

# Uzroci trombocitopenije u COVID-19 bolesnika

---

Bežovan, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:002711>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Bežovan**

**Uzroci trombocitopenije u COVID-19 bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Zdravka Mitrovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE-2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2

ADAMTS-13 – disintegrin i metaloproteinaza sa trombospondinom tipa 1, član 13 (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*)

ADP – adenzin difosfat

aHUS – atipični HUS

ATP – adenzin trifosfat

BNP – moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide*)

CD – klaster diferencijacije (engl. *cluster of differentiation*)

CFH – faktor komplementa H (engl. *complement factor H*)

CFI – faktor komplementa I (engl. *complement factor I*)

CM-HUS – komplementom posredovan HUS (engl. *complement-mediated HUS*)

CMV – citomegalovirus

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

c-TMA – komplementom posredovana TMA

DAD – difuzno alveolarno oštećenje (engl. *diffuse alveolar damage*)

DITMA – lijekovima inducirana TMA (engl. *drug-induced TMA*)

DITP – imuna trombocitopenija uzrokovana lijekovima (engl. *Drug-Induced Immune Thrombocytopenia*)

ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

FLT3 – fms-slična tirozin kinaza (engl. *fms-like tyrosine kinase 3*)

GM-CSF – faktor stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

GP – glikoprotein

HAV – virus hepatitisa A

HCV – virus hepatitisa C

HIT – heparinom izazvana trombocitopenija

HIV – virus humane imunodeficijencije

HTLV-1 – humani T-stanični limfotropni virus

HUS – hemolitičko-uremični sindrom

IFN – interferoni

IL – interleukin

IP10 – human interferon-inducible protein 10

IPF – frakcija nezrelih trombocita (engl. *immature platelet fraction*)

ITP – imuna trombocitopenija

IVIg – intravenski imunoglobulini

LDH – laktat dehidrogenaza

MAHA – mikroangiopatska hemolitička anemija

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MCH I – major histocompatibility complex I

MCH II – major histocompatibility complex II

MCP1 – monocitno kemotaktični protein 1 (engl. *monocyte chemoattractant protein 1*)

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome coronavirus

MIP1A – makrofagni upalni protein 1A (engl. *macrophage inflammatory protein 1A*)

MPV – prosječni volumen trombocita (engl. *mean platelet volume*)

NETs – neutrofilne izvanstanične zamke (engl. *neutrophil extracellular traps*)

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor  $\kappa$ B

NLR – omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*)

NOAC – novi oralni antikoagulansi (engl. *novel oral anticoagulants*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*)

PAR – receptor koji aktivira proteazu (engl. *protease-activated receptor*)

PD-1 – programirana smrt (engl. *programmed death 1*)

PDGF – trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*)

PF4 – trombocitni faktor 4 (engl. *platelet factor 4*)

PLA – agregati trombocita i leukocita (engl. *platelet-leukocyte aggregate*)

PV – protrombinsko vrijeme

R<sub>0</sub> – reprodukcijski broj

RAS – renin-angiotenzin sustav

SARS-CoV – koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

SARS-CoV-2 – koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SCF – faktor matičnih stanica (engl. *stem cell factor*)

SDF-1 – faktor stromalnih stanica 1 (engl. *stromal cell-derived factor 1*)

SOCS 1 – supresor citokinske signalizacije 1 (engl. *suppressor of cytokine signaling 1*)

STAT3 – transduktor signala i aktivator transkripcije (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*)

TGF- $\beta$  – transformirajući faktor rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor  $\beta$* )

THBD – trombomodulin

TLR – receptor nalik na Toll (engl. *Toll-like receptor*)

TMA – trombotska mikroangiopatija

TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza 2 (engl. *transmembrane serine protease 2*)

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora  $\alpha$

TPO – trombopoetin

TPO-RA – agonisti trombopoetinskih receptora (engl. *thrombopoietin receptor agonists*)

Treg – regulatorne T stanice

TSP – trombospondin

TTP – trombocitna trombocitopenična purpura

TxB<sub>2</sub> – tromboksan B<sub>2</sub>

vWF – von Willebrandov faktor

VZV – varicella-zoster virus

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. Trombociti.....</b>	<b>1</b>
1.1. Trombopoeza.....	1
1.2. Morfologija trombocita .....	2
1.3. Funkcija trombocita.....	3
<b>2. Trombocitopenija .....</b>	<b>4</b>
2.1. Trombocitopenija u virusnim bolestima .....	5
2.2. Trombocitopenija u kritično bolesnih .....	5
<b>3. COVID-19 .....</b>	<b>6</b>
3.1. Etiologija .....	6
3.2. Epidemiologija .....	6
3.3. Patogeneza i patologija.....	7
3.4. Klinička slika.....	8
3.5. Dijagnoza .....	9
3.6. Liječenje .....	9
<b>4. Trombocitopenija u bolesti COVID-19 .....</b>	<b>10</b>
4.1. Uzroci trombocitopenije u bolesti COVID-19 .....	11
<b>4.1.1. Smanjena proizvodnja trombocita .....</b>	<b>12</b>
4.1.1.1. Izravno oštećenje hematopoetskih stanica virusom .....	12
4.1.1.2. Citokinska oluja.....	12
4.1.1.3. Ozljeda pluća zarobljava megakariocite.....	13
<b>4.1.2. Povećano uništavanje i potrošnja trombocita .....</b>	<b>14</b>
4.1.2.1. Imuna trombocitopenija .....	14
4.1.2.2. Hiperaktivacija trombocita .....	16
4.1.2.3. Trombotska mikroangiopatija .....	19
<b>4.1.3. Trombocitopenija uzrokovana lijekovima.....</b>	<b>21</b>
4.1.3.1. Heparinom izazvana trombocitopenija.....	21
4.1.3.2. Trombocitopenija uzrokovana drugim lijekovima .....	23
4.2. Liječenje trombocitopenije u bolesti COVID-19 .....	24
<b>5. Zaključak .....</b>	<b>26</b>
<b>Zahvale .....</b>	<b>27</b>
<b>Literatura.....</b>	<b>28</b>
<b>Životopis.....</b>	<b>45</b>



## **Sažetak**

**Naslov:** Uzroci trombocitopenije u COVID-19 bolesnika

**Autor:** Dora Bežovan

Trombociti su mali stanični fragmenti čija je primarna funkcija regulacija hemostaze, a imaju funkciju i u imunološkom sustavu. Pad njihovog broja ispod  $150 \times 10^9/L$  definira trombocitopeniju, a ispod  $100 \times 10^9/L$  klinički značajnu trombocitopeniju. Trombocitopenija je česta u virusnim infekcijama i najčešći je hemostatski poremećaj u pacijenata koji se nalaze na odjelima za intenzivnu skrb. Trombocitopenija je prisutna u prosječno 18% oboljelih od bolesti COVID-19, obično je blaga, a komplikacije u smislu krvarenja su rijetke. Zastupljenija je među teže oboljelima i predstavlja neovisan čimbenik rizika za loš ishod i mortalitet. Mnogobrojni uzroci mogu dovesti do trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19, a uključuju smanjenu proizvodnju trombocita, njihovo povećano uništavanje i potrošnju te trombocitopeniju uzrokovanu lijekovima. Smanjenje proizvodnje trombocita može nastati zbog oštećenja hematopoetskih progenitora izravnim djelovanjem virusom ili štetnim učinkom citokinske oluje te zbog oštećenja kapilarne mreže pluća čime se onemogućuje fragmentacija megakariocita u plućima. Nadalje, u sklopu bolesti COVID-19 može se razviti imuna trombocitopenija čime se povećava uništavanje trombocita. Može doći i do hiperaktivacije trombocita potaknute mnogim uzrocima koja također vodi povećanom uništavanju trombocita, ali i njihovoj povećanoj potrošnji u stvaranju ugrušaka. Do povećane potrošnje u stvaranju ugrušaka može doći i zbog trombotske mikroangiopatije koja se može očitovati kao trombotska trombocitopenična purpura te kao komplementom posredovan hemolitičko-uremični sindrom. Trombocitopenija može biti izazvana heparinom koji se koristi za tromboprofilaksu oboljelih od bolesti COVID-19, ali i drugim brojnim lijekovima koji pacijenti mogu imati u svojoj terapiji. Specifično liječenje trombocitopenije moguće je kod imune trombocitopenije, trombotske mikroangiopatije i trombocitopenije uzrokovane lijekovima, a kod drugih uzroka terapija je liječenje bolesti COVID-19 i njenih komplikacija. U ovom diplomskom radu težište je stavljeno na analizu mehanizama koji dovode do trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19.

**Ključne riječi:** trombocitopenija; COVID-19; SARS-CoV-2

## Summary

**Title:** Causes of thrombocytopenia in COVID-19 patients

**Author:** Dora Bežovan

Platelets are small cell fragments whose primary function is the regulation of hemostasis, but they also have a function in the immune system. A decrease in their number below  $150 \times 10^9/L$  defines thrombocytopenia and below  $100 \times 10^9/L$  a clinically significant thrombocytopenia. Thrombocytopenia is frequent in virus infections and is the most common hemostatic disorder in patients at intensive care unit. Thrombocytopenia is present in approximately 18% of COVID-19 patients. It is usually mild and bleeding complications are rare. It is more represented among severely ill whereby it is an independent risk factor for poor outcome and mortality. Numerous causes can lead to thrombocytopenia in COVID-19 patients. Basic classification refers to decreased platelet production, their increased destruction and consumption, and drug-induced thrombocytopenia. Decreased platelet production may occur due to a damage to hematopoietic progenitors by direct impact of the virus or the detrimental effect of a cytokine storm and due to damage to the capillary network of the lungs, which prevents the fragmentation of megakaryocytes in the lungs. Furthermore, immune thrombocytopenia can develop in COVID-19 thereby increasing platelet destruction. Platelet hyperactivation can occur due to many causes, which also leads to an increased destruction of platelets, but also to their increased consumption in the formation of clots. The increased consumption in clot formation may also be due to thrombotic microangiopathy, that may present as thrombotic thrombocytopenic purpura and as a complement-mediated hemolytic-uremic syndrome. Thrombocytopenia can be caused by heparin, which is used for thromboprophylaxis in patients with COVID-19, but also by many other drugs used for treatment. The specific treatment of thrombocytopenia is possible in immune thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy, and drug-induced thrombocytopenia. In other causes the therapy is the treatment of COVID-19 and its complications. In this thesis, the focus is on the analysis of the mechanisms leading to thrombocytopenia in COVID-19 patients.

**Key words:** thrombocytopenia; COVID-19; SARS-CoV-2

## 1. Trombociti

Trombociti su mali stanični fragmenti diskoidnog oblika bez jezgre čija je primarna uloga regulacija hemostaze, ali sve se više uočava i njihova uloga u imunom sustavu (1, 2).

### 1.1. Trombopoeza

Prosječan životni vijek jednog trombocita iznosi 8-10 dana, a u cirkulaciji ih normalno ima  $150-400 \times 10^9 /L$  te, kako bi se ta brojka održala, svakog se dana treba proizvesti novih  $1 \times 10^{11}$  trombocita (1). Ovisno o potrebama, stvaranje trombocita može se povećati za 10-20 puta (2). Trombociti nastaju iz megakariocita, stanica koštane srži. Iz jednog megakariocita nastaje 1000-3000 trombocita, a zatim fagocitozom njihove ostatke uklone makrofazi (2, 3). Iz pluripotentne hematopoetske matične stanice razvija se megakariocitno-eritroidni progenitor iz kojeg potječe megakariocitna i eritroidna linija stanica. Megakariociti sazrijevaju kroz četiri stadija: megakarioblast, bazofilni megakariocit, zrnati megakariocit te na poslijetku zreli megakariocit (2). U konačnici, progresivnom diferencijacijom gubi se njihova proliferativna sposobnost, diploidni stanični ciklus zamjenjuje se endomitotičnim ciklusom te tako megakariociti postaju poliploidni. Zreli megakariociti zbog toga imaju mnogo veći volumen nego druge stanice koštane srži (2, 4, 5).

Predložena su dva modela kojima se može objasniti nastajanje trombocita iz zrelih megakariocita. Prvi je protrombocitni je model koji je najrašireniji i čini se primarnim. Prema njemu megakariociti u koštanoj srži stvaraju izdužene tanke protruzije membrane koje ulaze između endotelnih stanica sinusoida koštane srži. Ti izdanci nazivaju se protrombociti koji onda fragmentiraju i tako nastaju trombociti (4–6). Drugi model kojim je predloženo nastajanje trombocita nije široko prihvaćen. Fragmentacijski model objašnjava da megakariociti stvoreni u koštanoj srži odlaze u pluća gdje u mikrovaskulaturi bivaju fragmentirani te tako nastaju trombociti (5, 7).

Trombopoeza ovisi od mikrookolišu koštane srži koji se sastoji od stanica i proteina ekstracelularnog matriksa te staničnih površinskih i topljivih hematopoetskih čimbenika rasta (4). Najvažniji čimbenik rasta koji podupire megakariocitopoezu je trombopoetin (TPO) (8). TPO se veže na receptor c-Mpl koji se nalazi na površini trombocita, ali i na površini megakariocita i njegovih prekursora (4, 9). Što se tiče regulacije TPO-a, primarno ovisi o broju trombocita, odnosno o količini c-Mpl-a (10). Tako u pacijenata s trombocitozom, razine TPO-a su niske jer povećani broj trombocita metabolizira oslobođeni TPO, odnosno povećana je

njegova potrošnja. S druge strane, u pacijenata s trombocitopenijom razine TPO-a su visoke jer se malo oslobođenog TPO-a metabolizira (2). Čimbenici rasta koji djeluju sinergistički s TPO-om su interleukin-3 (IL-3), interleukin-6 (IL-6), interleukin-11 (IL-11), faktor matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, SCF), ligand fms-slične tirozin kinaze 3 (engl. *fms-like tyrosine kinase 3*, FLT3) i faktor stromalnih stanica 1 (engl. *stromal cell-derived factor 1*, SDF-1) (2). Nekoliko supstanci inhibira hematopoezu, a to su transformirajući faktor rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor  $\beta$* , TGF- $\beta$ ), faktor trombocita 4 (engl. *platelet factor 4*, PF4), trombospondin (TSP) i interferoni (IFN) (2, 11, 12).

