

Utjecaj anemije na ishode hospitaliziranih COVID-19 bolesnika

Kremer, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:082452>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zvonimir Kremer

Utjecaj anemije na ishode hospitaliziranih Covid-19 pacijenata



Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju KB Dubrava pod vodstvom dr.sc. Marka Lucijanića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021. / 2022.

Kratice

AKB – anemija kronične bolesti

ARDS – sindrom akutnog respiratornog distresa (prema engl. *acute respiratory distress syndrome*)

CI – interval pouzdanosti (prema engl. *confidence interval*)

CRP – C reaktivni protein

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

fT – femtolitar

Hb – hemoglobin

HR – omjer hazarda (prema engl. *hazard ratio*)

IKR – interkvartilni raspon

LMWH – niskomolekularni heparin (prema engl. *low molecular weight heparin*)

OR – omjer rizika (prema engl. *odds ratio*)

MCH – srednja (prema engl. *mean corpuscular hemoglobin*)

MCV – srednji volume stanice (prema engl. *mean corpuscular volume*)

MCHC – srednja stanična koncentracija hemoglobin (prema engl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

MEWS skala - (prema engl. *Modified Early Warning Score*)

RDW - distribucija širine eritrocita (prema engl. *red cell distribution width*)

SARS-Cov2 – virus teškog akutnog respiratornog sindroma (prema engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

TNF – faktor nekroze tumora (prema engl. *tumor necrosis factor*)

Kazalo

Uvod.....	8
Anemija – definicija, epidemiologija i podjela	8
Anemija kronične bolesti/upale	2
Anemija i infektivne bolesti	5
Hipoteza:	9
Opći cilj:	9
Specifični ciljevi:	9
Materijali i metode:	10
Statističke metode.....	11
Rezultati:	12
Opće karakteristike bolesnika, težina COVID-19 pri prijemu i ishodi.....	12
Učestalost anemije i profil anemije u COVID-19 bolesnika	13
Povezanost demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara s anemijom prilikom prijema u bolnicu.....	15
Povezanost anemije s nepovoljnim kliničkim ishodima tijekom COVID-19 hospitalizacije.....	21
Multivarijatna analiza preživljenja	24
Rasprava:.....	25
Anemija i COVID-19.....	6
Zaključci.....	27
Zahvale	29
Reference	300
Životopis.....	33

Sažetak

Utjecaj anemije na ishode hospitaliziranih covid-19 pacijenata

Zvonimir Kremer

Covid-19 infektivna je bolest uzrokovana koronavirusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2). U težim oblicima bolesti, ljudi starije životne dobi, imunokompromitirani i pacijenti opterećeni komorbiditetima često zahtijevaju hospitalizaciju. Anemija je stanje u kojemu krv ima smanjenu mogućnost prenošenja kisika u tkiva te može utjecati na tijek liječenja i preživljenje pacijenata kod COVID-19 bolesti. Cilj ovog rada je istražiti povezanosti kliničkih ishoda liječenja s prisustvom anemije prilikom hospitalizacije kod pacijenata zaraženih virusom SARS-Cov 2 u tercijarnom centru KB Dubrava. Rađena je usporedba laboratorijskih, anamnestičkih i demografskih parametara te broja komplikacija među grupama sa i bez anemije na podacima od 5872 pacijenata. Pacijenti s anemijom imali su značajne razlike u većini mjerenih laboratorijskih parametara i veće opterećenje komorbiditetima. Prisutnost anemije je bila povećana s većom vjerojatnosti pojave venske tromboembolije, velikog krvarenja i smrti tijekom hospitalizacije. Anemija je značajan negativan prediktivni čimbenik preživljenja pacijenata prilikom hospitalizacije zbog COVID-19 bolesti.

Ključne riječi: anemija, SARS-CoV 2, hemoglobin, COVID-19

Summary

Influence of anemia on outcomes of hospitalized COVID-19 patients

Covid-19 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In more severe forms of the disease, elderly, immunocompromised and patients with comorbidities often require hospitalization. Anemia is a condition in which the blood has a reduced ability to transfer oxygen to the tissues, and may affect the survival of patients with COVID-19 disease. The aim of this paper is to investigate the relationship between clinical treatment outcomes and the presence of anemia during hospitalization in patients infected with the SARS-Cov 2 virus in the tertiary center of KB Dubrava. A comparison of laboratory, anamnestic and demographic parameters and the number of complications between the groups with and without anemia was made on the basis of data from 5872 patients. Patients with anemia had significant differences in most of the measured laboratory parameters and a higher burden of comorbidities. They had higher frequency of venous thromboembolism, major bleeding and death during hospitalization. Anemia is a significant negative predictive factor of patient survival during hospitalization due to COVID-19 disease.

Key words: anemia, SARS-CoV 2, hemoglobin, COVID-19

Uvod

Anemija – definicija, epidemiologija i podjela

Anemija je bolest krvotvornog sustava u kojoj su koncentracija hemoglobina (Hb) i/ili broj crvenih krvnih zrnaca (eritrocita) niži od pete percentile za dob, rasu i spol. Smanjena sposobnost eritrocita da prenose kisik onemogućava zadovoljenje fizioloških potreba organizma, što može rezultirati povećanim morbiditetom i mortalitetom, lošim ishodima rađanja, smanjenom produktivnošću na radu, te poremećenim kognitivnim i bihevioralnim razvojem kod djece (1).

Anemija zahvaća gotovo jednu trećinu svjetske populacije, od čega 43% djece, 38% trudnica i 28% žena reproduktivne dobi, zbog čega se ona smatra globalnim problemom. Anemija je češća u žena u odnosu na muškarce sve do 80 godine života kada je gotovo dvostruko više muškaraca zahvaćeno anemijom. Najveća učestalost anemije je u Aziji i Africi (2,3).

