fapt se corelează cu creșterea în paralel și a altui marker inflamator (CRP-Proteina C Reactivă). [22,23,24]

Monitorizarea pacientilor COVID-19 ce dezvoltă coagulopatii asociate bolii este realizată și prin determinarea TP- timpul de protrombină/timpul Quick, care explorează coagularea extrinsecă (factorii II, V, VII, X- dependenți de vitamina K) dar și fibrinogenul. [22,23,24]

Valori crescute ale fibrinogenului față de valorile de referință față de mai sunt întâlnite în:

- reumatism articular acut;
- inflamații cronice;
- maladia Hodgkin;
- neoplasme;
- boala hepatică;
- tratament cu estrogeni;
- coagulare intravasculară compensată;
- hipertensiune;
- diabet, obezitate;
- sindrom nefrotic;
- mielom multiplu. [9]



aPTT- timp de tromboplastină parțială activată

Pacienții care dezvoltă coagulopatii severe de tip Coagulare Intravasculară Diseminată (CID) asociate bolii COVID-19, sunt monitorizați și prin determinarea aPTT (timp de tromboplastină parțială activată), un test uzual de laborator, demonstrat științific că este util în monitorizarea pacienților cu COVID-19 care dezvoltă coagulopatii severe). [22,23,24]

Spre deosebire de tiparul clasic din CID-ul determinat de sepsis sau traumatism, gradul de creștere al aPTT-ului în COVID-19 este adesea mai scăzut decât al TP-ului (în special datorat creșterii nivelurilor de factor VIII).

Valorile crescute ale aPTT indică deficiența factorilor implicați și permit decelarea hemofiliilor, sugerând în general o boală hemoragică.

aPTT este prelungit în toate deficiențele congenitale ale căii intrinseci (inclusiv hemofilia A și B, boala von Willebrand), tratament cu heparină și inhibitori trombinici, tratament cu anticoagulante orale, deficit de vitamina K, malnutriție, hipofibrinogenemie, afecțiuni hepatice, CID, prezența produșilor de degradare ai fibrinei, prezența anticoagulanților circulanți factor-specifici sau nespecifici-anticoagulanți lupici primari sau secundari în Lupus Eritematos Sistemic (LES) și alte boli autoimune, boli maligne, în tuberculoză, glomerulonefrita cronică, după transfuzii multiple și ca reacție la anumite medicamente.

5

Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Timp de protrombină (TP)



Monitorizarea pacienților COVID-19 ce dezvoltă coagulopatii asociate bolii este realizată și prin determinarea TP -timpul de protrombină/timpul Quick care explorează coagularea extrinsecă (factorii II, V, VII, X- dependenți de vitamina K) și fibrinogenul. [22,23,24]

Unii pacienți cu infecție severă COVID-19, pot dezvolta o coagulopatie (conform criteriilor ISTH-The International Society of Thrombosis and Haemostasis) cu activarea fulminantă a coagulării și a consumului de factori de coagulare care este reflectată și de prelungirea valorii timpului de protrombină (TP). [22,23,24]

Valori crescute ale TP- timpul de protrombină/timpul Quick- sunt prezente și în: [9]

- tratament cu anticoagulante orale;
- deficit congenital sau dobândit de factori II, V, VII, X, deficit de vitamina K la nou născuți, alterări ale parenchimului hepatic (hepatita acută, hepatite cronice, ciroza hepatică);
- obstrucție biliară;
- tulburări de absorbție intestinală a grăsimilor;
- (boală celiacă, diaree cronică), hipoprotrombinemie ereditară;
- hiperfibrinogenemie, hipofibrinogenemie, disfibrinogenemie;
- prezența de anticoagulanți circulanți, sindrom CID, diateze hemoragice la nou-născuți;
- malnutriție. [9]

Procalcitonina (PCT)



Valorile crescute ale procalcitoninei față de intervalul biologic de referință sunt asociate cu un risc de aproape 5 ori mai mare de infecție severă cu SARS-CoV-2. [25]

Măsurarea periodică a procalcitoninei poate juca un rol important pentru a prezice evoluția COVID-19 către o formă mai severă de boală. [25]

Sinteza acestui biomarker este inhibată de interferonul (INF)-gamma, a cărui concentrație crește în timpul infecțiilor virale ceea ce ar putea explica de ce valoarea procalcitoninei ar rămâne în intervalul de referință la mai mulți pacienți cu infecție SARS-CoV-2 necomplicată.

PCT prezintă concentrații crescute în infecții severe de cauză bacteriană, fungică și parazitară precum și în sepsis.

Concentrațiile >2 ng/mL indică un risc crescut de sepsis sever și/sau șoc septic.



Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Proteina C reactivă



La majoritatea pacienților cu COVID-19 s-a observat un nivel crescut de proteină C-reativă în ser (CRP). [26]

La pacienții cu COVID-19, valoarea CRP la internare s-a corelat cu severitatea bolii și s-a dovedit a fi un bun predictor al rezultatelor adverse. [26]

În stadiul incipient al COVID-19 nivelurile CRP au fost corelate pozitiv cu leziunile pulmonare și ar putea reflecta gravitatea bolii. [27]

Determinarea concentrațiilor proteinei C reactive în dinamică ajută în monitorizarea răspunsului la tratamentul antimicrobian și determinarea ei este utilă în:

- bolile inflamatorii cronice și cancere, concentrația PCR este moderată;
- reumatismele inflamatorii, valorile sunt cuprinse între 10-100 mg/dL;
- intervenții chirurgicale, PCR este marker de monitorizare postoperatorie;
- cazurile necomplicate concentrația PCR atinge un maxim în primele 48-72 de ore postoperator și revine la normal până în ziua a 7-a postoperator;
- cazul complicațiilor postoperatorii (inflamații sau stare septică) nivelul PCR rămâne crescut postoperator;
- în infecțiile bacteriene acute concentrația PCR crește rapid, după 4-6 ore, la valori >100 mg/dL și scade în câteva zile odată cu remisia infecției bacteriene.

Feritina



Hiperferitinemia a fost asociată cu o severitate crescută a bolii COVID -19 deoarece la niveluri crescute ale feritinei față de intervalul biologic de referință se dezvoltă așa-numita „furtună de citokine” care poate fi letală pentru jumătate dintre pacienții cu COVID-19, în special pentru vârstnici . [28]

Creșterea feritinei (valori > 400 ng/ mL) survine în cazul aportului exogen excesiv de fier și în următoarele afecțiuni/ situații: [9]

- sindrom de supraîncărcare cu fier (hemocromatoză sau hemosideroză);
- administrare orală/parenterală de fier;
- boli inflamatorii;
- hepatopatii acute/cronice asociate cu etilismul;
- patologie malignă (leucemii limfoblastice, boala Hodgkin, limfoame maligne, neuroblastom, carcinom mamar/renal, cancer pancreatic/pulmonar bronșic);
- hipertiroidism;
- anemie hemolitică, anemie megaloblastică, talasemie, anemie sideroblastică;
- stadiul final al bolii renale;
- porfirie cutanea tarda;
- boli infecțioase;
- boli inflamatorii;
- infarct miocardic acut;
- terapie cu raze X. [9]



Testele UZUALE de laborator recomandate de I.F.C.C pentru testarea pacienților adulți cu COVID-19 ale căror valori cresc în COVID-19 față de intervalul biologic de referință

Citokine(IL-6)



Răspunsul imunitar are un rol important în evoluția bolii COVID-19 și în apariția formelor severe. [29]

Cantități excesive de citokine și chemokine proinflamatorii: interferon, TNF alfa, interleukinele 1beta, 6, 12, 18, 33, și altele sunt eliberate de celulele imunitare care răspund la infecția cu SARS-CoV-2 activând un răspuns imun violent împotriva plămânilor (producând ARDS) și asupra altor organe (conducând la insuficiență multiplă de organ), care evoluează rapid spre deces. [29]

Sindromul de detresă respiratorie acută (Acute Respiratory Distres Syndrome-ARDS) este, conform studiilor efectuate până în prezent, o cauză principală de mortalitate în COVID-19. [29]

S-a observat în infecția cu virusul SARS-CoV-2 că numărul de limfocite T CD4+ și CD8+ este scăzut în sângele periferic (deoarece sunt distruse în procesul de eliminare a virusului), însă prezintă concentrații ridicate de markeri de activare.

Au fost descrise cazuri în care infecția cu virusul SARS-CoV-2 reapare, după ce era considerată vindecată.

Acest lucru indică o dificultate a sistemului imunitar de a elimina în mod eficient virusul, situație în care un potențial vaccin ar avea o eficiență limitată. [29]



Concluziile GHIDULUI O.B.B.C.S.S.R din **30.04.2020**

Dr. Constanța Popa

GHID
O.B.B.C.S.S.R

Parametri/analizi (ANALIZE MEDICALE UZUALE) care arată
un PROGNOSTIC SEVER/NEFAVORABIL în COVID-19