## 1.2. Morfologija trombocita

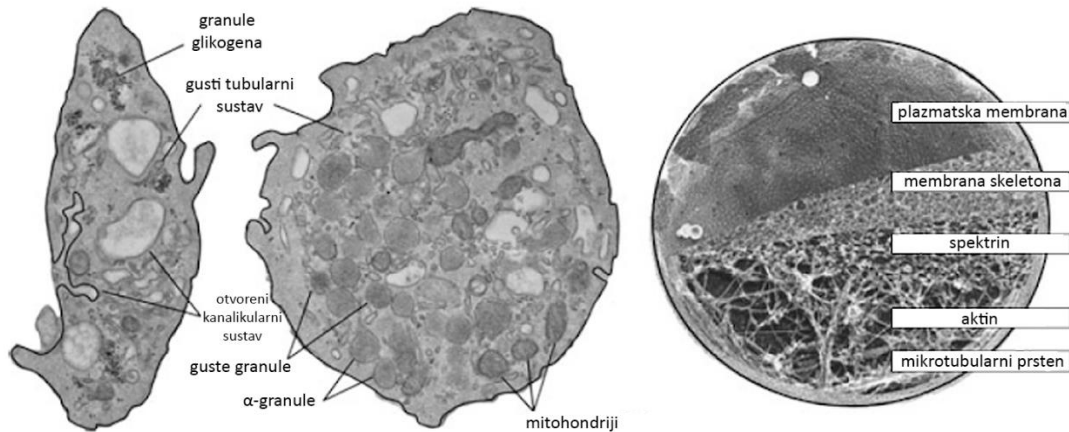
Trombocitna plazmatska membrana sastoji se od dvosloja fosfolipida u koji su uronjeni kolesterol, glikolipidi i glikoproteini (GP). Što se tiče površinskih glikoproteina, postoji ih mnogo, a najvažnijima čine se GPIb-IX-V kompleks, GPVI i GPIIb/IIIa ( $\alpha$ Ib $\beta$ 3). Oni posreduju u adheziji, aktivaciji i agregaciji trombocita, a meta su križno reaktivnih protutijela u sklopu imune trombocitopenije (ITP) (2, 13, 14).

Površina trombocita ima brojna udubljenja za koje se smatra da su otvori otvorenog kanalikularnog sustava, sustava kanala koji počinju kao invaginacije plazmatske membrane i protežu se kroz cijeli trombocit (*slika 1*). Postoji još gusti tubularni sustav koji predstavlja mrežu zatvorenih kanala s karakteristikama rezidualnog endoplazmatskog retikuluma. Taj sustav može sekvestrirati ionizirani kalcij, ali ga i otpustiti kada su trombociti aktivirani. Također, smatra se da je to glavno mjesto sinteze prostaglandina i tromboksana (2, 15, 16).

Ispod plazmatske membrane i otvorenog kanalikularnog sustava, nalazi se skelet trombocita, sastavljen od mikrotubula i mikrofilamenata, koji održava diskoidni oblik trombocita. Skelet, uz proteine koji se u njemu nalaze (filamin-A, GPIIb $\alpha$ , talin, vinkulin, vimentin..), sudjeluje u transdukciji signala, pomaže u organizaciji receptora na površini i aktivaciji trombocita (2).

U unutrašnjosti trombociti sadrže peroksisome, mitohondrij, lizosome, guste granule,  $\alpha$ -granule, kemokine, egzosome, ribosome i glasničku RNA (2). Trombociti u svojim granulama imaju pohranjene biološki aktivne molekule koje se tijekom aktivacije trombocita otpuštaju u otvoreni kanalikularni sustav (1, 17). Guste granule sadrže hemostatski aktivne molekule koje se otpuštaju po aktivaciji trombocita, a to su kateholamini, serotonin, kalcij, adenzin difosfat (ADP) i adenzin trifosfat (ATP) (1).  $\alpha$ -granule najrasprostranjenije su granule u trombocitima, a sadrže mnoštvo proteina i ostalih molekula među kojima treba istaknuti PF4,  $\beta$ -

tromboglobulini, fibrinogen, von Willebrandov faktor (vWF), fibronektin, TSP, vitronektin, faktor V, protein S, faktor XI, trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), TGF- $\beta$ , inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1) i P-selektin (2).



**Slika 1.** Ultrastrukturalne značajke uočene na elektronskim mikrografima tankih presjeka. Prema: Thon i sur., 2012., uz dopuštenje (Springer) (1).

### 1.3. Funkcija trombocita

Glavna funkcija trombocita je postizanje primarne hemostaze. Trombociti kroz krvnu žilu teku blizu njene stijenke što im omogućuje brzi odgovor na oštećenje endotela. Oštećeni endotel krvne žile izlaže glikoproteine koji imaju hemostatsku aktivnost, poput vWF i kolagena. Iniciranje adhezije trombocita odvija se interakcijom receptora GPIb-V-IX i vWF. Nakon adhezije dolazi do aktivacije trombocita čime nastupa konformacijska promjena receptora  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 koja omogućuje veći afinitet vezanja za proteine oštećenog endotela. Aktivirani trombociti aktiviraju susjedne trombocite interakcijom preko receptora  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, ali i preko medijatora koje oslobađaju, poput ADP-a i tromboksana A<sub>2</sub>, te time dolazi do agregacije trombocita i stvaranja trombocitnog čepa (2, 18).

Aktivacija trombocita, osim ozljedom endotela, potaknuta je i odgovorom na patogen. Tako trombociti asistiraju i moduliraju upalnu reakciju i imunološki odgovor kroz izravnu interakciju s leukocitima te endotelnim stanicama otpuštanjem upalnih medijatora (19). Trombociti sudjeluju u prirođenoj i u stečenoj imunosti. Smatra se da su uključeni u imunostni sustav od samog početnog ulaska patogena u organizam jer se aktivno regrutiraju na mjestu infekcije, a mogu imati izravne i neizravne učinke na patogen. Izravni su enkapsulacija i eliminacija

patogena, dok su neizravni privlačenje leukocita na mjesto infekcije, podupiranje fagocitoze, stvaranje neutrofilnih izvanstaničnih zamki (engl. *neutrophil extracellular traps*, NETs) i prebacivanje na stečenu imunost. U prirođenoj imunosti trombociti sudjeluju prepoznavanjem patogena preko *Toll-like* receptora (TLR) i *Nod-like* receptora 2 te putem molekula koje sadrže u svojim granulama poput proinflamatornih molekula (CD40 i serotonin), citokina (IL-1), kemokina (CCL3, CXCL4 i CCL5) i antimikrobnih faktora (kinokidini i defenzini). Svojom aktivacijom trombociti na površini izražavaju CD40L i P-selektin preko kojih sudjeluju u stečenoj imunosti. CD40L podupire izotipsko prekapčanje protutijela i pojačava funkciju CD8<sup>+</sup> T limfocita, a P-selektin svojim interakcijama s drugim molekulama dovodi limfocite u periferni limfni čvor (20).

## 2. Trombocitopenija

Trombocitopenija se definira kao broj trombocita ispod  $150 \times 10^9/L$  iako mnogi smatraju da je granica od  $100 \times 10^9/L$  prikladnija za prepoznavanje klinički značajne trombocitopenije. Trombocitopenija je najčešći poremećaj trombocita čiji su uzroci mnogobrojni, a grupiraju se prema mehanizmu nastanka. Tako razlikujemo trombocitopenije uzrokovane poremećajem u proizvodnji trombocita koji može biti prirođen ili stečen te trombocitopenije uzrokovane povećanim perifernim uništavanjem i potrošnjom trombocita koje mogu biti imunosno ili neimunosno posredovane (2, 21, 22). Kao posljedicu smanjenja broja trombocita očekujemo poremećaj u hemostazi, ali on se očituje tek kad je broj trombocita puno niži. Tako kod broja trombocita u rasponu  $50-100 \times 10^9/L$  možemo očekivati tek umjerenije produljeno trajanje krvarenja nakon ozljede, kod  $20-50 \times 10^9/L$  moguća je pojava purpure te dolazi do jačeg krvarenja nakon ozljede, a kod broja trombocita manjeg od  $20 \times 10^9/L$  purpura je uobičajena, dolazi do spontanog krvarenja sa sluznica, a životno ugrožavajuće krvarenje može se dogoditi kada je broj trombocita niži od  $10 \times 10^9/L$  (2, 21). Također, imajući na umu njihovu funkciju u imunosnom sustavu, pad broja trombocita povezan je s povećanom prijemljivošću za infekcije (20, 23).

## 2.1. Trombocitopenija u virusnim bolestima

Trombocitopenija je učestala u virusnim infekcijama pri čemu virusi koriste razne načine kako bi snizili razinu cirkulirajućih trombocita. Virusni mogu utjecati na proizvodnju trombocita na mnogim koracima. Uzrok može biti oštećenje megakariocita čime može doći do njihove apoptoze, smanjenog sazrijevanja i poliploidnosti te smanjene ekspresije c-Mpl. Zatim, uzrok može biti oštećenje hematopoetskih matičnih stanica što dovodi do smanjenja broja progenitorskih stanica čime se ometa hematopoeza. Uzrok može biti i supresija stvaranja protrombocita indukcijom IFN $\alpha/\beta$ , ali i smanjena proizvodnja TPO ako dođe do oštećenja funkcije jetre. Do povećanog uništavanja trombocita može doći direktnom interakcijom virusa i trombocita preko nekog od receptora kojeg trombociti imaju na svojoj površini. Te izravne interakcije često rezultiraju aktivacijom trombocita i stvaranjem agregata trombocita s leukocitima. Vežanje trombocita na neutrofile potiče fagocitozu trombocita, a i sama aktivacija trombocita dovodi do uklanjanja trombocita slezenom i jetrom. Aktivaciju trombocita može uzrokovati i sistemska upalna reakcija koja je prisutna u mnogim virusnim bolestima. Određeni virusi mogu dovesti do ekspresije tkivnog faktora. Time dolazi do aktivacije koagulacijske kaskade čime se generira trombin koji uzrokuje aktivaciju trombocita i posljedično uklanjanje signaliziranjem preko receptora koji aktivira proteazu (engl. *protease-activated receptor*, PAR). Trombociti prepoznaju virusne čestice obložene imunoglobulinima preko njihovog Fc $\gamma$ IIa receptora što rezultira aktivacijom trombocita, agregacijom i njihovim uklanjanjem. Nadalje, protutijela koja se stvaraju na viruse mogu križno reagirati s trombocitnim površinskim integrinima i dovesti do ITP-a. Također, do povećanog uništavanja trombocita može doći zbog povećane slezene i time povećane sekvestracije trombocita. Trombocitopenija koja se očituje u kasnijim stadijima virusne infekcije najčešće je hipoproliferativna, a ona koja se brzo razvija rezultat je povećanog uništavanja i uklanjanja trombocita (19).

## 2.2. Trombocitopenija u kritično bolesnih

Trombocitopenija je čest nalaz i najčešći hemostatski poremećaj u pacijenata koji se nalaze na odjelima za intenzivnu skrb (24, 25). U sistematskom prikazu kojim su obuhvaćene 24 studije prevalencija trombocitopenije pri primitku bila je od 8,3% do 67,6%, a tijekom boravka na odjelu intenzivne razvila se u 13 – 44,1% (26). Sepsa je najčešći uzrok trombocitopenije u kritično bolesnih (24, 27–29). Uzrok može biti multifaktorijalan, a često je zahtjevno izdiferencirati ga te specifično liječiti trombocitopeniju (25, 29). Trombocitopenija se pokazala kao neovisni čimbenik koji povećava rizik za smrtni ishod u kritično bolesnih (26–31).

### 3. COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) bolest je koju uzrokuje novi koronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), koji se pojavio krajem 2019. godine što se opazilo izbijanjem epidemije neuobičajene virusne pneumonije u Wuhanu, Kini, odakle se proširio cijelim svijetom dovodeći do pandemije koja još uvijek traje (32–34). Do 4. lipnja 2021. godine u svijetu je zabilježeno više od 172 milijuna slučajeva bolesti COVID-19 te više od 3 700 000 preminulih, s tim da se smatra da je stvarna brojka puno veća jer se veliki broj slučajeva ne registrira (35, 36).

#### 3.1. Etiologija

Virus SARS-CoV-2 treći je poznati visoko patogeni i visoko zarazni koronavirus identificiran u ljudi. Otprije poznati severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) i Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) već su u 21. stoljeću doveli do epidemija uzrokujući tešku respiratornu infekciju (37, 38). Sva tri virusa pripadaju porodici *Coronaviridae*, potporodici *Coronavirinae* i rodu *Betacoronavirusa* (39). Filogenetskom analizom otkrivena je bliska srodnost SARS-CoV-2 s dvama koronavirusa koji se nalaze kod šišmiša, bat-SL-CoVZC45 i bat-SL-CoVZXC21, s kojima dijeli 88% genoma, a otprilike 79% genoma dijeli sa SARS-CoV te oko 50% s MERS-CoV (40). Iako navedena analiza sugerira da je SARS-CoV-2 prirodan virus koji je vjerojatno potekao od životinja, ne postoji zaključak o tome kada i gdje je virus prvi put inficirao čovjeka te su potrebna daljnja istraživanja o njegovom porijeklu (41).

#### 3.2. Epidemiologija

Glavni način širenja SARS-CoV-2 je interhumani prijenos i to bliskim kontaktom koji se definira udaljenošću manjom od 2 metra. Virus se iz respiratornih sekreta zaraženih osoba širi kapljičnim putem pri govorenju, kihanjem ili kašljanjem, ali i pri izravnom dodiru s mukoznim površinama zaražene osobe. Do zaraze može doći dodirivanjem očiju, nosa ili usta rukama koje su kontaminirane sekrecijama. Iako koronavirusi mogu biti prisutni na površinama danima, smatra se da kontaminirane površine nisu značajan izvor transmisije. Također, zabilježeno je širenje SARS-CoV-2 aerosolom zaražene osobe, ali to se ne smatra primarnim načinom širenja. SARS-CoV-2 RNA detektirana je u uzorcima stolice, krvi, očne sekrecije i sjemene tekućine zaraženih osoba, ali uloga tih mjesta u transmisiji je nepoznata ili se ne smatra značajnom (36).