Kao što je rečeno, anemija se definira kao snižena koncentracija hemoglobina u krvi, no, u obzir se moraju uzeti i dob i rasa. Tako se za relevantne vrijednosti uzima da je u bijelaca muškaraca u dobi od 20 do 59 godina normalna koncentracija hemoglobina 137 g/L, dok je u starijih od 60 koncentracija 132 g/L, a kod žena 122 g/L u bilo kojoj dobi. Kod afroamerikanaca su te vrijednosti niže; u muškaraca od 20 do 59 godina je koncentracija hemoglobina 129 g/L, a u starijih od 60 127 g/L, a u žena 115 g/L (4,5).

Anemije se očituju raznim, najčešće nespecifičnim, kliničkim manifestacijama. Znakovi i simptomi mogu se podijeliti na one koji se javljaju u svim anemijama i na one koji su specifični za određenu vrstu anemije. Znakovi koji se nalaze u svim oblicima anemije su umor, ubrzano zamaranje, pad koncentracije, te pri težim anemijama bljedoća kože i sluznica, dispneja, glavobolje i vrtoglavice. Svi ovi simptomi se najčešće javljaju kada je koncentracija hemoglobina ispod 90 g/L. U teških

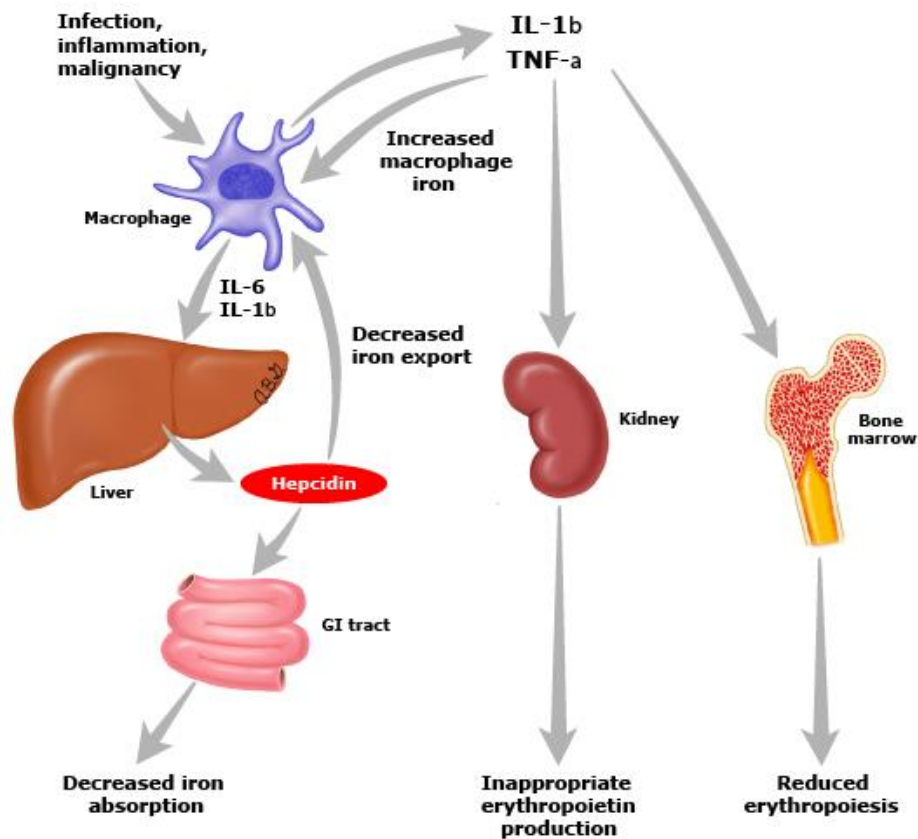
anemija, pošto postoji izrazito smanjeni prijenos kisika, javljaju se razni kompenzatorni mehanizmi kako bi se spriječila hipoksija tkiva. Dolazi do porasta minutnog volumena srca koji se očituje tahikardijom, pojačanim kapilarnim i arterijskim pulsacijama te se zbog povećanog opterećenja srca može javiti šum, najčešće sistolički. Tahipneja, kao kompenzacijski mehanizam pluća, pokušava povećanom frekvencijom disanja povećati koncentraciju oksigenirani udio hemoglobina. Najefikasniji kompenzacijski mehanizam je povećana produkcija eritrocita u koštanoj srži nastala stvaranjem eritropoetina (5,6).

Obzirom na uzrok anemije mogu se podijeliti na anemije sa poremećajem u eritropoezi te na anemije nastale povećanim gubitkom krvi ili destrukcijom eritrocita. Također s obzirom na prosječni volumen eritrocita, MCV (*mean corpuscular volume*) mogu se podijeliti na mikrocitne (MCV <80 fL), normocitne (MCV 80-96 fL) i makrocitne MCV (>96 fL). Osim prema MCVu, anemije se mogu podijeliti i prema srednjem sadržaju hemoglobina u eritrocitima, MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) ili prema srednjoj koncentraciji hemoglobina u eritrocitu, MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*), na normokromne, hipokromne ili hiperkromne.