Nr. crit.	Analit/parametru (analiza medicală)	Valoarea față de intervalul biologic de referință	Semnificație clinică în COVID-19
1	Raport neutrofile/limfocite (NLR)	Număr scăzut de limfocite	Factor de risc independent al mortalității din spitale pentru pacienții cu COVID-19 în special pentru bărbați [14]
		Număr crescut de neutrofile	
2	Albumina serică	Valoare scăzută	Asociată cu un risc crescut de deces [12]
3	Leucocite	Număr crescut	Prognostic sever [13]
4	Lactat dehidrogenază	Valoare crescută	Corelată cu un slab prognostic clinic [16]
5	Alaninaminotransferaza	Valoare crescută	Peste 5 ori față de intervalul biologic de referință a crescut riscul de mortalitate al pacienților cu COVID-19 de șapte ori [17]
6	Creatinina serică	Valoare crescută	Valoarea creatininei serice (Scr) la internare este un predictor al decesului pacienților internați pentru COVID-19. [20]
7	Troponina I înalt sensibilă (hs-cTnI)	Valoare crescută	Predicție al mortalității la pacienții confirmați COVID-19 [21]
8	Peptidul natriuretic de tip B (NT-proBNP)	Valoare crescută	Predicție al mortalității la pacienții confirmați COVID-19 [21]
9	D-dimeri	Valoare crescută	Asociată cu o mortalitate crescută [22, 23, 24]
10	Proteina C-Reactivă (CRP)	Valoare crescută	Corelate pozitiv cu leziunile pulmonare și ar putea reflecta gravitatea bolii [27]
11	Feritină	Valoare crescută	Severitate crescută a bolii COVID-19 care poate fi letală [28]
12	Interferon, TNF alfa, interleukinele 1beta, 6, 12, 18, 33	Valoare crescută	Activează un răspuns imun violent care evoluează rapid spre deces [29]

SURSA:

Lucrările științifice de specialitate disponibile și accesate până la data de 29.04.2020



Concluziile GHIDULUI O.B.B.C.S.S.R din **30.04.2020**

Dr. Constanța Popa

GHID
O.B.B.C.S.S.R

Parametri/analizi (ANALIZE MEDICALE
UZUALE) care arată SEVERITATEA în COVID-19

Nr. crit.	Analit/parametru (analiza medicală)	Valoarea față de intervalul biologic de referință	Semnificație clinică în COVID-19
1	Trombocite	Număr scăzut	Risc crescut de boală severă [11]
2	Bilirubina	Valoare crescută	Asociată semnificativ cu severitatea bolii [19]
3	Fibrinogen	Valoare crescută la debut și scade în CID	Dezvoltă coagulopatii severe de tip CID [22,23,24]
4	Timpul de protrombină (TP)	Prelungirea valorii	Dezvoltă coagulopatii severe de tip CID [22,23,24]
5	Procalcitonina	Valoare crescută	Asociată cu un risc de aproape 5 ori mai mare de infecție severă cu SARS-CoV-2 [25]
6	Proteina C-Reactivă (CRP)	Valoare crescută	Bun predictor al rezultatelor adverse [26]
7	Feritină	Valoare crescută	Asociată cu o severitate crescută a bolii [28]
8	Azot din uree (BUN)	Valoare crescută	Asociată semnificativ cu mortalitatea [20]

SURSA: Lucrările științifice de specialitate disponibile și accesate până la data de 29.04.2020

GHID
O.B.B.C.S.S.R

ANALIT (ANALIZĂ MEDICALĂ UZUALĂ) care arată un
PROGNOSTIC BUN în COVID-19

Nr. crit.	Analit/parametru (analiza medicală)	Valoarea față de intervalul biologic de referință	Semnificație clinică în COVID-19
1	D-dimeri	Valoare scăzută	Prognostic bun în COVID-19 [22,23,24]

SURSA: Lucrările științifice de specialitate disponibile și accesate până la data de 29.04.2020



#împreună PENTRU PACIENT

Testele UZUALE de BIOCHIMIE, HEMATOLOGIE-HEMOSTAZĂ, IMUNOLOGIE publicate de I.F.C.C în martie 2020 în TABELUL IFCC [2], care oferă medicilor clinicieni informații extrem de utile privind:

stadializarea

prognosticul

monitorizarea

depistarea COVID-19

pe baza valorilor crescute sau scăzute față pe intervalul biologic de referință sunt efectuate de către specialiștii autorizați de Ministerul Sănătății, nominalizați explicit de alin.(3), art.5, Ordinul Ministrului Sănătății 1301/2007:

„În laboratorul de analize medicale își desfășoară activitatea medici cu specialitatea medicină de laborator- laborator clinic, microbiologie, medicină de laborator, alt personal cu studii superioare autorizat să lucreze în domeniul medical.”