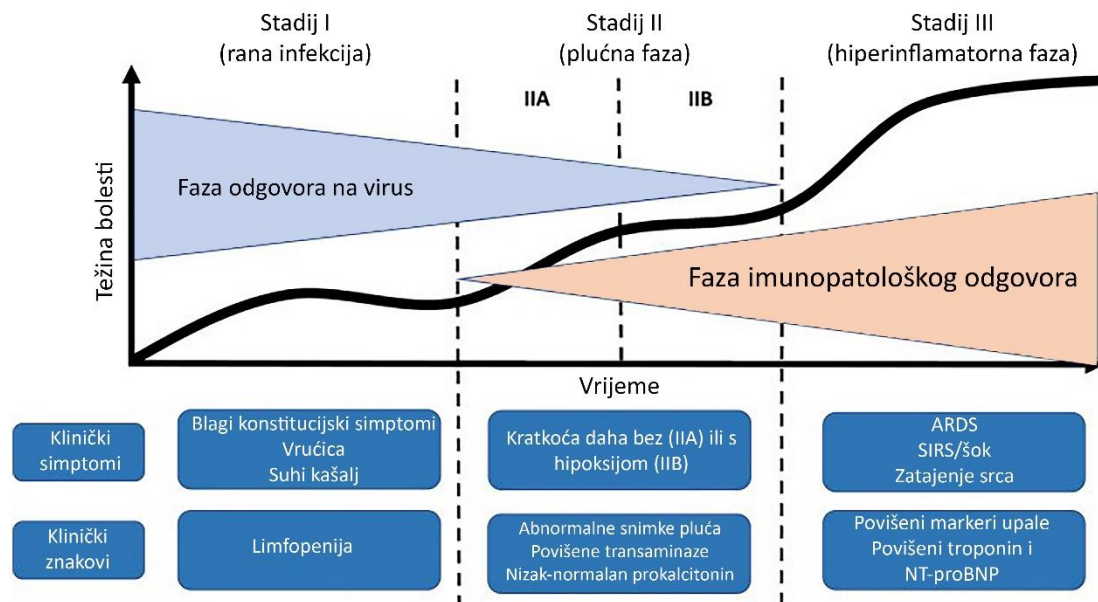
Osoba je najzaraznija u ranijim stadijima bolesti, odnosno dva dana prije razvitka simptoma do jedan dan nakon početka simptoma te zatim zaraznost opada kroz sedam dana (42). SARS-CoV-2 se smatra zaraznijim od SARS-CoV i MERS-CoV, ali trenutno nije moguće točno odrediti reprodukcijski broj ( $R_0$ ) jer se ne može točno procijeniti broj asimptomatskih slučajeva. Procijenjeni  $R_0$  iznosi 2,5 (1,8 – 3,6), dok je onaj za SARS-CoV iznosio 2,0-3,0 (43). Rizični čimbenici za razvoj težeg oblika i komplikacija bolesti COVID-19 su dob iznad 65, postojeća bolest pluća, kronična bolest bubrega, dijabetes melitus, hipertenzija, kardiovaskularna bolest, rak, pretilost ( $BMI \geq 30$ ), pušenje, imunokompromitiranost (44). U studiji iz Kine od 72 314 slučajeva, 81% označeno je blagim, 14% teškim koji su zahtijevali nadoknadu kisika, respiratornu ventilaciju i intenzivnu skrb, a 5% bilo je kritično, odnosno imali su respiratorno zatajenje, septički šok ili višestruko zatajivanje organa (45).

### 3.3. Patogeneza i patologija

Virusi SARS-CoV i SARS-CoV-2 imaju slične strukture dijela kojim se vežu za receptor, odnosno sličan spike (S) protein, razlikuje ih samo nekoliko aminokiselinskih varijanti (40). Oba virusa koriste angiotenzin konvertirajući enzim 2 (eng. angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2) kao receptor kako bi inficirali stanicu, s tim da SARS-CoV-2 ima 10 do 20 puta veći afinitet vezanja za ACE-2 (46, 47). ACE-2 nalazi se u mnogim tkivima, a osobito je izražen na pneumocitima, enterocitima i endotelnim stanicama (48). Virus SARS-CoV-2 poput SARS-CoV koristi staničnu transmembransku serinsku proteazu (engl. *transmembrane serine protease 2*, TMPRSS2) za vezanje proteina S (46, 49). Koronavirusi imaju i sklonost vezanju na acetilirane rezidue sijalične kiseline koje se nalaze na membranskim proteinima stanica, uključujući megakariocite (50, 51). SARS-CoV-2 veže se za stanice respiratornog epitela te počinje replikaciju i širi se prema donjem respiratornom sustavu gdje inficira pneumocite. Brza replikacija virusa u plućima može uzrokovati snažan imunološki odgovor, odnosno dovesti do citokinske oluje koja uzrokuje akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), respiratorno zatajenje, koje se smatra glavnim uzrokom smrti u bolesti COVID-19, i višestruko zatajenje organa (43). Patohistološki pregled pluća otkriva bilateralno difuzno alveolarno oštećenje (engl. *diffuse alveolar damage*, DAD), formaciju hijalinih membrana, deskvamaciju pneumocita, depozite fibrina te ponegdje i eksudativnu upalu. Patohistološkom analizom utvrđeno je i oštećenje krvožilnog sustava, odnosno endotelitis, mikrotrombi plućnih kapilara, raširena tromboza s mikroangiopatijom i neoangiogeneza (43, 52).

### 3.4. Klinička slika

Inkubacijski period bolesti COVID-19 traje 1 – 14 dana, a prosječno 5 dana. Najčešći simptomi bolesti su vrućica, umor i suhi kašalj. Od ostalih simptoma mogu biti prisutni produkcija sputuma, glavobolja, hemoptiza, proljev, anoreksija, grlobolja, bolovi u prsima, zimica, mučnina, povraćanje te poremećaji osjetila njuha i okusa (43). Predložena je podjela na 3 stadija kliničke prezentacije. Prvi (blagi) stadij označuje ranu infekciju koja je karakterizirana nespecifičnim simptomima poput slabosti, vrućice i suhog kašlja. Drugi (umjereni) stadij karakterizira zahvaćenost pluća koja može biti bez (IIa) i sa hipoksijom (IIb). U ovom stadiju naznačena je limfopenija, povišene transaminaze, a markeri sistemske upale mogu biti povišeni. Treći (teški) stadij karakterizira ekstrapulmonalni sistemski hiperinflamatorni sindrom. U ovom stadiju povišeni su markeri sistemske upale i brojni citokini, a u uznapredovalom stadiju bolesti može se razviti citokinska oluja (*slika 2*) (53, 54). Do pogoršanja bolesti prosječno dolazi sedmog do osmog dana bolesti (55). Ostale izvanplućne manifestacije bolesti COVID-19 mogu biti srčane aritmije, ozljeda miokarda, kardiogeni šok, Takotsubo kardiomiopatija, tromboembolija, hiperglikemija, encefalopatija, moždani udar, Guillain-Barré sindrom, akutno oštećenje bubrega, povišene aminotransferaze i bilirubin te dermatološke promjene poput petehija i urtikarija (56).



**Slika 2.** Prikaz klasifikacije stadija bolesti COVID-19. ARDS, akutni respiratorni distress sindrom; SIRS, sindrom sistemskog upalnog odgovora. Prema: Siddiqi i Mehra, 2020., uz dopuštenje (Elsevier) (53).

### 3.5. Dijagnoza

Rana dijagnoza bolesti COVID-19 važna je kako bi se ograničilo širenje bolesti. Zlatni standard dijagnostike je molekularna detekcija nukleinske kiseline SARS-CoV-2, a ostale metode dijagnostike su antigenski test, serološki test i CT snimka pluća (57). U krvnoj slici teže oboljelih zabilježen je varijabilan broj leukocita, trombocitopenija, limfopenija, neutrofilija, povećan omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*, NLR), varijabilan broj monocita te sniženi eozinofili. Što se tiče parametara koagulacije, protrombinsko vrijeme (PV) je produženo, a povišeni D-dimeri i fibrinogen. Od upalnih parametara povišeni su C-reaktivni protein (CRP), feritin, prokalcitonin, sedimentacija eritrocita. Povišeni su i laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza, moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide*, BNP), mioglobin, bilirubin, ureja i kreatinin (58).

### 3.6. Liječenje

Većina oboljelih ima blagu kliničku sliku te oni ne zahtijevaju hospitalizaciju, a liječenje im je simptomatsko. Specifično liječenje bolesti COVID-19 primjenjuje se u hospitaliziranih bolesnika. Od imunosupresivne terapije koriste se kortikosteroidi (primarno deksametazon), inhibitori IL-6 (npr. tocilizumab) i baricitinib (inhibitor Janus kinaze koji se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa). Od antivirusne terapije koristi se remdesivir, dok učinkovitost favipiravira, ribavirina i lopinavira/ritonavira nije dokazana. U liječenju se mogu koristiti monoklonalna protutijela, poput casirivimaba-imdevimaba, bamlanivimaba-etesevimaba i sotrovimaba, koja se vežu za S protein i time blokiraju ulazak SARS-CoV-2 u stanicu. U liječenju se može koristiti konvalescentna plazma onih koji su preboljeli bolest COVID-19. Ona sadrži neutralizirajuća protutijela koja se smatraju glavnom aktivnom komponentom uz druge imune medijatore plazme. Učinkovitost monoklonalnih protutijela i konvalescentne plazme najveća je kod što ranije primjene. Mnogi su drugi lijekovi predlagani i korišteni u liječenju bolesti COVID-19, poput hidrosiklorokina/klorokina, interferona, inhibitora IL-1, azitromicina i ivermektina, ali njihova učinkovitost nije dokazana. Također, nema još jasnog dokaza o učinkovitosti i korisnosti inhibitora citokina, kinaza, komplementa, bradikininskog puta i agonista, odnosno antagonista faktora koji stimuliraju hematopoetske kolonije. Pacijentima s teškom kliničkom slikom često je potrebna oksigenacijska potpora. Koristi se visoki protok kisika, neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom, a u najtežim slučajevima mehanička ventilacija i izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO). Zbog povezanosti bolesti COVID-19 s tromboembolijskim komplikacijama, svi hospitalizirani bolesnici primaju tromboprofilaksu (59–62).

#### 4. Trombocitopenija u bolesti COVID-19

Trombocitopenija u sklopu bolesti COVID-19 zabilježena je u 18% (13-23%) bolesnika, a postavljene granične vrijednosti bile su od 100 do  $150 \times 10^9/L$  (63). Trombocitopenija u sklopu bolesti COVID-19 većinom je blaga, u rasponu  $100 - 150 \times 10^9/L$  (64). Opažen je niži broj trombocita u teže oboljelih u odnosu na one s blažom kliničkom slikom i to prosječno niži za  $23 - 31 \times 10^9/L$  (58, 63–67). U teže oboljelih očekivao bi se drastičan pad broja trombocita, a ovakav nalaz ukazuje na postojanje kompenzatornog stvaranja trombocita koje ne dopušta jaku trombocitopeniju (64). U meta-analizi 23 studije od ukupno 8963 oboljelih od bolesti COVID-19 opažena je povezanost trombocitopenije s lošijim ishodom, mortalitetom i s težim oblikom bolesti. Tako je vjerojatnost lošeg ishoda iznosila 50% kod pacijenata s trombocitopenijom, a 26% kod onih s normalnim brojem trombocita. Meta-regresijskom analizom nije pronađena ovisnost povezanosti trombocitopenije i lošeg ishoda o dobi, spolu, broju limfocita, D-dimerima, hipertenziji, dijabetesu ili kroničnoj bubrežnoj bolesti (63). U ranijoj meta-analizi devet studija od ukupno 1779 oboljelih od bolesti COVID-19, zaključeno je da je broj trombocita značajno niži u onih s težom kliničkom slikom, a kod onih sa smrtnim ishodom opaženo je da su imali još dublju trombocitopeniju. Također je primijećena povezanost trombocitopenije s tri puta većim rizikom za razvoj težeg oblika bolesti COVID-19 (65). U sličnoj retrospektivnoj studiji od 383 oboljelih od bolesti COVID-19 opažena je tri puta veća povezanost između trombocitopenije (po primitku u bolnicu) i mortaliteta uspoređujući s bolesnicima bez trombocitopenije. Nadalje povećanje trombocita od  $50 \times 10^9/L$  snizuje mortalitet za 40% (66). Isto zaključuje i meta-analiza od ukupno 72 rada gdje je pokazana povezanost trombocitopenije s težim oblikom bolesti i lošijim ishodom (58). Trombocitopenija je pokazana kao neovisni rizični faktor progresije bolesti ( $P = 0,015$ ) (68). Prema tome, trombocitopenija može služiti kao jednostavan i jeftin biomarker za težinu bolesti i rizik od mortaliteta u oboljelih od bolesti COVID-19 koji se nalaze u jedinicama intenzivne skrbi (65, 66). Trombocitopenija kao prognostički marker ima osjetljivost 26%, a specifičnost 89% (63).

Unatoč trombocitopeniji, u teškom obliku bolesti COVID-19 krvarenja su rijetka dok su trombotske komplikacije učestalije. U studiji od 429 bolesnika učestalost komplikacija u smislu krvarenja iznosila je 4,8%, a trombotskih komplikacija 9,5%. Trombocitopenija ima prediktivnu vrijednost za komplikacije krvarenja (OR 2,9; 95%CI, 1.05-7.99) (69).

Druge koronavirusne epidemije također su bile obilježene trombocitopenijom. Tako je kod SARS-a ta učestalost bila otprilike 47%, a kod MERS-a 37% (70).

#### 4.1. Uzroci trombocitopenije u bolesti COVID-19

Točan mehanizam nastanka trombocitopenije u bolesti COVID-19 još nije poznat, ali mogu se pretpostaviti mogući uzroci zaključujući prema mehanizmima nastanka trombocitopenije u drugim virusnim bolestima i onih u ostalih koronavirusa te na temelju patogeneze samog SARS-CoV-2 i imunološkog odgovora organizma. U bolesti COVID-19 do smanjene proizvodnje trombocita može doći zbog izravnog oštećenja hematopoetskih stanica virusom ili neizravno zbog štetnog učinka citokinske oluje na hematopoetske progenitore koštane srži. Također, na smanjeno stvaranje trombocita može utjecati oštećenje pluća budući da se smatra da se tamo dijelom stvaraju trombociti. Nadalje, do trombocitopenije može doći zbog povećanog uništavanja i potrošnje trombocita. Taj proces može biti imunoso posredovan, odnosno djelovanjem protutijela i imunih kompleksa na trombocite što rezultira ITP-om, ali može biti i neimunoso posredovan hiperaktivacijom trombocita te trombotskom mikroangiopatijom. Trombocitopenija može biti rezultat i djelovanja lijekova, prvenstveno heparina (*tablica 1*) (63, 64, 70–73).