Anemija kronične bolesti/upale

Anemija kronične bolesti (AKB) drugi je najčešći uzrok anemije na svijetu i često je udružena sa sideropeničnom anemijom (anemijom manjka željeza). U podlozi nastanka AKB aktivacija je imunskog sustava te se stoga ova vrsta anemija naziva još i i anemijom kronične upale (prema engl. *anemia of inflammation* – AI) (7). Do aktivacije imunskog sustava dolazi poglavito u infektivnim bolestima gdje se tokom upale anemija pronalazi u 15-80% slučajeva. Do nastanka anemije dolazi kod oboljelih od karcinoma u 30-77% slučajeva te u autoimunim bolestima u 8–71 % pacijenata. Patogeneza anemije kronične upale je višestruka. Tijekom upale dolazi do lučenja pro-upalnih citokina (sustava interleukina 1, interleukina 6, i TNF- α) iz stanica retikuloendotelnog

koji dovode do imunsko posredovane disregulacije homeostaze željeza. Interleukin 1 i 6 dovode do povećanog lučenja hepcidina iz jetre. Heparin je kratki peptid koji se smatra glavnim regulatorom metabolizma željeza. Vežanjem na ferroportin (transporter za ione željeza na membrani stanica), blokira daljnji izlaz željeza iz stanice te se taj učinak očituje na više razina kontrole željeza: smanjuje se apsorpcija željeza u crijevu dok se istovremeno smanjuje otpuštanje željeza u krv iz stanica retikuloendotelnog sustava (Slika 1). Ograničena dostupnost željeza usporava proizvodnju novih eritrocita jer je željezo neophodno za sintezu hemoglobina. Ovakav patofiziološki slijed ima svoju evolucijsku podlogu, naime, smatra se da je ograničavanje serumskog željeza obrambeni mehanizam protiv mikroorganizama kojima je ono neophodno za preživljavanje i invaziju. Neki znanstvenici nazvali su takva zbivanja „nutritivnom imunosti“ i pretpostavljaju da su se razvila za obranu protiv mikroorganizama poput listerije, kandidate, streptokoka i mnogih drugih (8).



Slika 1. Mehanizam nastanka anemije kronične bolesti. Preuzeto s UpToDate

Osim navedenog upalni citokini smanjuju lučenje eritropotina koji je važni stimulirajući hormon proizvodnje eritrocita u koštanoj srži. Nastanku anemije kronične upale pridonosi i skraćenje životnog vijeka eritrocita do kojeg dolazi proizvodnjom slobodnih radikala i sekvencijom eritrocita na mjestima upale. Ova se zbivanja očituju na laboratorijskim nalazima pacijenta. Koncentracija željeza u serumu i transferin (indirektno izražen kao totalni kapacitet vezanja željeza – TIBC) su sniženi. Saturacija transferina je manja od 20% u 80% slučajeva (normalan raspon od 20-55%) s time da može doći do nalaza „pseudo normalne“ saturacije u pacijenata s izrazito niskom koncentracijom transferina (primjerice manjom od <200 mcg/dL). Feritin je normalan do povećan u prosjeku veći od 100 mcg/L (normalni rasponi, 30 do 200 mcg/L [30 do 200 ng/mL] za žene i 30 do 300 mcg/L [30 do 300 ng/mL] za muškarce). Koncentracija

hemoglobina u 80% slučajeva je blago do umjereno snižena dok su eritrociti normocitni i normokromni u većini slučajeva, bez promjena u vrijednostima MCV-a i MCHC-a. Za razliku kod sideropenične anemije dolazi do mikrocitoze i hipkromije, a u panelima željeza transferin je u pravilu povišen dok je feritin snižen. Dijagnozi anemije kronične bolesti pridonosi i nalaz povećanog CRP-a i sedimentacije eritrocita koji upućuju na upalna zbivanja.

Anemija i infektivne bolesti

Utjecaj anemije na pojavnost i ishode infektivnih bolesti istraživani su u više studija i prvenstveno se radi o sideropeničnoj anemiji budući da je najčešći uzrok anemije u općoj populaciji. Željezo je važan mikronutrijent i neophodno je za normalno funkcioniranje stanične imunosti (aktivnost mijeloperoksidaze, makrofaga i aktivaciju T limfocita) (8). Primjerice, sniženi hemoglobin u djece bio je značajan prediktor slabije serokoverzije nakon cijepljenje (9).

Prve studije koje su pokazale uzročni utjecaj anemije na sklonost infektivnim bolestima rađene su u pedijatrijskoj populaciji gdje je nešto veća prevalencija anemija nego u općoj populaciji (10). U prospektivnoj kohortnoj studiji Beduinskih obitelji, anemija u dobi od šest mjeseci povećava rizik od nastanka gastroenteritisa 2.9 puta i respiratornih bolesti 2 puta (11). Također, u kohorti od 220 djece dobi od 6 do 22 mjeseca snižena koncentracija hemoglobina bila je povezana s 4.9 puta većim rizikom od nastanka akutne infekcije donjeg dišnog sustava (12).

Osim povećanog rizika zaraze infektivnim agentom, anemija kao komorbiditet utječe na kliničke ishode i komplikacije različitih zaraznih bolesti. Primjerice, u multicentričnom istraživanju u Španjolskoj retrospektivnom analizom pacijenata hospitaliziranih tijekom H1N1 pandemije influence 2009. i 2010. godine, anemija je bila značajan prediktor razvoja teške multilobarne pneumonije komplicirane nastankom septičkog šoka (omjer rizika OR - 2.54 [1.34 - 4.80]) (13). Osim u virusnim bolestima slične se poveznice nalaze i kod bakterijskih upala pluća. To su

pokazali Reade i suradnici (14) na podacima 1893 pacijenata hospitaliziranih zbog pneumonije stečene u zajednici u 28 centara u Sjedinjenim Američkim Državama. Serijska mjerenja hemoglobina pokazala su da je gotovo svaki treći pacijent (33.1%) imao snižen hemoglobin prije prijema, dok je postotak porastao na 62.1% tijekom liječenja, da bi među preživjelima i otpuštenima iz bolnice ostao na 54.1 %. Štoviše, pokazali su da umjerena do teška anemija povezana s povećanom smrtnosti u periodu od 90 dana neovisno o drugim rizičnim čimbenicima.