BIBLIOGRAFIE

[1] www.ifcc.org;

[2] I.F.C.C Information Guide on COVID-19 - Monday 20 April updates Published: Thursday, April 16, 2020;

[3] Legea 460/2003;

[4] Legea 200/2004;

[5] WHO Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance- www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-2020011 (Ghidul OMS privind testele de laborator utilizate pentru depistarea noului coronavirus publicat în 19 martie 2020);

[6] www.raportuldegarda.ro- Testarea pentru #COVID-19: ce presupune tehnica PCR, ce țări și-au dezvoltat capacitatea proprie de testare și cum este influențată mortalitatea;

[7] www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests

[8] www.jwatch.org Coagulopathy Associated with COVID-19 April 6, 2020 limfopenie

[9] Catalogul analizelor medicale din compartimentele de Biochimie, Hematologie, Hemostază și Imunologie, Prima ediție, București 2016, Constanța Popa

[10] [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

[11] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients

[12] BMJ 2020; 368 www.doi.org/10.1136/bmj.m810

[13] www.doi.org/10.1101/2020.02.23.20026963

[14] Journal of Infection www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002

[15] www.freepressjournal.in/science/higher-neutrophil-levels-in-blood-linked-to-severe-covid-19

[16] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016795/#

[17] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4305785/#

[18] [www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30218-X/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30218-X/fulltext)

[19] www.hepatmon.com/articles/103179.html

[20] www.raportuldegarda.ro

[21] Cardiac Troponin I in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence From a Meta-Analysis. Prog Cardiovasc Dis 2020;Mar 10

[22] www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy

[23] www.jwatch.org/na51254/2020/04/06/coagulopathy-associated-with-covid-19

[24] www.facs.org/-/media/files/covid19/umiami_study_uses_of_coagulopathy.ashx

[25] www.researchgate.net/journal/0009-8981_Clinica_Chimica_Acta

[26] www.doi.org/10.1101/2020.03.21.20040360

[27] www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243911#

[28] www.drugtargetreview.com/news/60769/hyperferritinaemia-could-be-causing-severe-covid-19/

[29] Ordin (A) 1301 20/07/2007.



From: Prof. Maurizio Ferrari – IFCC President
Date: April 3rd, 2020
Ref: 4.1.24 – Affiliate Membership
"Order of the Biochemists, Biologists, Chemists
in Romanian Health System"

Order of the Biochemists, Biologists, Chemists
in Romanian Health System

President
Dr. Constanta Popa, EuSpLM
President
e-mail: presedinte@obbcssr.ro
copy: Dorina Popa
Secretary

Dear Dr. Popa,

It is a pleasure for me to welcome you and your Society as a new Affiliate Member of the IFCC. Based on your documentation forwarded to the IFCC office, the Executive Board has recently decided to accept you in this membership category.

As an Affiliate Member "Order of the Biochemists, Biologists, Chemists in Romanian Health System" will receive all pertinent information from the IFCC Office on a regular basis. In addition your association is entitled to comment on all draft documents prepared by IFCC working parties.

You will receive 2020 IFCC dues invoice. At this respect, we would kindly need to receive the exact number of Society members.

With kind regards,

Prof. Maurizio Ferrari
IFCC President

"O.B.B.C.S.S.R este din 2020 membru afiliat al I.F.C.C.

Biochimiștii, biologii și chimiștii în sistemul sanitar din România sunt recunoscuți la nivel internațional ca oameni de știință."

Doctor în Medicină, EuSpLM,
Președinte al O.B.B.C.S.S.R,
-Constanța Popa

Solidaritatea științifică și socială sunt vitale în aceste momente. Noi, oamenii de știință din O.B.B.C.S.S.R., aducem și noi o contribuție în linia întâi a acestui război, inclusiv prin publicarea acestui GHID sub rezerva că informațiile științifice privind noul coronavirus se modifică și completează cu o viteză foarte mare.

Fiecare laborator respectă reglementările în vigoare și referințele actualizate de către organismele internaționale de profil.

Fiecare informație din ghid are precizată sursa oficială de la care am preluat informația și ori de câte ori a fost posibil data accesării ei.

Mulțumesc tuturor colegilor care au contribuit cu informații la redactarea acestui GHID:

Dr. chim. med. spec. EuSpLM **Georgeta Sorescu**

Biochim. med. princ. EuSpLM **Dorina Popa**

Chim. med. spec. **Lizuca Bodârlău**

Biol. med. princ. EuSpLM **Nicoleta Stan**

Biol. med. spec. **Alina-Carmen Mirosanu**

Chim. med.princ **Luminița Cârlichea**

Apariția GHIDULUI nu ar fi fost posibilă fără contribuția de excepție a colegului nostru,

Biol. **Mihai Ionuț Măriuței.**



ORDINUL BIOCHIMIȘTILOR, BIOLOGILOR ȘI CHIMIȘTILOR ÎN SISTEMUL SANITAR DIN ROMÂNIA (O.B.B.C.S.S.R.)