**Tablica 1.** Prikaz pretpostavljenih uzroka trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19. Izrađeno prema (63, 64, 70–73).

<b>Smanjena proizvodnja trombocita</b>	Izravno oštećenje hematopoetskih stanica virusom
	Citokinska oluja
	Ozljeda pluća zarobljava megakariocite
<b>Povećano uništavanje i potrošnja trombocita</b>	Imuna trombocitopenija
	Hiperaktivacija trombocita
	Trombotska mikroangiopatija
<b>Trombocitopenija uzrokovana lijekovima</b>	Heparinom izazvana trombocitopenija
	Trombocitopenija uzrokovana drugim lijekovima

#### **4.1.1. Smanjena proizvodnja trombocita**

Štetnim djelovanjem na hematopoetske matične stanice dolazi do smanjenja proizvodnje trombocita, ali i ostalih stanica krvi. Uzrok može biti izravan, odnosno oštećenje hematopoetskih stanica samim virusom, ali i neizravan u obliku štetnog učinka citokinske oluje na koštanu srž. Do trombocitopenije može doći i zbog oštećenja pluća u sklopu bolesti COVID-19 čime se onemogućuje fragmentacija megakariocita u plućima i tako stvaranje trombocita (72–74).

##### **4.1.1.1. Izravno oštećenje hematopoetskih stanica virusom**

Izravno oštećenje hematopoetskih stanica koštane srži kao mehanizam trombocitopenije razmatra se zbog sličnosti SARS-CoV-2 s drugim koronavirusima, ljudskim koronavirusom 229E (HCoV-229E) kod kojeg je to dokazano i sa SARS-CoV kod kojeg je to isto pretpostavljeno (75). SARS-CoV-2 bi mogao na sličan način kao i ti drugi koronavirusi direktnom infekcijom progenitorskih stanica i megakariocitne linije u koštanoj srži preko CD13 ili CD66a receptora dovesti do inhibicije rasta i apoptoze čime bi došlo do poremećaja u hematopoezi te time smanjenja proizvodnje trombocita rezultirajući konačno trombocitopenijom (73). Isto se razmatralo i za SARS-CoV kao mehanizam, ali jedno je istraživanje dalo rezultat kojim ne podupiru značajnu infekciju megakariocitnih linija, megakariocitnih progenitora i CD34<sup>+</sup> stanica (76). SARS-CoV-2 ulazi u stanice preko ACE-2 receptora čija prisutnost još nije dokazana u koštanoj srži, odnosno ekspresija tog proteina vrlo je mala (48, 77). ACE-2 dio je renin-angiotenzin sustava (RAS), a postojanje lokalnog RAS-a dokazano je u koštanoj srži čime bismo mogli očekivati i ACE-2 na stanicama koštane srži. S toga, u tome je području potrebno još istraživanja (78, 79). Međutim, u bolesti COVID-19 ukupni broj leukocita nije zahvaćen što onda tu teoriju izravne infekcije stanica koštane srži čini manje vjerojatnom jer ako dolazi do infekcije progenitorske stanice trebalo bi doći i do pada broja leukocita do kojega ne dolazi (80).

##### **4.1.1.2. Citokinska oluja**

Citokinska oluja je stanje u kojem postoji prekomjerna proizvodnja citokina što dovodi do imunopatološkog odgovora (81, 82). Citokinska oluja pojavljuje se u bolesti COVID-19 te doprinosi nastanku teže kliničke slike i povećane smrtnosti, a uočen je koristan učinak immunosupresivnih lijekova (54, 83, 84). Virus SARS-CoV-2 može brzo aktivirati Th1 stanice

koje imaju važnu ulogu u pojačanom upalnom odgovoru na infekciju, a izlučuju proupalne citokine poput faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) i IL-6. GM-CSF zatim aktivira CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocite koji izlučuju IL-6, TNF- $\alpha$  i druge citokine. Broj CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocita rapidno raste što povećava vjerojatnost razvoja citokinske oluje (85). Citokinska oluja u bolesti COVID-19 obilježena je pojačanom ekspresijom IL-6 do koje može doći posredovano putem angiotenzina 2 koji aktivira nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), ali i aktivacijom transduktora signala i aktivatora transkripcije 3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) u neimunim stanicama. NF- $\kappa$ B i STAT3 tako imaju sinergistički učinak na transkripciju IL-6 što se naziva upalnim pojačivačem (engl. *inflammation amplifier*) (86, 87). U COVID-19 citokinskoj oluji povišeni su IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A i TNF- $\alpha$  (88,89). Patohistološkom analizom u koštanoj srži teško oboljelih uočena je hemofagocitoza (90). Smatra se da citokini dovode do poremećaja mikrookoliša koštane srži čime dolazi do smanjenja proizvodnje TPO-a što narušava hematopoezu. Također, do poremećaja hematopoeze može doći zbog citokinski posredovanog uništavanja hematopoetskih progenitora koštane srži. Tako nastalim poremećajem hematopoeze, u međudjelovanju s hemofagocitozom, dolazi do citopenije, odnosno trombocitopenije (72, 73, 91, 92).

#### **4.1.1.3. Ozljeda pluća zarobljava megakariocite**

Određeni broj trombocita mogao bi se stvarati fragmentacijom megakariocita u mikrovaskulaturi pluća kamo megakariociti dolaze iz koštane srži (7). Pluća su organ koja u najvećoj mjeri stradavaju u bolesti COVID-19 (88). Ozljeda pluća može biti rezultat izravne infekcije SARS-CoV-2 vezanjem za ACE-2 na površini pneumocita tipa 2 ili kao rezultat otpuštanja proupalnih citokina (93). Rana nagla replikacija virusa može uzrokovati masivnu apoptozu epitelnih i endotelnih stanica, povećanu propusnost krvnih žila te time otpuštanje visokih koncentracija proupalnih citokina i kemokina (94). Time dolazi do eksudacije, deskvamacije pneumocita te formacije hijalinih membrana, karakteristike DAD (93, 95). Obilno alveolarno oštećenje uzrokuje oštećenje kapilarnih mreža čime se plućna mikrovaskulatura mijenja i postaje poremećena, što može utjecati na fragmentaciju megakariocita i time na otpuštanje trombocita u cirkulaciju koje je zbog toga smanjeno pa to može doprinositi trombocitopeniji. Iz tog razloga u plućima s DAD nalazi se povećani broj plućnih mikrovaskularnih CD16<sup>+</sup> megakariocita kad se uspoređuje s normalnim plućima (96).

#### 4.1.2. Povećano uništavanje i potrošnja trombocita

Do povećanog uništavanja trombocita može doći zbog poremećaja imunološkog sustava prema vlastitim trombocitima kao i zbog hiperaktivacije trombocita. Hiperaktivacija trombocita, nadalje, može dovesti i do povećane potrošnje trombocita u stvaranju ugrušaka i agregata s leukocitima. Također, do povećane potrošnje zbog stvaranja ugrušaka može doći i zbog trombotske mikroangiopatije (70, 97, 98). Megakariociti na povećanu potrošnju trombocita u bolesti COVID-19 odgovaraju povećanom proizvodnjom velikih nezrelih trombocita što je vidljivo po povećanom prosječnom volumenu trombocita (eng. *mean platelet volume*, MPV) i frakciji nezrelih trombocita (engl. *immature platelet fraction*, IPF) (64).

##### 4.1.2.1. Imuna trombocitopenija

Imuna trombocitopenija (ITP) imunološki je posredovana stečena bolest obilježena prolazno ili trajno smanjenim brojem trombocita, manjim od  $100 \times 10^9/L$ . Razlikujemo primarnu i sekundarnu ITP. Primarna je obilježena izoliranom trombocitopenijom, nepovezanim s nekim uzrokom, dok je sekundarna uzrokovana drugom podležećom bolesti, infekcijama ili lijekovima (14, 99). Patogeneza ITP-a veoma je složena i nije u potpunosti objašnjena. Smatra se da najveći utjecaj ima protutijelima posredovano uništavanje trombocita u retikuloendotelnom sustavu, ali i protutijelima potaknuto uništavanje koje je posredovano kompleksom i desijalizacijom te inhibiranje funkcije megakariocita. Protutijela koja se stvaraju su IgG klase, a vežu se na GPIIb/IIIa i GPIb-IX-V, površinske receptore trombocita i megakariocita. Međutim, antitrombocitna protutijela prisutna su u samo oko 60% bolesnika što upućuje na postojanje mehanizama razvoja ove bolesti koji su neovisni o protutijelima. Tako u patogenezi ITP-a ulogu ima i poremećaj u T stanicama. Poremećena je funkcija i smanjen broj  $CD4^+$  stanica koje se usmjeravaju prema Th1 i Th17 tipu imunološkog odgovora, a smanjen je broj regulatornih T stanica (Treg). Citotoksične  $CD8^+$  stanice mogu dovesti do izravne lize trombocita, ali mogu i inhibirati tromboezu u koštanoj srži (100, 101). Najviše slučajeva trombocitopenija općenito u virusnim bolestima uzrokovana autoimunim protutijelima. Tako je ona opisana u SARS-u, gripi, kod herpes virusa, citomegalovirusa (CMV), varicella zoster virusa (VZV), Epstein Barrovog virusa, virusa humane imunodeficijencije (HIV-a), virusa hepatitisa A (HAV) i hepatitisa C (HCV) i kronične parvovirus B19 infekcije (14).

U bolesti COVID-19 zabilježeni su slučajevi pojave sekundarnog ITP-a (102–114). ITP se može pojaviti u tijeku infekcije, najčešće u drugom tjednu, ali i odgođeno nakon prestanka simptoma (97, 102, 114, 115). Potencijalni mehanizmi su stvaranje antitrombocitnih protutijela



molekularnom mimikrijom, ekspresijom kriptičnih antigena i širenjem epitopa, ali i poremećaj funkcije i/ili broja CD8<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup> stanica (97). Molekularna mimikrija označuje da mikroorganizam i stanice domaćina dijele određene antigene, odnosno da antigeni patogena i domaćina nalikuju jedni na druge zbog čega dolazi do autoimunskog odgovora (116). Molekularna mimikrija opisana je kod VZV-a, HIV-a, HCV-a i *Helicobacter pylori* (20). U tom smislu, u bolesti COVID-19 molekularnom mimikrijom moglo bi doći do stvaranja križno reaktivnih protutijela na glikoproteine trombocita te time do trombocitopenije (97). Nadalje, virusi izravnom infekcijom stanice mogu inducirati ekspresiju kriptičnih antigena na tim stanicama. Tako SARS-CoV-2 može izravnom infekcijom trombocita preko ACE-2 receptora dovesti do ekspresije kriptičnih antigena te posljedičnog prepoznavanja od strane imunskog sustava (97, 117). Pojačanom ekspresijom kriptičnih antigena pod upalnim okruženjem i otpuštanjem vlastitih antigena, što je uzrokovano oštećenjem tkiva, dolazi do fenomena širenja epitopa koji označuje reakciju imunskog sustava na više epitopa istog antigena čime dolazi do raznolikosti imunskog odgovora (97). Što se tiče učinka CD4<sup>+</sup> stanica, u teže oboljelih od bolesti COVID-19 primijećeno je smanjenje broja Treg što bi moglo objasniti veću pojavnost ITP-a u umjereno do teško oboljelih (97, 118). Pojačanom autoimunom odgovoru na trombocite mogu doprinosti C-reaktivni protein (CRP), koji se veže na trombocitne fosforilkolin rezidue i tako pojačava IgG posredovanu fagocitozu, i heterozigotna mutacija gubitka funkcije gena supresora citokinske signalizacije 1 (engl. *suppressor of cytokine signaling 1*, SOCS 1) (97). Također, otkrivena je homolognost više od jedne trećine imunogenih proteina u SARS-CoV-2 s proteinima koji su esencijalni za stečeni imunski sustav. Autoimunost na te proteine može utjecati na određene funkcije stečene imunosti, uključujući MHC I i MHC II prezentaciju antigena, križnu prezentaciju egzogenih antigena i PD-1 signaliziranje što sve može imati ulogu u razvoju imunih citopenija (97, 119).

#### 4.1.2.2. Hiperaktivacija trombocita

Aktivacija trombocita označuje prelazak trombocita iz mirovanja u aktivnu fazu u kojoj vrše svoje funkcije. Obilježena je otpuštanjem kalcija iz gustih granula u citosol, putem čega dolazi do promjene naboja membrane, otpuštanjem sadržaja  $\alpha$ -granula, ekspresijom površinskih proteina i promjenom oblika stanice. U infekciji i upali aktivacija je izraženija nego što je uobičajeno pa tako možemo reći da dolazi do hiperaktivacije, time pojačane agregacije trombocita i doprinosa citokinskoj oluji (120).

U bolesti COVID-19 bolesnika trombociti su hiperaktivirani što se očituje povećanom aktivacijom  $\alpha$ IIB $\beta$ 3 (GPIIb/IIIa), ekspresijom P-selektina, povećanom formacijom agregata trombocita i leukocita (engl. *platelet-leukocyte aggregate*, PLA), povišenom razinom tromboksana B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) i topljivog liganda CD40 (sCD40L) u plazmi i povišenim MPV-om (117, 121–124). Također, hiperaktiviranost je primijećena po tome što su potrebne niže doze agonista (2MeSADP, trombin i kolagen) kako bi došlo do agregacije trombocita (121, 123, 125).

Do hiperaktivacije trombocita u bolesti COVID-19 može doći zbog izravne infekcije trombocita sa SARS-CoV-2, zatim može biti potaknuta ozljedom endotela, djelovanjem imunološkog sustava, citokinskom olujom, djelovanjem komplementa, hipoksijom, a mogu joj doprinositi i postojeći komorbiditeti (*slika 3*) (70).