Velika korejska prospektivna kohortna studija istraživala je utjecaj snižene koncentracije hemoglobina na smrtnost od infektivnih bolesti u periodu od 12 godina. Na podacima iz korejskog zdravstvenog registra 512.915 ljudi analizirano je metodom uparivanja po vjerojatnosti sklonosti (prema engl. *propensity score matching*) i uspoređeno multivarijatnom Coxovom regresijom. Omjer hazarda (HR – prema engl. *hazard ratio*) bio 1.38 u pacijenata s blagom anemijom te 2.02 u pacijenata s umjerenom anemijom što direktno pokazuje da težina anemije utječe na klinički ishod bolesti. Budući da je u kohorti bilo premalo pacijenata s teškom anemijom, nije bilo moguće precizno procijeniti rizik te su intervali pouzdanosti bili previše široki. Generalno gledajući, pacijenti koji boluju od anemije u povećanom su riziku od hospitalizacije i smrti prilikom hospitalizacije neovisno o uzroku i to su pokazale brojne studije (15,16) iako stav o agresivnoj korekciji hemoglobina prilikom intenzivnog liječenja nije usuglašen (17).

Anemija i COVID-19

Koronavirus uzročnik teškog akutnog respiratornog sindroma (prema engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus - SARS-COV-2*), poznat kao COVID-19, novi je tip koronavirusa odgovoran za pandemiju nastalu u svijetu 2019. godine. COVID-19 uglavnom karakteriziraju respiratorni simptomi različitog stupnja težine, od blage bolesti gornjih dišnih putova do teške intersticijske upale pluća i multiorganskog zatajenja koje dovodi do smrti. Težina bolesti

disproporcionalno je veća u starijih ljudi i pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti poput kronične opstruktivne plućne bolesti, šećerne bolesti, neregulirane hipertenzije itd. Kod pacijenata s navedenim komorbiditetima često je potrebno intenzivno skrb radi sprječavanja deterioracije i nastanka akutnog respiratornog distress sindroma (prema engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS). Smatra se kako je u COVID-19 ARDS atipičnog oblika odnosno nastala hipoksija nije posljedica samo alveolarne disfunkcije već i drugih mehanizama. U kontekstu anemije snižena koncentracija hemoglobina dodatno pogoršava prijenos kisika tkivima i može biti jedan od okidača pogoršanja tijekom bolesti. Kao što je već opisano, povećanje koncentracije feritina odraz je sekvestracije serumskog željeza i time usporene sinteze novog hemoglobina (1). Upalni mehanizam anemije posebno se odražava na već sideropenične pacijente u kojih se smanjena oksiformnost krvi dodatno pogoršava tijekom upale (a samim time i njenog liječenja). Međusoban utjecaj anemije i COVID-19 bolesti na ishode liječenja istraživani su od samih početaka pandemije. Tako je već među prvim oboljelima u Singapuru opisano sniženje koncentracije hemoglobina u 67 pacijenata liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (18). Prve studije iz pojedinih centara u Kini upućivale su na anemiju kao neovisni rizični faktor težine simptoma COVID-19 te su autori studija apelirali na zdravstvene djelatnike da posvete više pažnje nalazima koncentracije hemoglobina prilikom prijema u bolnicu (19). Ista povezanost opisana je i puno većem uzorku pacijenata iz različitih centara (u SAD-u, Indiji i Iranu) (20,21). Osim navedenih istraživanja postojali su radovi koji nisu nalazili asocijaciju. Primjerice, među oboljelima u Wuhanu (N = 50) nije postojala statistički značajna razlika koncentracije hemoglobina među preživjelim i preminulima liječenima u JIL-u (22). Osim ove studije još jedna veća studija (N = 312) nije pronašla asocijaciju između koncentracije hemoglobina i preživljenja (23). Wang i suradnici objavili su 2022. godine kvantitativnu meta-analizu s uključene 23 studije odnosno 573,928 COVID-19 pacijenata (24). Autori su primijetili da postoji značajna povezanost između anemije i većeg rizika smrtnosti od COVID-19 (grupirani težinski efekt = 1.47, 95% CI [1,30–1,67]). Sličan efekt nađen je kada se uzmu u obzir studije veće od 1000 pacijenata, dob, spol,

kontinent. Dakle, nalaz asocijacije je poprilično robustan iako treba uzet u obzir ograničenja studije (heterogenost populacije, većina retrospektivnih radova, nekonzistentno korištenje koncentracije hemoglobina kao *cut-offa* za dijagnozu anemije).

Osim za slučajeve najčešćih uzroka anemije (sideropenija i kronična upalna zbiljanja) istraživana je povezanost i utjecaj rjeđih uzroka s ishodima COVID-19 bolesti. Sustavni pregled literature radova o hemoglobinopatiji u COVID-19 bolesti našlo je povećanu incidenciju COVID-19 (u beta talasemiji, talasemiji povezanoj s transfuzijom i ponajviše anemiji srpastih stanica) dok je mortalitet bio tek nešto malo povećan. Također, SARS-Cov-2 virus može dovesti do aktivacije komplementa i nastanka hemolitičke anemije. Opaženo je da su hemolitičke egzacerbacije koje su se dogodile tijekom infekcije COVID-19 bile teže, zahtijevale su veću terapijsku intervenciju i imale su više komplikacija, uključujući smrtno ishode, u usporedbi s onima koje su se razvile nakon cjepiva protiv SARS-CoV-2 (25).

Prevalencija anemije u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika prema jednoj studiji bila je 44,3% po prijemu, ali čak 87,8% nakon 2 tjedna (26). Izrazitiji pad razine hemoglobina primijećen je kod osoba s teškom bolešću, a novonastala anemija bila je povezana s većim rizikom za prijem na intenzivnu njegu. Razine transferina smanjile su se u prvom tjednu hospitalizacije kod svih pacijenata, međutim kontinuirani pad primijećen je kod ispitanika koji su umrli. Razine hemoglobina, feritina i transferina normalizirale su se u medijanu od 122 dana nakon otpusta iz bolnice. Također, postoji razlika između laboratorijskih parametara umjerenih i teških bolesnika. U usporedbi s umjerenim slučajevima, teški slučajevi COVID-19 imali su niži hemoglobin, broj crvenih krvnih stanica, viši feritin i RDW (27). Značajna razlika u srednjim razinama feritina (ali ne hemoglobina) pronađena je između preživjelih i umrlih (27).

Hipoteza:

Hospitalizirani COVID-19 bolesnici s anemijom imaju veću smrtnost nezavisno od težine COVID-19 i opterećenja komorbiditetima.

Opći cilj:

Analizirati učestalost anemije, njene prediktore i prognostičko značajne u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.

Specifični ciljevi:

- Analizirati učestalost anemije među hospitalno liječenim COVID-19 bolesnicima
- Analizirati povezanost anemije s demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima prilikom prijema u bolnicu
- Analizirati povezanost anemije s nepovoljnim kliničkim ishodima u COVID-19 bolesnika u uni i multivarijantnoj analizi s ostalim prediktorima povećanog mortaliteta

Materijali i metode:

Retrospektivno smo analizirali podatke Registra hospitalno liječenih COVID-19 bolesnika u Respiracijskom centru KB Dubrava. Registar je prijavljen na ClinicalTrials.gov, identifikacijski broj: NCT05151094. Uspostavljen je analizom papirnatih i elektroničke dokumentacije svih uzastopno hospitaliziranih bolesnika u periodu od ožujka 2020. do lipnja 2021. godine. Svi bolesnici su imali potvrđeni COVID-19 PCR ili antigenskim testom uz prisustvo simptoma bolesti. U ovu studiju uključeni su svi bolesnici dostupnim laboratorijskim nalazom hemoglobina prilikom hospitalizacije. Analizirane su samo prve hospitalizacije. Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava pod brojem 2021/2503-04.

Težina COVID-19 klasificirana je prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije. Bolesnici su liječeni prema smjernicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, a većina bolesnika primala je suplementaciju kisikom u različitim modalitetima davanja, kortikosteroide i LMWH. Težina simptoma bolesnika klasificirana je prema MEWS skoru. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionalni status korišten je za procjenu funkcionalnog statusa bolesnika pri prijemu. Komorbiditeti su analizirani kao pojedinačni entiteti i sumarno kao opterećenje komorbiditetima mjereno Charlson Comorbidity indeksom. Venske tromboembolije (plućna embolija i duboka venska tromboza) morale su biti potvrđene objektivnim slikovnim metodama. Arterijske tromboze (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, periferna arterijska tromboza i mezenterijalna tromboza) morale su biti dokazane objektivnim slikovnim ili laboratorijskim parametrima. Bakterijska sepsa je morala biti potvrđena pozitivnom hemokulturom.

Anemija je definirana kao Hgb <130 g/L u muškaraca i <120 g/L u žena prema WHO kriterijima (28). Bolesnici s MCV u rasponu 80-99 fL su smatrani normocitnima, dok je makrocitoza definirana kao MCV ≥100 fL, a mikrocitoza kao MCV <80 fL.

Statističke metode

Shapiro-Wilkov test korišten je za testiranje normalnosti distribucije numeričkih varijabli. Numeričke varijable bile su ne-normalno distribuirane te su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IKR), a za njihovu usporedbu između bolesnika s i bez anemije korišten je Mann Whitney U test. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencija i postotak, a uspoređene su između bolesnika s i bez anemije X^2 (hi kvadrat) ili Fisherovim testom. Analiza preživljenja bazirana je na Kaplan-Meier metodi. Za usporedbu krivulja preživljenja tijekom hospitalizacije korišten je log-rank test, preživljenje je u Kaplan-Meier baziranim analizama analizirano od prijema u bolnicu do smrti ili 114 dana koliko je bio liječen najdulje hospitalizirani bolesnik. Multivarijatna analiza preživljenja rađena je koristeći Coxovu regresiju. Za sve analize korišten je statistički program MedCalc, verzija 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2021).

Rezultati:

Opće karakteristike bolesnika, težina COVID-19 pri prijemu i ishodi

Analizirano je ukupno 5872 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Medijan dobi bio je 72 godine, IKR (62-81). Bilo je ukupno 3297 (56.1%) muškaraca. Medijan Charlson comorbidity indeksa bio je 4 boda, IKR (3-6).

Težina COVID-19 simptoma prilikom prijema bila je blaga u 528 (9%), umjerena u 281 (4.8%), teška u 4166 (70.9%) i kritična u 897 (15.3%). Ukupno 5297 (90.2%) bolesnika imalo je radiološki potvrđenu pneumoniju dok je bilateralna pneumonija bila prisutna u 4208 (71.7%) bolesnika. Prilikom prijema u bolnicu medijan ECOG funkcionalnog statusa bolesnika bio je 3 boda, IKR (1-4).