Trombociti na svojoj površini izražavaju ACE-2 i TMPRSS2 preko kojih SARS-CoV-2 može ući, inficirati trombocite te ih tako aktivirati (117). Aktivacijom ACE-2, silazno je zapažena aktivacija puta mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK) te posljedična produkcija tromboksana koji pojačava agregaciju trombocita (117, 121).

Povećanoj aktivaciji trombocita u bolesti COVID-19 doprinose aktivacija i disfunkcija endotela (70, 126). Do endotelitisa, odnosno endotelopatije u sklopu bolesti COVID-19 dolazi izravnom infekcijom endotelnih stanica te imunosnim i upalnim odgovorom domaćina (127–129). Izravnim putem SARS-CoV-2 inficira stanice endotela preko ACE-2 receptora koji su na njima obilno izraženi (48). Neizravno do ozljede endotela može doći sistemskim upalnim odgovorom, odnosno citokinskom olujom, prvenstveno citokinima IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF $\alpha$  (130, 131). Također do oštećenja endotela može doći djelovanjem komplementa (132–134). Rizični čimbenici za razvoj težeg oblika bolesti COVID-19, poput dijabetesa, pretilosti, dislipidemije i pušenja, mogu inducirati disfunkciju endotela (44, 135). Zdravi endotel obilježen je antikoagulantnim i protuupalnim djelovanjem. Njegovom disfunkcijom dolazi do gubitka integriteta, povećane

permeabilnosti, izlaganja subendotelnog protrombotskog materijala, aktivacije trombina i produkcije fibrina što sve potiče trombozu (136, 137). Patohistološkom analizom uočeno je oštećenje i promjena morfologije endotelnih stanica, inkluzije virusa u stanicama, upala i apoptoza endotelnih stanica (127, 128). Ozljeda endotela u bolesti COVID-19 vidljiva je iz porasta biomarkera endotelne disfunkcije, poput trombomodulina (THBD), vWF, angiopoetina 2 i PAI-1 (126, 138–140). Također, primijećen je povećani broj cirkulirajućih endotelnih stanica koje su marker endotelnog oštećenja (141). Ozljedom endotela, a time povećanim otpuštanjem vWF-a, dolazi do aktivacije trombocita (126).

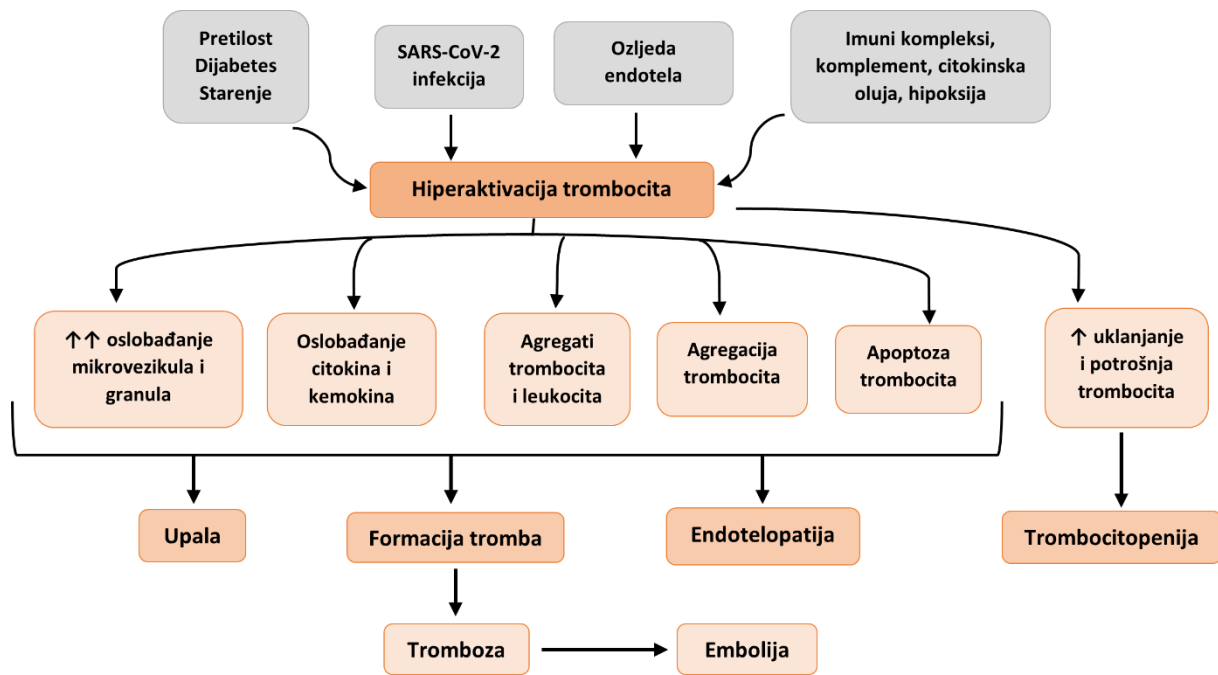
Do hiperaktivacije trombocita u teško oboljelih od bolesti COVID-19 može doći interakcijom s imunim kompleksima, odnosno posredovano IgG protutijelima preko FcγIIa receptora (142–144). Otkriveni imunokompleksi nisu specificirani, a moguće je da su sastavljeni od SARS-CoV-2 virusa i protutijela slično kao kod virusa influence A H1N1 (142, 144, 145). Smatra se da protutijela na sam virus SARS-CoV-2 ne mogu aktivirati trombocite (142).

Hiperaktivaciji trombocita može doprinijeti i aktivacija komplementa signaliziranjem preko svojih anafilatoksina C3a i C5a te citokinska oluja (70, 143).

Uz navedeno, hipoksija, koja je prisutna u teže oboljelih od bolesti COVID-19 s obzirom na primarno oštećenje pluća, također bi mogla doprinositi hiperaktivaciji trombocita (70, 88, 146, 147).

U pacijenata s kardiovaskularnim i metaboličkim bolestima, poput hipertenzije i dijabetesa melitusa, dolazi do hiperaktivacije i apoptoze trombocita što uvelike doprinosi razvoju trombotičnih komplikacija u tim bolestima (148–151). Vodeći računa o tome da teško oboljeli od bolesti COVID-19 često imaju neki od ovih komorbiditeta, hiperaktiviranost trombocita i njihova apoptoza čine se kao važni čimbenici razvoja trombocitopatije u bolesti COVID-19 (70).

Hiperaktivirani trombociti odstranjuju se retikuloendotelnim sustavom što, uz njihovu apoptozu i potrošnju u stvaranju ugrušaka i agregata s leukocitima te posljedičnu fagocitozu, dovodi do smanjenja cirkulirajućih trombocita te time do trombocitopenije (*slika 3*) (70, 74, 152). Zaključno, hiperaktivacijom trombocita objasnilo bi se zašto su kod teškog oblika bolesti COVID-19 i trombocitopenijom krvarenja rijetka, a trombotske komplikacije česte (59).



**Slika 3.** Shematski prikaz mogućih uzroka hiperaktivacije trombocita te posljedica koje njome nastaju. Nacrtano i prilagođeno prema Gu i sur., 2021. (70).

### 4.1.2.3. Trombotska mikroangiopatija

Trombotska mikroangiopatija (TMA) patološki je pojam kojim se opisuje okluzivna mikrovaskularna ili makrovaskularna bolest kod koje je često prisutna tromboza, a klinički se definira trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA). TMA uključuje trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP), druga stanja povezana s TMA i hemolitičko-uremični sindrom (HUS) koji ima dvije forme, HUS povezan s infekcijom (IA-HUS) i komplementom posredovan HUS (CM-HUS) (153).

Smatra se da teški oblik bolesti COVID-19 pokazuje osobitosti TMA zbog prisutnosti kapilarne tromboze ciljnih organa poput pluća, srca i bubrega te povišenih vrijednosti LDH i D-dimera unatoč terapiji antikoagulansima (98). Tako su opisani slučajevi stečenog TTP-a kod bolesti COVID-19 bolesnika (106, 154–162). TTP definirana je prisustvom MAHA, umjerene do teške trombocitopenije i mogućim znakovima i simptomima disfunkcije ciljnih organa, poput neurološke, srčane, gastrointestinalne i bubrežne zahvaćenosti. Teška deficijencija ADAMTS-13 (<10%) potvrđuje TTP (163). Do TTP-a dolazi zbog nedostatne funkcije enzima ADAMTS-13 koji cijepa dugačak vWF prije nego izađe iz endotelne stanice (164, 165). Budući da je zbog toga vWF jako dugačak, dolazi do povećane agregacije trombocita, nastaju trombi, a smanjuje se broj cirkulirajućih trombocita (163). Postoje prirođeni i stečeni oblici TTP-a (163). Kod prirođenih problem je u naslijeđenoj mutaciji *ADAMTS-13* što rezultira nedostatnom aktivnošću enzima, dok stečeni nastaje zbog stvaranja inhibitornih protutijela na ADAMTS-13 (166, 167) Virusne infekcije mogu uzrokovati TMA pa tako i TTP čiji je uzrok stvaranje inhibitornih protutijela, što je dokazano kod RNA virusa HTLV-1, HCV-a, virusa denge i virusa influence A (168). I u bolesti COVID-19 uočena su inhibitorna protutijela na ADAMTS-13 što bi onda potvrđivalo prisutnost TTP-a (106, 154, 157–162).

Kao što je već ranije navedeno, u bolesti COVID-19 dolazi do opsežne ozljede endotela (126–129). Uslijed ozljede endotela može se razviti stanje nalik TTP-u (169–173). Dolazi do velikog otpuštanja vWF, a zatim velike potrošnje enzima ADAMTS-13 zbog čega dolazi do poremećaja njihovog odnosa. Multimer vWF-a sve je veći jer nema dovoljno enzima koji bi ga cijepao, odnosno dolazi do njegove relativne deficijencije. Zbog velike veličine vWF-a povećana je agregacija trombocita te stvaranje tromba. Za razliku od TTP-a, ne dolazi do teške deficijencije enzima niti su prisutne MAHA i teška trombocitopenija koje obilježavaju TMA, već je prisutna tek blaža trombocitopenija (169–172, 174).

Zabilježeni su i slučajevi CM-TMA kod oboljelih od bolesti COVID-19, a razmatra se značaj uloge poremećaja komplementa u patofiziologiji bolesti COVID-19 (175–179). CM-HUS još

se naziva komplementom posredovana TMA (c-TMA) te atipični HUS (aHUS), a nastaje zbog poremećaja u regulaciji alternativnog puta aktivacije komplementa (153, 180). Takav poremećaj dovodi do ozljede endotela zbog čega dolazi do upale, aktivacije trombocita te u konačnici tromboze i ozljede tkiva (180). Nastanak CM-HUS objašnjava se teorijom dvostrukog udarca. Prvo je potrebna genetska mutacija, prirođena ili stečena, a zatim jedan od okidača poput infekcije, trudnoće, operacije ili autoimunosti (181). Mutacije mogu biti vezane uz gubitak funkcije regulatornih proteina vezanih za aktivaciju komplementa, poput faktora komplementa H (CFH), faktora komplementa I (CFI), THBD-a i membranskog proteina kofaktora (MCP), ali mutacije mogu biti povezane i s pojačanom funkcijom proteina koji aktiviraju komplement poput faktor komplementa B i C3 (182). Dijagnoza CM-HUS postavlja se najviše na temelju kliničke slike i odsutnosti nedostatnosti ADAMTS-13 (153). Primijećena je povećana aktivnost komplementa u teškom obliku bolesti COVID-19, a pronađeni su i depoziti produkata nastalih aktivacijom komplementa na mikrovaskulaturi pluća i kože (C5b-9, C4d, MAPS-2) i vezani na eritrocite (C3b, iC3b, C3dg, C4d) (132, 183). Tako bi infekcija SARS-CoV-2 zapravo mogla razotkriti već postojeći poremećaj komplementa, odnosno tako dvama udarcima dolazi do CM-HUS-a (98). Nema puno prikaza slučajeva, ali u dostupnih nalaze se smanjene razine faktora H, povišeni CBb i C5b-9, i u jednom slučaju protutijelo na CFH (175, 178).

Čimbenici rizika za razvoj teže kliničke slike bolesti COVID-19, poput pretilosti i dijabetesa, pridonose aktivaciji komplementa čime mogu dovesti do ozljede uzrokovane komplementom (184).

### **4.1.3. Trombocitopenija uzrokovana lijekovima**

Mnogi lijekovi mogu uzrokovati trombocitopeniju, a identifikacija lijeka koji je odgovoran za pojavu trombocitopenije često je teška zbog mnogobrojne terapije koju pacijenti primaju (185). Teško oboljeli od bolesti COVID-19 često primaju heparin, lijek koji se najčešće povezuje s trombocitopenijom, ali i ostale lijekove koji bi mogli uzrokovati trombocitopeniju (72, 186).