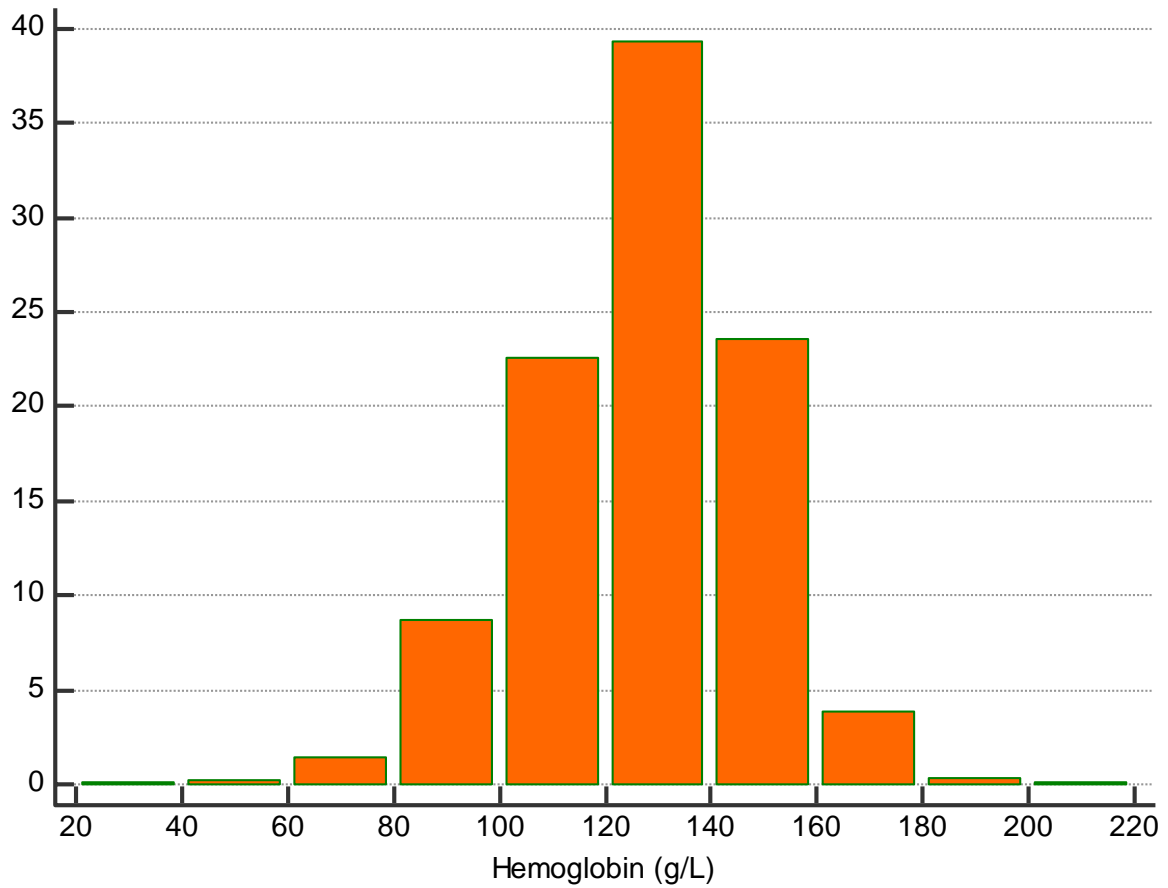
Tijekom hospitalizacije 1032 (17.6%) bolesnika zahtijevalo je liječenje mehaničkom ventilacijom. Ukupno 362 (6.2%) bolesnika doživjelo je venski tromboembolijski incident, 325 (5.5%) arterijsku trombozu, 184 (3.1%) veliko krvarenje, a 609 (10.4%) bakterijsku sepsu. Preminulo je ukupno 1987 (33.8%), a otpušteno je 3885 (66.2%) bolesnika.

Učestalost anemije i profil anemije u COVID-19 bolesnika

Medijan vrijednosti hemoglobina prilikom prijema u bolnicu bio je 128 g/L, IKR (114-141). Distribucija vrijednosti hemoglobina prikazana je na Slici 2. Medijan vrijednosti MCV-a 88.6 fL, IKR (85.3-91.9), MCHC-a 333 g/L, IKR (325-340), a RDW-a 14%, IKR (13.3-15.1).

Ukupno 2467 (42%) bolesnika imalo je anemiju prilikom hospitalizacije u bolnicu. Ukupno 1340 (22.8%) imalo je hemoglobin između 110 g/L i normalnih vrijednosti, 521 (8.9%) 100-109 g/L, 508 (8.7%) 80-99 g/L i 98 (1.7%) <80 g/L prilikom dolaska u bolnicu.

U bolesnika s anemijom, ona je bila mikrocitna u 258 (10.5%), normocitna u 2100 (85.2%) i makrocitna u 106 (4.3%) pacijenata.



Slika 2. Distribucija koncentracije hemoglobina prilikom prijema u bolnicu kod COVID-19 bolesnika

Povezanost demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara s anemijom prilikom prijema u bolnicu

Povezanost anemije s demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima prikazana je u Tablicama 1. do 5. Anemija prilikom prijema bila je statistički značajno povezana sa starijom životnom dobi, s kraćim trajanjem simptoma COVID-19 prilikom prijema u bolnicu, s većom vjerojatnosti upućivanja bolesnika iz druge ustanove, a ne dolaskom od vlastite kuće, s indikacijom za prijem u bolnicu koja nije bila primarno COVID-19 pneumonija već češće akutno internističko ili akutno kirurško zbivanje.

Prisustvo anemije kod prijema također je bilo statistički značajno povezano s većim kumulativnim opterećenjem komorbiditetima mjereno Charlson comorbidity indexom te velikim brojem pojedinačnih komorbiditeta (dijabetes melitus, hiperlipoproteinemija, kronična bubrežna bolest, kronično srčano popuštanje, koronarna bolest, fibrilacija atriya, periferna arterijska bolest, GERB / ulkusna bolest, kronična bolest jetre, ciroza jetre, anamneza CVI, anamneza infarkta miokarda, epilepsija, demencija, shizofrenija, aktivna maligna bolest, hematološka maligna bolest, bolest štitnjače, kronična hemodijaliza, transplantirani organ) dok je debljina bila statistički značajno rjeđe zastupljena u bolesnika s anemijom.

Anemija je također bila statistički značajno povezana s nižim brojem leukocita, nižim apsolutnim brojem neutrofila i limfocita, većim brojem trombocita, nižim MCV-om i većim RDW-om, većim CRP-om i većim D-dimerima, nižim LDH, nižim feritinom, nižim ukupnim bilirubinom, nižim AST, nižim ALT, nižim GGT i nižim albuminima, te višim ALP.

Anemija je također bila povezana s manje teškom prezentacijom COVID-19 prilikom prijema, manje izraženim simptomima COVID-19, manjom učestalosti pneumonije i bilateralne pneumonije, ali lošijim ECOG funkcionalnim statusom.

Tablica 1: Povezanosti općih demografskih parametara i razloga prijema s anemijom

	Bez anemije (N=3405)	Anemija (N=2467)	P vrijednost
Dob (godine)	71 IKR (61-81)	74 IKR (4-82)	P<0.001 *
Spol			
Muški	1914 (56.2%)	1383 (56.1%)	P=0.908
Ženski	1491 (32.8%)	1084 (43.9%)	
Dužina trajanja simptoma COVID-19	7 IKR (3-10)	4 IKR (1-9)	P<0.001 *
Mjesto dolaska			
Od kuće	1951 (57.3%)	933 (37.8%)	P<0.001 *
Iz doma	326 (9.6%)	242 (9.8%)	
Iz druge bolnice	1128 (33.1%)	1292 (52.4%)	
Razlog prijema			
Socijalni i drugi razlozi	51 (1.5%) 2658 (78.1%)	55 (2.2%) 1608 (65.2%)	P<0.001 *
COVID-19	73 (2.1%)	59 (2.4%)	
pneumonija	285 (8.4%)	373 (15.1%)	
Temperatura bez pn.	142 (4.2%)	77 (3.1%)	
Internističko zbivanje	196 (5.8%)	295 (12%)	
Neurološko zbivanje			
Kirurško zbivanje			

*statistički značajno na razini P<0.05

Tablica 2: Povezanosti kroničnih komorbiditeta bolesnika s anemijom

	Bez anemije (N=3405)	Anemija (N=2467)	P vrijednost
Charlson comorbidity index	4 IKR (2-5)	5 IKR (3-7)	P<0.001 *
Arterijska hipertenzija	2307 (67.8%)	1706 (69.2%)	P=0.255
Dijabetes melitus	922 (27.1%)	817 (33.1%)	P<0.001 *
Hiperlipoproteinemija	716 (21%)	610 (24.7%)	P<0.001 *
Debljina (BMI>30 kg/m ²)	1089 (32%)	635 (25.7%)	P<0.001 *
Kronična bubrežna bolest	225 (6.6%)	434 (17.6%)	P<0.001 *
Kronično srčano popuštanje	383 (11.2%)	428 (17.3%)	P<0.001 *
Koronarna bolest	392 (11.5%)	394 (16%)	P<0.001 *
Fibrilacija atrijska	534 (15.7%)	460 (18.6%)	P=0.003 *
Periferna arterijska bolest	143 (4.2%)	192 (7.8%)	P<0.001 *
GERB / Ulkusna bolest	320 (9.4%)	376 (15.2%)	P<0.001 *
Kronična bolest jetre	56 (1.6%)	94 (3.8%)	P<0.001 *
Ciroza jetre	15 (0.4%)	57 (2.3%)	P<0.001 *
Anamneza CVI	300 (8.8%)	274 (11.1%)	P=0.004 *

Anamneza infarkta miokarda	245 (7.2%)	246 (10%)	P<0.001 *
Epilepsija	59 (1.7%)	86 (3.5%)	P<0.001 *
Mentalna retardacija	26 (0.8%)	28 (1.1%)	P=0.141
Demencija	546 (16%)	496 (20.1%)	P<0.001 *
Shizofrenija	36 (1.1%)	42 (1.7%)	P=0.033 *
Aktivna maligna boleat	131 (3.8%)	428 (17.3%)	P<0.001 *
Hematološki malignom	36 (1.1%)	118 (4.8%)	P<0.001 *
Boleat štitnjače	274 (8%)	242 (9.8%)	P=0.018 *
Autoimuna/reumatska boleat	124 (3.6%)	99 (4%)	P=0.462
KOPB	209 (6.1%)	183 (7.4%)	P=0.052
Astma	103 (3%)	63 (2.6%)	P=0.282
Kronična hemodijaliza	8 (0.2%)	84 (3.4%)	P<0.001 *
Transplantirani organ	27 (0.8%)	43 (1.7%)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini P<0.05

Tablica 3: Povezanost laboratorijskih parametara s anemijom

	Bez anemije (N=3405)	Anemija (N=2467)	P vrijednost
Leukociti	8 IKR (5.9-11.2)	7.8 IKR (5.4-11.2)	P=0.004 *
Hemoglobin	139 IKR (132-147)	111 IKR (100-119)	P<0.001 *
MCV	88.7 IKR (85.8-91.8)	88.4 IKR (84.6-92)	P<0.001 *
RDW	13.6 IKR (13.1-14.3)	14.8 IKR (13.8-16.3)	P<0.001 *
Trombociti	218 IKR (167-285)	226 IKR (160-318)	P=0.021 *
Aps. broj neutrofila	6.4 IKR (4.4-9.3)	6.2 IKR (4.1-9.5)	P=0.043 *
Aps. broj limfocita	0.82 IKR (0.59-1.2)	0.8 IKR (0.5-1.19)	P<0.001 *
CRP	83.8 IKR (36-142)	92.8 IKR (43-155)	P<0.001 *
LDH	377 IKR (277-507)	333 IKR (241-461)	P<0.001 *
Feritin	835 IKR (449-1513)	689 IKR (346-1344)	P<0.001 *
D-dimeri	1.09 IKR (0.62-2.4)	1.79 IKR (0.9-4.2)	P<0.001 *
Total bilirubin	11.7 IKR (9.1-15.7)	10.7 IKR (8.1-15.5)	P<0.001 *
AST	45 IKR (31-68)	39.5 IKR (26-64)	P<0.001 *
ALT	36 IKR (23-59)	29 IKR (17-50)	P<0.001 *
GGT	45 IKR (27-82)	42 IKR (23-87)	P=0.004 *
ALP	67 IKR (54-88)	76 IKR (57-106)	P<0.001 *
Albumin	33 IKR (30-36)	30 IKR (27-33)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini P<0.05