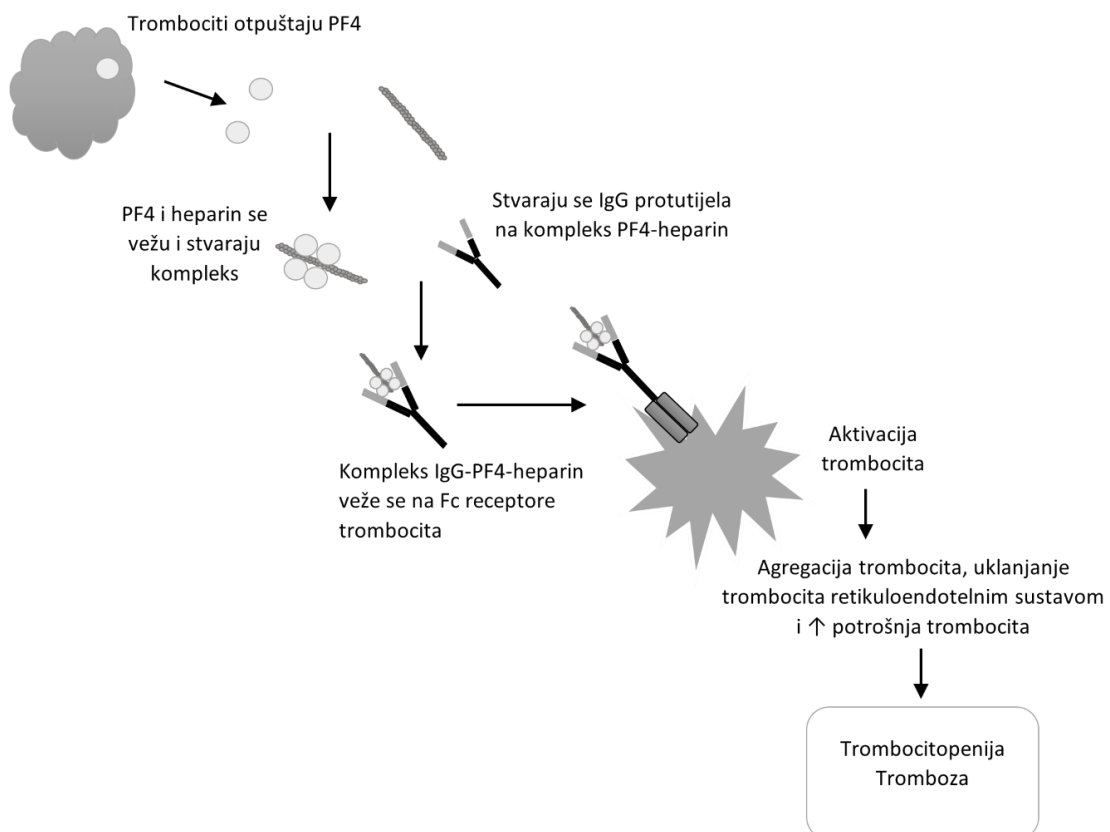
#### **4.1.3.1. Heparinom izazvana trombocitopenija**

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) komplikacija je terapije heparinom. Heparin se veže na PF4 kojeg trombociti otpuštaju čime se stvara kompleks PF4-heparin. U HIT-u dolazi do stvaranja IgG protutijela na taj kompleks, a zatim se kompleks protutijelo-PF4-heparin veže na FcγIIa receptor trombocita čime dolazi do aktivacije trombocita (*slika 4*) (187–190). Aktivacijom trombocita dolazi do njihove agregacije, povećane potrošnje te uklanjanja iz cirkulacije te time do trombocitopenije (70, 74). Za procjenu rizika razvoja HIT-a u onih koji primaju heparin koristi se 4T sustav bodovanja u kojem se promatraju: trombocitopenija (pad broja trombocita za 40-50%), timing (početak trombocitopenije unutar 5-10 dana od početka terapije heparinom ili 24-48 sati nakon ponovnog izlaganja heparinu), tromboza i isključenje drugih mogućih uzroka trombocitopenije (191). Za dijagnozu HIT-a potrebna je sumnja preko 4T sustava bodovanja, zatim serološka detekcija protutijela i konačno funkcionalno ispitivanje (192). Serološko ispitivanje je osjetljivo, ali nije dovoljno specifično za dijagnozu HIT-a jer otkriva sva protutijela na PF4-heparin pa tako i nepatogena koja se stvaraju na taj kompleks tijekom terapije heparinom, ali ne dovode do aktivacije trombocita (193). Trombocitopenija je općenito česta u kritično bolesnih koji opet često primaju heparin dok su hospitalizirani. Slučajnost istodobne pojave trombocitopenije i serološki potvrđenih protutijela (nepatogenih) bez funkcionalnog ispitivanja može krivo navesti na postojanje HIT-a (193).

HIT je neuobičajen u kritično bolesnih, javlja se u 1 na 100 pacijenata koji su na odjelu intenzivnog liječenja (27). Budući da se heparin obilno koristi, odnosno i preporučan je za trombopofilaksu u oboljelih od bolesti COVID-19 koji su hospitalizirani, potrebno je razmotriti HIT kao uzrok trombocitopenije u bolesti COVID-19 (186).

U istraživanju Liu i sur. uočili su povezanost između izloženosti heparinu, pa tako i u sklopu kronične nadomjesne bubrežne terapije, i teške trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19. Serološkom analizom potvrđena su HIT protutijela. Također, uočili su i pojavu spontanog HIT-a u kritično oboljelih od bolesti COVID-19. (194). Ali za istaknuti je da oni nisu koristili

funkcionalni test za dokaz HIT-a, prema tome nisu dokazali HIT. Nadalje, primijetili su postojanje korelacije između porasta HIT protutijela i porasta aktivacije komplementa što je u skladu s već potvrđenim da kompleks PF4-heparin dovodi do aktivacije komplementa (194, 195). Dragonetti i sur. također su primijetili povećanu pojavnost kompleksa protutijela-PF4-heparin u bolesti COVID-19 u odnosu na uobičajenu kliničku praksu, ali nisu koristili funkcionalni test kako bi dokazali HIT (196). Brodard i sur. zaključili su da u oboljelih od bolesti COVID-19 postoji pojačana sklonost nastanku protutijela na PF4-heparin kompleks, ali bez prisutnosti protutijela koja aktiviraju trombocite (197). Prema tome, čini se da se dijagnosticira više HIT-a nego što ga zapravo ima u bolesti COVID-19 zbog nekorištenja funkcionalnog testa u dokazivanju HIT-a (192, 197). Budući da postoji veća pojavnost trombocitopenije među oboljelima od bolesti COVID-19, osobito među teško bolesnima koji primaju trombotičku profilaksu heparinom, može doći do krivog zaključka o većoj pojavnosti HIT-a u bolesti COVID-19 (192, 197).



**Slika 4.** Prikaz patogeneze HIT-a. PF4, trombocitni faktor 4; HIT, heparinom izazvana trombocitopenija. Nacrtno i prilagođeno prema Hogan i Berger, 2020. (198).



#### 4.1.3.2. Trombocitopenija uzrokovana drugim lijekovima

Do trombocitopenije uzrokovane lijekovima može doći zbog utjecaja na proizvodnju trombocita što može biti prisutno kod kemoterapeutika, antineoplastika, linezolida,  $\beta$ -laktama, sulfametoksazola/trimetoprima, vankomicina, ganciklovira, tiazida, azatioprina, tolbutamida, interferona-a i inhibitora GPIIb/IIIa. Također, može se razviti apoptoza trombocita neovisna o protutijelima kod upotrebe tamoksifena, metotreksata, inhibitora NF-kB, lovastatina, aspirina, vankomicina, trifluoperazina i pojedinih kemoterapeutika (185, 199).

Drugi način je povećano uništavanje cirkulirajućih trombocita koje je najčešće imunskim putem, a neimunsko do trombocitopenije dolazi mehanizmom TMA (185, 199, 200). Kad se kaže trombocitopenija uzrokovana lijekovima, najčešće se i misli na imunsku trombocitopeniju uzrokovanu lijekovima (engl. *Drug-Induced Immune Thrombocytopenia*, DITP) do koje dolazi zbog protutijela na trombocite koja su ovisna o lijeku. Ta protutijela postoje i neovisno o lijeku, ali imaju slabi afinitet vezanja na trombocite, a afinitet jača i dolazi do vezanja tek uz prisutnost provokativnog lijeka. Mnogo lijekova povezano je s DITP, a najznačajnije heparin, kinini, penicilin, sulfonamidi, nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), antikonvulzivi, antireumatici, oralni antidiabetici, diuretici, rifmapicin, ranitidin, inhibitori GPIIb/IIIa, piperacilin i vankomicin (200–202). Lijekovima inducirana TMA (DITMA) može biti uzrokovana imunskom reakcijom, ali i toksičnošću ovisnoj o dozi i trajanju. Do toga može doći kod korištenja bevacizumaba, bortezomiba, ciklosporina, everolimusa, gemcitabina, imatiniba, imunih globulina, interferona  $\alpha$  i  $\beta$ , mitomicina, penicilina, kinina, sirolimusa, sunitiniba, takrolimusa, valproata i vinkristina (203–205).

Prema analizi terapije koja se koristi u liječenju bolesti COVID-19 i dostupnih podataka o lijekovima koji uzrokuju trombocitopeniju, mogućnost za razvoj lijekovima uzrokovane trombocitopenije u bolesti COVID-19 nalazi se samo kod heparina. Prisutnost bakterijske koinfekcije rijetka je u bolesti COVID-19, a iznosi oko 8%, dok pripisivanje antibiotika iznosi 72% te u tom smislu treba razmotriti i antibiotike kao uzročnike trombocitopenije (206). Trombocitopenija može biti nuspojava ceftriaksona, piperacilina/tazobaktama, linezolida, vankomicina, levofloksacina, amokiscilina i doksiciklina (207, 208). U simptomatskom liječenju bolesti COVID-19 koriste se NSAID koji rijetko mogu uzrokovati trombocitopeniju. Uz navedeno, do trombocitopenije može doći i zbog drugih lijekova koje pacijent inače prima u svojoj terapiji (*tablica 2*) (62, 201).

**Tablica 2.** Prikaz lijekova koji bi u liječenju bolesti COVID-19 mogli uzrokovati trombocitopeniju. Izrađeno prema (197, 206–208, 62, 201).

<b>Antikoagulans</b>	Heparin
<b>Antibiotici</b>	Ceftriakson
	Piperacilin/tazobaktam
	Linezolid
	Vankomicin
	Levofloksacin
	Amoksicilin
	Doksiciklin
<b>Simptomatsko liječenje</b>	NSAID

#### 4.2. Liječenje trombocitopenije u bolesti COVID-19

Specifično liječenje trombocitopenije u bolesti COVID-19 bolesnika prisutno je kod ITP-a, TMA i trombocitopenije uzrokovane lijekovima. Liječenje trombocitopenija uzrokovanih drugim uzrocima, poput poremećaja u proizvodnji trombocita, hiperaktivacije trombocita ili ozljede pluća, svodi se na liječenje osnovne bolesti, COVID-19 (43, 98, 198, 209, 210). Na trombocitopeniju koja nastaje posljedično na ozljedu endotela može se djelovati preventivno antikoagulansima (141, 211).

U liječenju ITP-a u oboljelih od bolesti COVID-19 preporučuje se liječenje kortikosteroidima, ali korištenjem što nižih doza i osiguranjem što kraćeg trajanja takvog liječenja. Također, mogu se koristiti COVID-19 konvalescentna plazma, intravenski imunoglobulini (IVIg) i agonisti trombopoetinskih receptora (engl. *thrombopoietin receptor agonists*, TPO-RA) iako postoje navodi da korištenje TPO-RA može povećati trombotski potencijal te tako povećati tromboembolijski rizik kod oboljelih od bolesti COVID-19 (209, 210).

U liječenju TMA u oboljelih od bolesti COVID-19 mogu se koristiti kortikosteroidi i plazmafereza ili COVID-19 konvalescentna plazma. U slučaju TTP-a, koristi se još kaplacizumab, bivalentni humanizirani imunoglobulinski fragment koji se veže za domenu vWF te time onemogućuje interakciju s GPIIb-IX-V receptorom trombocita. Kod CM-HUS još se koristi eculizumab, ljudsko monoklonalno protutijelo koje se veže za C5 komponentu komplemента čime inhibira terminalni put komplemента uz očuvanje funkcije C3a/C3b. U TMA moguća je potreba za jačom imunosupresijom, poput rituksimaba, ali potrebno je procijeniti kolika će biti korist, a kolika šteta pri takvom liječenju u tijeku aktivnog COVID-19 (98).

Što se tiče trombocitopenija uzrokovanih lijekovima, terapija je prekidanje provocirajućeg lijeka, a u slučaju mnogobrojne terapije i nemogućnosti otkrivanja uzročnika, potrebno je prekinuti svu terapiju uvedenu unazad dva tjedna, po potrebi dati zamjenski lijek, a u slučaju teške trombocitopenije primijeniti visoku dozu IVIg (185). Kod sumnje na HIT prekida se izlaganje heparinu što uključuje niskomolekularni heparin, nefrakcionirani heparin i heparin koji se koristi za ispiranje venskih puteva i arterijskih kanila. Uvodi se alternativni antikoagulans poput fondaparinuksa (Arixtra), bivalirudina, argatrobana i novih oralnih antikoagulansa (engl. *novel oral anticoagulants*, NOAC). Za dugotrajnu terapiju koriste se NOAC-i ili, danas rjeđe, varfarin (198, 212).

Zbog izrazite sklonosti trombozi, u težim oblicima bolesti COVID-19 u hospitaliziranih bolesnika koristi se profilaktička ili subterapijska antikoagulatna terapija niskomolekularnim heparinom u svih bez kontraindikacija. Osim što heparin ima antikoagulantni učinak, on onemogućuje ACE-2 posredovanu internalizaciju virusa i ima dokazan protuupalni učinak. Protuupalni učinak smatra se prisutnim i kod NOAC-a (211, 213). Terapijske doze antikoagulansa mogle bi imati zaštitno djelovanje prema endotelu budući da su u oboljelih od bolesti COVID-19, koji su iz drugih razloga primali takvu terapiju, pri hospitalizaciji uočene niže razine cirkulirajućih endotelnih stanica. Tako antikoagulansi, osim što liječe koagulopatiju, smanjuju i oštećenje endotela čime smanjuju mogućnost tromboze te trombocitopenije nastale potrošnjom i aktivacijom trombocita (141). S druge strane, antikoagulansi povećavaju rizik krvarenja, a teški oblik bolesti COVID-19 sam po sebi nije indikacija za terapijsku dozu antikoagulansa (214). Što se tiče antiagregacijske terapije, u samostalnoj uporabi nema jasnih dokaza o njejoj korisnosti u liječenju bolesti COVID-19, dok je u kombiniranoj terapiji s antikoagulansima primijećen sinergizam i bolji ishod nego kod samostalne primjene antikoagulansa (211, 215, 216).

## 5. Zaključak

Trombocitopenija u sklopu bolesti COVID-19 najčešće je blaga, u rasponu  $100 - 150 \times 10^9/L$ , a zabilježena je u 18% bolesnika, osobito u teže bolesnih. Budući da je neovisan čimbenik koji povećava rizik za pogoršanje bolesti, potrebu za intenzivnim liječenjem i mortalitet, može služiti kao biomarker za težinu bolesti i smrtni ishod. Do trombocitopenije u sklopu bolesti COVID-19 mogu dovesti brojni uzroci koji djeluju na proizvodnju trombocita ili na njihovo povećano uništavanje i potrošnju, a može biti uzrokovana i lijekovima. Smanjenje proizvodnje trombocita može biti uzrokovano izravnim oštećenjem hematopoetskih stanica virusom, citokinskom olujom te ozljedom pluća koja zarobljava megakariocite. Povećano uništavanje i potrošnju uzrokuju hiperaktivacija trombocita, TMA i ITP. Ozljeda endotela prisutna je u bolesti COVID-19 i važan je uzrok sklonosti trombozi, osobito u bolesnika s komorbiditetima. Njome se otpuštaju velikih količina vWF-a, koji je zbog potrošnje ADAMTS13 veći nego inače, zbog čega dolazi do hiperaktivacije trombocita, tromboze i povećane potrošnje trombocita. Terapija trombocitopenije uglavnom se svodi na liječenje osnovne bolesti. Antikoagulansi imaju i protuupalni učinak te potencijalno mogu ograničiti endotelnu disfunkciju. HIT nije toliko učestao u oboljelih od bolesti COVID-19 kao što se u početku smatralo, a na umu treba imati i mnogobrojne lijekove koji mogu uzrokovati trombocitopeniju. Specifično liječenje trombocitopenija moguće je u slučaju ITP-a i TMA iako ih zbog preklapanja uzroka često nije lako dokazati, osobito u kritično bolesnih.

## **Zahvale**

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Zdravku Mitroviću na usmjeravanju, poticanju i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

Želim zahvaliti i svim liječnicima koji su nam prenosili svoja znanja i otkrivali ljepotu liječničkog poziva.

Veliko hvala mojoj obitelji, majci Snježani i ocu Gojku na neizmjerne ljubavi i podršci tijekom studiranja, braći što su bila uz mene i rodbini koja je uvijek mislila na mene.

Hvala svim prijateljima na podršci i što su kao najbolje društvo olakšali i oplemenili studiranje.

## Literatura

1. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012.;(210):3–22. DOI: 10.1007/978-3-642-29423-5\_1
2. Lichtman MA, Williams WJ, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, i ostali. *Williams Hematology, Seventh Edition.* McGraw-Hill Companies, Incorporated; 2006. str. 1571.-1783.
3. Radley JM, Haller CJ. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow. *Br J Haematol.* 1983.;53(2):277–87. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02022.x
4. Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009.;147–52. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.147
5. Geddis AE. Megakaryopoiesis. *Semin Hematol.* 2010.;47(3):212–9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.001
6. Italiano JE, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol.* 1999.;147(6):1299–312. DOI: 10.1083/jcb.147.6.1299
7. Lefrançais E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, i ostali. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017.;544(7648):105–9. DOI: 10.1038/nature21706
8. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med.* 1998.;339(11):746–54. DOI: 10.1056/NEJM199809103391107
9. Vigon I, Mornon JP, Cocault L, Mitjavila MT, Tambourin P, Gisselbrecht S, i ostali. Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992.;89(12):5640–4. DOI: 10.1073/pnas.89.12.5640
10. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood.* 1995.;85(10):2720–30.
11. Sungaran R, Chisholm OT, Markovic B, Khachigian LM, Tanaka Y, Chong BH. The role of platelet  $\alpha$ -granular proteins in the regulation of thrombopoietin messenger RNA expression in human bone marrow stromal cells. *Blood.* 2000.;95(10):3094–101. DOI: 10.1182/blood.V95.10.3094
12. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol.* 1996.;24(1):38–47. DOI: 10.1016/s0168-8278(96)80184-x
13. Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* 2016.;42(3):191–204. DOI: 10.1055/s-0035-1564835

14. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, i ostali. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012.;84(10):1680–96. DOI: 10.1002/jmv.23354
15. Menashi S, Davis C, Crawford N. Calcium uptake associated with an intracellular membrane fraction prepared from human blood platelets by high-voltage, free-flow electrophoresis. *FEBS Lett.* 1982.;140(2):298–302. DOI: 10.1016/0014-5793(82)80918-6
16. Gerrard JM, White JG, Rao GH, Townsend D. Localization of platelet prostaglandin production in the platelet dense tubular system. *Am J Pathol.* 1976.;83(2):283–98.
17. Flaumenhaft R. Molecular basis of platelet granule secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003.;23(7):1152–60. DOI: 10.1161/01.ATV.0000075965.88456.48
18. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017.;36(2):195–8. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x
19. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014.;5:649. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00649
20. Li C, Li J, Ni H. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens. *Front Immunol.* 2020.;11:1962. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01962
21. Colvin BT. Disorders of haemostasis. *Medicine.* 2004.;32(5):27–33. DOI: 10.1383/medc.32.5.27.33962
22. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014.;36(3):269–78. DOI: 10.1111/ijlh.12214
23. Qu M, Liu Q, Zhao H-G, Peng J, Ni H, Hou M, i ostali. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. *Ann Hematol.* 2018.;97(9):1701–6. DOI: 10.1007/s00277-018-3367-9
24. Pluta J, Trzebicki J. Thrombocytopenia: the most frequent haemostatic disorder in the ICU. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019.;51(1):56–63. DOI: 10.5603/AIT.2019.0011
25. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017.;2017(1):660–6. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.660
26. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest.* 2011.;139(2):271–8. DOI: 10.1378/chest.10-2243
27. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care.* 2006.;10(4):222. DOI: 10.1186/cc4975
28. Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, Soufir L, Meyer P. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Ann Intensive Care.* 2012.;2(1):42. DOI: 10.1186/2110-5820-2-42

29. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol*. 2017.;177(1):27–38. DOI: 10.1111/bjh.14482
30. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, i ostali. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000.;28(6):1871–6. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00031
31. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome\*: *Critical Care Medicine*. 2002.;30(8):1765–71. DOI: 10.1097/00003246-200208000-00015
32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i ostali. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020.;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
33. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020. [pristupljeno 16. svibanj 2021.];
34. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020.;91(1):157–60. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
35. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [pristupljeno 04. lipanj 2021.];
36. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention [Internet]. *UpToDate*. 2021.;
37. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003.;349(25):2431–41. DOI: 10.1056/NEJMra032498
38. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015.;386(9997):995–1007. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
39. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020.;5(4):536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
40. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, i ostali. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
41. WHO calls for further studies, data on origin of SARS-CoV-2 virus, reiterates that all hypotheses remain open [Internet]. [pristupljeno 04. lipanj 2021.];
42. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, i ostali. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020.;26(5):672–5. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5
43. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021.;19(3):141–54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7



44. Lukić L, Dušek D. Trenutna saznanja o epidemiologiji i kliničkoj prezentaciji koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). *Infektološki glasnik*. 2020.;40(3):107–12. DOI: 10.37797/ig.40.3.4
45. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020.;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, i ostali. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020.;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
47. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, i ostali. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020.;367(6483):1260–3. DOI: 10.1126/science.abb2507
48. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004.;203(2):631–7. DOI: 10.1002/path.1570
49. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, i ostali. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One*. 2012.;7(4):e35876. DOI: 10.1371/journal.pone.0035876
50. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, Wang C, Li Z, Koerhuis D, i ostali. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol*. 2019.;26(6):481–9. DOI: 10.1038/s41594-019-0233-y
51. Kim C-H. SARS-CoV-2 Evolutionary Adaptation toward Host Entry and Recognition of Receptor O-Acetyl Sialylation in Virus-Host Interaction. *Int J Mol Sci*. 2020.;21(12). DOI: 10.3390/ijms21124549
52. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, i ostali. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020.;477(3):359–72. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6
53. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020.;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, i ostali. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020.;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
55. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, i ostali. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

56. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, i ostali. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020.;26(7):1017–32. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
57. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* 2021.;174:112830. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112830
58. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, i ostali. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020.;144(12):1465–74. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
59. Bogdanić N, Lukić L, Begovac J. Farmakološko liječenje koronavirusne bolesti 19 (COVID-19): gdje smo sada? *Infektološki glasnik.* 2020.;40(4):134–47. DOI: 10.37797/ig.40.4.4
60. Gupta A, Pradhan A, Maurya VK, Kumar S, Theengh A, Puri B, i ostali. Therapeutic approaches for SARS-CoV-2 infection. *Methods.* 2021.; DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.04.026
61. Kim AY, Gandhi RT, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Management in hospitalized adults [Internet]. *UpToDate.* 2021. [pristupljeno 14. lipanj 2021.];
62. Cohen P, Blau J, Elmore JG, Kunins L. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults [Internet]. *UpToDate.* 2021. [pristupljeno 14. lipanj 2021.];
63. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Huang I, Nasution SA, Setiati S, i ostali. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2021.;149:e40. DOI: 10.1017/S0950268821000236
64. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021.;88(1):15–27. DOI: 10.1159/000512007
65. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020.;506:145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
66. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, i ostali. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020.;31(4):490–6. DOI: 10.1080/09537104.2020.1754383
67. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.;58(7):1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
68. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, i ostali. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets.* 2020.;31(5):674–9. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760230

69. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, i ostali. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020.;136(4):489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520
70. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, i ostali. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021.;18(3):194–209. DOI: 10.1038/s41569-020-00469-1
71. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020.;31(6):740–5. DOI: 10.1080/09537104.2020.1768523
72. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, i ostali. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020.;193:110–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.008
73. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020.;99(6):1205–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
74. Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020.;13(1):161. DOI: 10.1186/s13045-020-01003-z
75. Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology*. 2005.;10(2):101–5. DOI: 10.1080/10245330400026170
76. Yang M, Ng MHL, Li CK, Chan PKS, Liu C, Ye JY, i ostali. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thrombosis Research*. 2008.;122(4):473–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.021
77. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020.;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
78. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. 2020.;7:594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
79. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006.;86(3):747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005
80. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost*. 2020.;18(8):2071–2. DOI: 10.1111/jth.14879
81. Teijaro JR. Cytokine storms in infectious diseases. *Semin Immunopathol*. 2017.;39(5):501–3. DOI: 10.1007/s00281-017-0640-2
82. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021.;41(1):7–18. DOI: 10.1007/s00296-020-04636-y

83. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, i ostali. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020.;38(2):337–42.
84. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020.;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
85. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, i ostali. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*. 2020.;2020.02.12.945576. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576
86. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019.;50(4):812–31. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.027
87. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021.;93(1):250–6. DOI: 10.1002/jmv.26232
88. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, i ostali. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020.;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
89. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, i ostali. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020.;95:332–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
90. Harris CK, Hung YP, Nielsen GP, Stone JR, Ferry JA. Bone Marrow and Peripheral Blood Findings in Patients Infected by SARS-CoV-2. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. [pristupljeno 04. lipanj 2021.]; DOI: 10.1093/ajcp/aqaa274
91. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, i ostali. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020. [pristupljeno 26. travanj 2021.]; DOI: 10.1002/art.41285
92. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas M-J, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2021.;40(4):1233–44. DOI: 10.1007/s10067-020-05569-4
93. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ, i ostali. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020.;251(3):228–48. DOI: 10.1002/path.5471
94. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020.;35(3):266–71. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4
95. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, Mukhopadhyay S, Sharma S, Barton LM, i ostali. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol*. 2020.;15(1):103. DOI: 10.1186/s13000-020-01017-8

96. Mandal RV, Mark EJ, Kradin RL. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage. *Exp Mol Pathol.* 2007.;83(3):327–31. DOI: 10.1016/j.yexmp.2007.08.005
97. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2020.;1–11. DOI: 10.1007/s42399-020-00521-8
98. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021.;202:191–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.04.012
99. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, i ostali. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009.;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
100. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017.;6(2). DOI: 10.3390/jcm6020016
101. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019.;381(10):945–55. DOI: 10.1056/NEJMcp1810479
102. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, i ostali. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020.;190(2):e61–4. DOI: 10.1111/bjh.16850
103. Murt A, Eskazan AE, Yılmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *J Med Virol.* 2021.;93(1):43–5. DOI: 10.1002/jmv.26138
104. Lévesque V, Millaire É, Corsilli D, Rioux-Massé B, Carrier F-M. Severe immune thrombocytopenic purpura in critical COVID-19. *Int J Hematol.* 2020.;112(5):746–50. DOI: 10.1007/s12185-020-02931-9
105. Bennett J, Brown C, Rouse M, Hoffmann M, Ye Z. Immune Thrombocytopenia Purpura Secondary to COVID-19. *Cureus.* 2020.;12(7):e9083. DOI: 10.7759/cureus.9083
106. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Kart-Yasar K. Covid-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case. *Thromb Res.* 2020.;195:136–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.005
107. Pedroso A, Frade L, Trevas S, Correia MJ, Esteves AL. Immune Thrombocytopenic Purpura - Different Presentations in Two COVID-19 Patients. *Cureus.* 2020.;12(10):e11202. DOI: 10.7759/cureus.11202
108. Artru F, Alberio L, Moradpour D, Stalder G. Acute immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19 and decompensated cirrhosis. *BMJ Case Rep.* 2020.;13(7). DOI: 10.1136/bcr-2020-236815

109. Langhi MM, Abdo ANR, Putz JFB, Carvalho LM, Loss SR, Zampieri Filho JP, i ostali. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Related to COVID-19. *J Med Cases*. 2020.;11(7):204–6. DOI: 10.14740/jmc3518
110. Lobos P, Lobos C, Aravena P. Immune thrombocytopenic purpura associated with coronavirus disease 2019 infection in an asymptomatic young healthy patient. *JAAD Case Rep*. 2020.;6(11):1129–31. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.08.037
111. Gonze A, Hanneke C, Coppens N, Vellemans H, Maury G. SARS-CoV-2-Induced Severe Immune Thrombocytopenic Purpura. *J Med Cases*. 2020.;11(6):166–8. DOI: 10.14740/jmc3481
112. Watts A, Raj K, Gogia P, Toquica Gahona CC, Porcelli M. Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura Triggered by COVID-19. *Cureus*. 2021.;13(4):e14505. DOI: 10.7759/cureus.14505
113. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.;382(18):e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472
114. Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, i ostali. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. 2020.;190(4):e224–9. DOI: 10.1111/bjh.17024
115. Kewan T, Gunaratne TN, Mushtaq K, Alayan D, Daw H, Haddad A. Outcomes and management of immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: Cleveland clinic experience. *Transfusion*. 2021.; DOI: 10.1111/trf.16368
116. Rose NR, Mackay IR. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2000.;57(4):542–51. DOI: 10.1007/PL00000716
117. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, i ostali. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020.;13(1):120. DOI: 10.1186/s13045-020-00954-7
118. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, i ostali. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.;71(15):762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
119. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*. 2020.;3:100051. DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100051
120. Rubenstein DA, Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. *Compr Physiol*. 2018.;8(3):1117–56. DOI: 10.1002/cphy.c170049
121. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, i ostali. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020.;136(11):1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214

122. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, Lin LH, Black M, Cotzia P, i ostali. Platelet and Vascular Biomarkers Associate With Thrombosis and Death in Coronavirus Disease. *Circ Res.* 2020.;127(7):945–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317803
123. Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, i ostali. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol.* 2021.;19(2):e3001109. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001109
124. Bongiovanni D, Klug M, Lazareva O, Weidlich S, Biasi M, Ursu S, i ostali. SARS-CoV-2 infection is associated with a pro-thrombotic platelet phenotype. *Cell Death Dis.* 2021.;12(1):50. DOI: 10.1038/s41419-020-03333-9
125. Zaid Y, Puhm F, Allaey I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, i ostali. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res.* 2020.; DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
126. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P, i ostali. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020.;7(8):e575–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
127. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, i ostali. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020.;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
128. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, i ostali. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
129. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, i ostali. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020.;77(2):198–209. DOI: 10.1111/his.14134
130. Pons S, Arnaud M, Loisel M, Arrii E, Azoulay E, Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin.* 2020.;36(2):401–13. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.001
131. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, i ostali. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020.;116(14):2177–84. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
132. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, i ostali. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020.;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
133. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis? *Circulation.* 2020.;141(22):1739–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419

134. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, i ostali. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020.;20(6):343–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7
135. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, i ostali. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res.* 2018.;114(1):35–52. DOI: 10.1093/cvr/cvx226
136. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007.;7(10):803–15. DOI: 10.1038/nri2171
137. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L, Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018.;38(6):e90–5. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
138. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020.;190:62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
139. Meizlish ML, Pine AB, Goshua G, Chang C-H, Zhang H, Bishai J, i ostali. Circulating Markers of Angiogenesis and Endotheliopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020.; DOI: 10.1101/2020.06.29.20140376
140. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, i ostali. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis.* 2020.;23(4):611–20. DOI: 10.1007/s10456-020-09730-0
141. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, i ostali. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020.;18(9):2391–9. DOI: 10.1111/jth.14968
142. Nazy I, Jevtic SD, Moore JC, Huynh A, Smith JW, Kelton JG, i ostali. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2021.;19(5):1342–7. DOI: 10.1111/jth.15283
143. Apostolidis SA, Sarkar A, Giannini HM, Goel RR, Mathew D, Suzuki A, i ostali. Signaling through FcγRIIA and the C5a-C5aR pathway mediates platelet hyperactivation in COVID-19. *bioRxiv.* 2021.; DOI: 10.1101/2021.05.01.442279
144. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A, Häberle H, i ostali. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* 2021.;137(8):1061–71. DOI: 10.1182/blood.2020008762
145. Boilard E, Paré G, Rousseau M, Cloutier N, Dubuc I, Lévesque T, i ostali. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood.* 2014.;123(18):2854–63. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515536
146. Rubenstein DA, Yin W. Hypergravity and hypobaric hypoxic conditions promote endothelial cell and platelet activation. *High Alt Med Biol.* 2014.;15(3):396–405. DOI: 10.1089/ham.2013.1139



147. Cameron SJ, Mix DS, Ture SK, Schmidt RA, Mohan A, Pariser D, i ostali. Hypoxia and Ischemia Promote a Maladaptive Platelet Phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018.;38(7):1594–606. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311186
148. Tang WH, Stitham J, Jin Y, Liu R, Lee SH, Du J, i ostali. Aldose Reductase-Mediated Phosphorylation of p53 Leads to Mitochondrial Dysfunction, and Damage in Diabetic Platelets. *Circulation.* 2014.;129(15):1598–609. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005224
149. Tang WH, Stitham J, Gleim S, Di Febbo C, Porreca E, Fava C, i ostali. Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane. *J Clin Invest.* 2011.;121(11):4462–76. DOI: 10.1172/JCI59291
150. Wang T, Xu J, Fu L, Li L. Hypertriglyceridemia is associated with platelet hyperactivation in metabolic syndrome patients. *Int J Clin Pract.* 2020.;74(7):e13508. DOI: 10.1111/ijcp.13508
151. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2020.;21(2). DOI: 10.3390/ijms21020623
152. Maugeri N, Cattaneo M, Rovere-Querini P, Manfredi AA. Platelet clearance by circulating leukocytes: a rare event or a determinant of the „immune continuum“? *Platelets.* 2014.;25(3):224–5. DOI: 10.3109/09537104.2012.763116
153. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, i ostali. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017.;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571
154. Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020.;99(7):1673–4. DOI: 10.1007/s00277-020-04097-0
155. AL-Ansari RY, Bakkar M, Abdalla L, Sewify K. Critical Care COVID-19 Patient with a Picture of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Eur J Case Rep Intern Med [Internet].* 2020. [pristupljeno 19. svibanj 2021.];7(12). DOI: 10.12890/2020\_002143
156. Altowyan E, Alnujeidi O, Alhujilan A, Alkathlan M. COVID-19 presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *BMJ Case Rep.* 2020.;13(12). DOI: 10.1136/bcr-2020-238026
157. Beaulieu M-C, Mettelus DS, Rioux-Massé B, Mahone M. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the initial presentation of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021.;19(4):1132–4. DOI: 10.1111/jth.15231
158. Capecchi M, Mocellin C, Abbruzzese C, Mancini I, Prati D, Peyvandi F. Dramatic presentation of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *Haematologica.* 2020.;105(10):e540. DOI: 10.3324/haematol.2020.262345
159. Dhingra G, Maji M, Mandal S, Vaniyath S, Negi G, Nath UK. COVID 19 infection associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2021.; DOI: 10.1007/s11239-021-02452-0

160. Nicolotti D, Bignami EG, Rossi S, Vezzani A. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021.; DOI: 10.1007/s11239-020-02362-7
161. Tehrani HA, Darnahal M, Vaezi M, Haghighi S. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); A case series and mini-review. *Int Immunopharmacol*. 2021.;93:107397. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107397
162. Darnahal M, Azhdari Tehrani H, Vaezi M, Haghighi S. Covid-19 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2021.;15(1):72–4. DOI: 10.18502/ijhoscr.v15i1.5251
163. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, i ostali. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012.;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
164. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor–cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001.;98(6):1662–6. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1662
165. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, i ostali. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001.;413(6855):488–94. DOI: 10.1038/35097008
166. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, i ostali. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998.;339(22):1578–84. DOI: 10.1056/NEJM199811263392202
167. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998.;339(22):1585–94. DOI: 10.1056/NEJM199811263392203
168. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011.;4(2):51–9. DOI: 10.5144/1658-3876.2011.51
169. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, i ostali. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2021.;19(2):513–21. DOI: 10.1111/jth.15191
170. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hölzer B, Seibert FS, Rohn BJ, Bauer F, i ostali. von Willebrand Factor Multimer Formation Contributes to Immunothrombosis in Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2021.;49(5):e512–20. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918
171. Falter T, Rossmann H, Menge P, Goetje J, Groenwoldt S, Weinmann A, i ostali. No Evidence for Classic Thrombotic Microangiopathy in COVID-19. *J Clin Med*. 2021.;10(4). DOI: 10.3390/jcm10040671

172. Pascreau T, Zia-Chahabi S, Zuber B, Tcherakian C, Farfour E, Vasse M. ADAMTS 13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021.; DOI: 10.1016/j.thromres.2021.02.008
173. Martinelli N, Montagnana M, Pizzolo F, Friso S, Salvagno GL, Forni GL, et al. A relative ADAMTS13 deficiency supports the presence of a secondary microangiopathy in COVID 19. *Thromb Res.* 2020.;193:170–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.034
174. Lämmle B, Rossmann H. Invited commentary to: ADAMTS13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19 by Tiffany Pascreau et al. Letter to the Editors-in-Chief, *Thrombosis Research.* *Thromb Res* [Internet]. 2021. [pristupljeno 19. svibanj 2021.]; DOI: 10.1016/j.thromres.2021.02.030
175. Breville G, Zamberg I, Sadallah S, Stephan C, Ponte B, Seebach JD. Case Report: Severe Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy in IgG4-Related Disease Secondary to Anti-Factor H IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol.* 2020.;11:604759. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604759
176. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020.;189(6):e227–30. DOI: 10.1111/bjh.16783
177. Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A. Thrombocytopenia in COVID-19: pathophysiology matters. *Ann Hematol.* 2020.; DOI: 10.1007/s00277-020-04183-3
178. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, Parikh R, Wanchoo R, Barilla-LaBarca ML, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020.;98(2):509–12. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.025
179. Jodele S, Köhl J. Tackling COVID-19 infection through complement-targeted immunotherapy. *Br J Pharmacol.* 2020.; DOI: 10.1111/bph.15187
180. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019.;26(2):99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
181. Gavriilaki E, Brodsky RA. Complementopathies and precision medicine. *J Clin Invest.* 2020.;130(5):2152–63. DOI: 10.1172/JCI136094
182. Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Tortajada A. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014.;40(4):422–30. DOI: 10.1055/s-0034-1375296
183. Lam LM, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, Weisman AR, Ittner CAG, Reilly JP, et al. Erythrocytes Reveal Complement Activation in Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020.; DOI: 10.1101/2020.05.20.20104398
184. Shim K, Begum R, Yang C, Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2020.;11(1):1–12. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.1

185. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018.;2018(1):576–83. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576
186. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020.;135(23):2033–40. DOI: 10.1182/blood.2020006000
187. Chong BH, Pitney WR, Castaldi PA. Heparin-induced thrombocytopenia: association of thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis in platelet aggregation. *Lancet*. 1982.;2(8310):1246–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)90106-4
188. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, i ostali. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1992.;68(1):95–6.
189. Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost*. 1994.;71(2):247–51.
190. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, Smith C, i ostali. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood*. 1988.;72(3):925–30.
191. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006.;4(4):759–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x
192. May JE, Siniard RC, Marques M. The challenges of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020.; DOI: 10.1002/rth2.12416
193. Warkentin TE, Sheppard J-AI. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev*. 2006.;20(4):259–72. DOI: 10.1016/j.tmr.2006.05.001
194. Liu X, Zhang X, Xiao Y, Gao T, Wang G, Wang Z, i ostali. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv*. 2020.;2020.04.23.20076851. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851
195. Khandelwal S, Lee GM, Hester CG, Poncz M, McKenzie SE, Sachais BS, i ostali. The antigenic complex in HIT binds to B cells via complement and complement receptor 2 (CD21). *Blood*. 2016.;128(14):1789–99. DOI: 10.1182/blood-2016-04-709634
196. Dragonetti D, Guarini G, Pizzuti M. Detection of anti-heparin-PF4 complex antibodies in COVID-19 patients on heparin therapy. *Blood Transfus*. 2020.;18(4):328. DOI: 10.2450/2020.0164-20
197. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt J-D, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost*. 2021.;19(5):1294–8. DOI: 10.1111/jth.15262

198. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020.;25(2):160–73. DOI: 10.1177/1358863X19898253
199. Danese E, Montagnana M, Favalaro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost*. 2020.;46(3):264–74. DOI: 10.1055/s-0039-1697930
200. Visentin GP, Liu CY. 9. Drug Induced Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007.;21(4):685–96. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.06.005
201. George JN. Drug-Induced Thrombocytopenia [Internet]. *Platelets on the Web*. 2018. [pristupljeno 28. svibanj 2021.];
202. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009.;153–8. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.153
203. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014.;371(7):654–66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353
204. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015.;125(4):616–8. DOI: 10.1182/blood-2014-11-611335
205. Saleem R, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated systematic review, 2014-2018. *Am J Hematol*. 2018.;93(9):E241–3. DOI: 10.1002/ajh.25208
206. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, i ostali. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020.;71(9):2459–68. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
207. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, i ostali. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021.;27(4):520–31. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
208. Loo AS, Gerzenshtein L, Ison MG. Antimicrobial drug-induced thrombocytopenia: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2012.;38(8):818–29. DOI: 10.1055/s-0032-1328882
209. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, i ostali. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020.;189(6):1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775
210. Rodeghiero F, Cantoni S, Carli G, Carpenedo M, Carrai V, Chiurazzi F, i ostali. Practical Recommendations for the Management of Patients with ITP During the COVID-19 Pandemic. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021.;13(1):e2021032. DOI: 10.4084/MJHID.2021.032

211. Castro P, Palomo M, Moreno-Castaño AB, Fernández S, Torramadé-Moix S, Pascual G, i ostali. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021.; DOI: 10.1007/s10557-021-07207-w
212. European Medicines Agency. Arixtra [Internet]. European Medicines Agency. 2018. [pristupljeno 14. lipanj 2021.];
213. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017.;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
214. Cuker A, Peyvandi F, Leung LL, Tirnauer JS. COVID-19: Hypercoagulability [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 21. lipanj 2021.];
215. Matli K, Farah R, Maalouf M, Chamoun N, Costanian C, Ghanem G. Role of combining anticoagulant and antiplatelet agents in COVID-19 treatment: a rapid review. *Open Heart.* 2021.;8(1). DOI: 10.1136/openhrt-2021-001628
216. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, i ostali. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021.;96(4):471–9. DOI: 10.1002/ajh.26102

## **Životopis**

Rođena sam 23. siječnja 1997. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Žuti brijeg, Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca i VII. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2015./2016. Za vrijeme studiranja bila sam demonstrator na kolegijima Anatomija, Histologija i embriologija i Klinička propedeutika. Dobitnica sam Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2018./2019. za projekt Pogled u sebe – promicanje mentalnog zdravlja mladih. Bila sam aktivan član studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee) preko koje sam 2017. godine bila na ljetnoj studentskoj razmjeni u Poljskoj na Medicinskom fakultetu u Gdanjsku. Volontirala sam u pozivnom centru za obavještanje kontakata oboljelih od bolesti COVID-19 i u sklopu cijepljenja bez najave pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo tijekom pandemije bolesti COVID-19. Aktivno sam sudjelovala na 3. Osijek Student Congress (OSCON) u ožujku 2021. godine.