Tablica 4: Povezanost težine simptoma COVID-19 pri prijemu s anemijom

	Bez anemije (N=3405)	Anemija (N=2467)	P vrijednost
WHO težina COVID-19			P<0.001 *
Blaga	252 (7.4%)	276 (11.2%)	
Umjerena	147 (4.3%)	134 (5.4%)	
Teška	2480 (72.8%)	1686 (68.3%)	
Kritična	526 (15.4%)	371 (15%)	
MEWS skor	3 IKR (1-4)	2 IKR (1-4)	P<0.001 *
ECOG funkcionalni status	2 IKR (1-3)	3 IKR (2-4)	P<0.001 *
Pneumonija	3134 (92%)	2163 (87.7%)	P<0.001 *
Bilateralna pneumonija	2544 (74.7%)	1664 (67.5%)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini P<0.05

Povezanost anemije s nepovoljnim kliničkim ishodima tijekom COVID-19 hospitalizacije

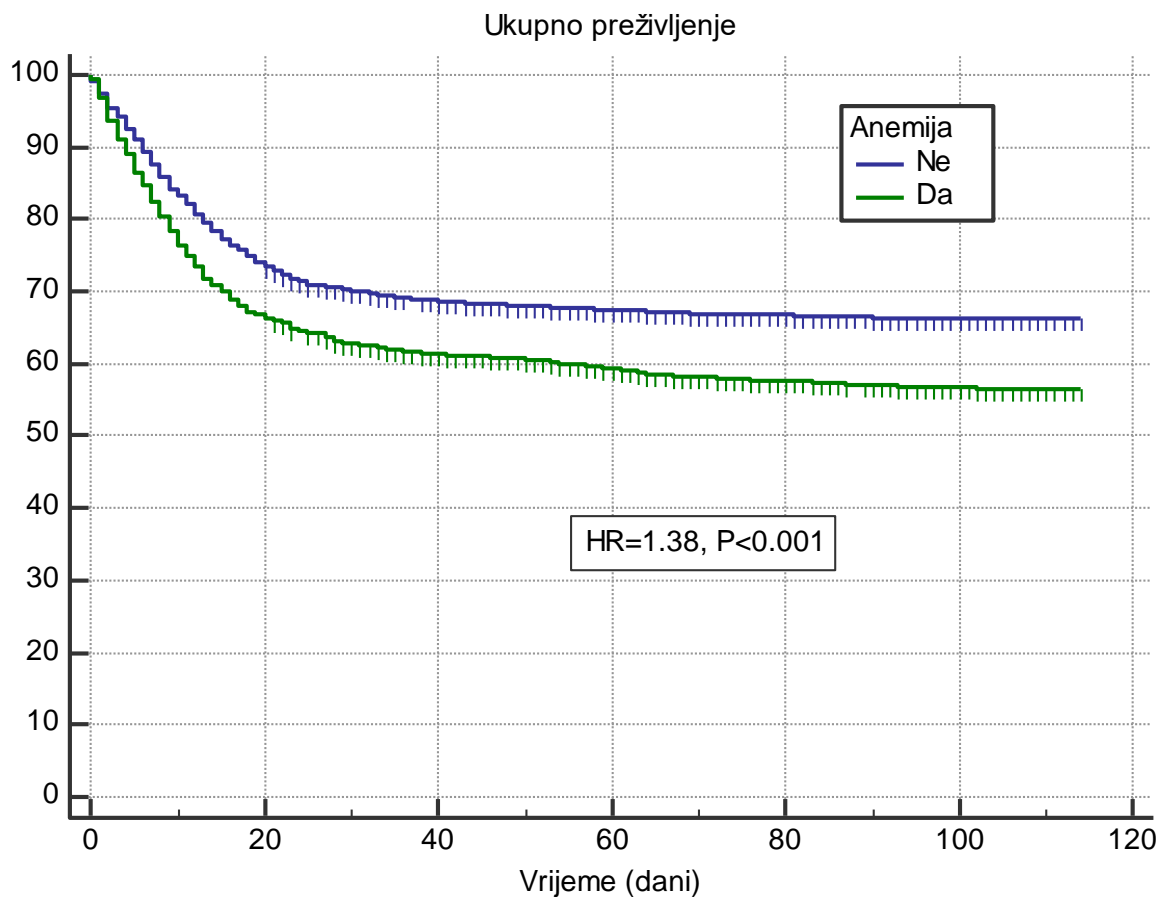
Prisutnost anemije je bila povećana s većom vjerojatnosti pojave venske tromboembolije, velikog krvarenja i smrti tijekom hospitalizacije ($P < 0.05$) za sve usporedbe, dok nije bilo značajne povezanosti s arterijskim trombotskim incidentima, bakterijskom sepsom i potrebom liječenja mehaničkom ventilacijom.

Tablica 5: Povezanost anemije i kliničkih ishoda tijekom hospitalizacije

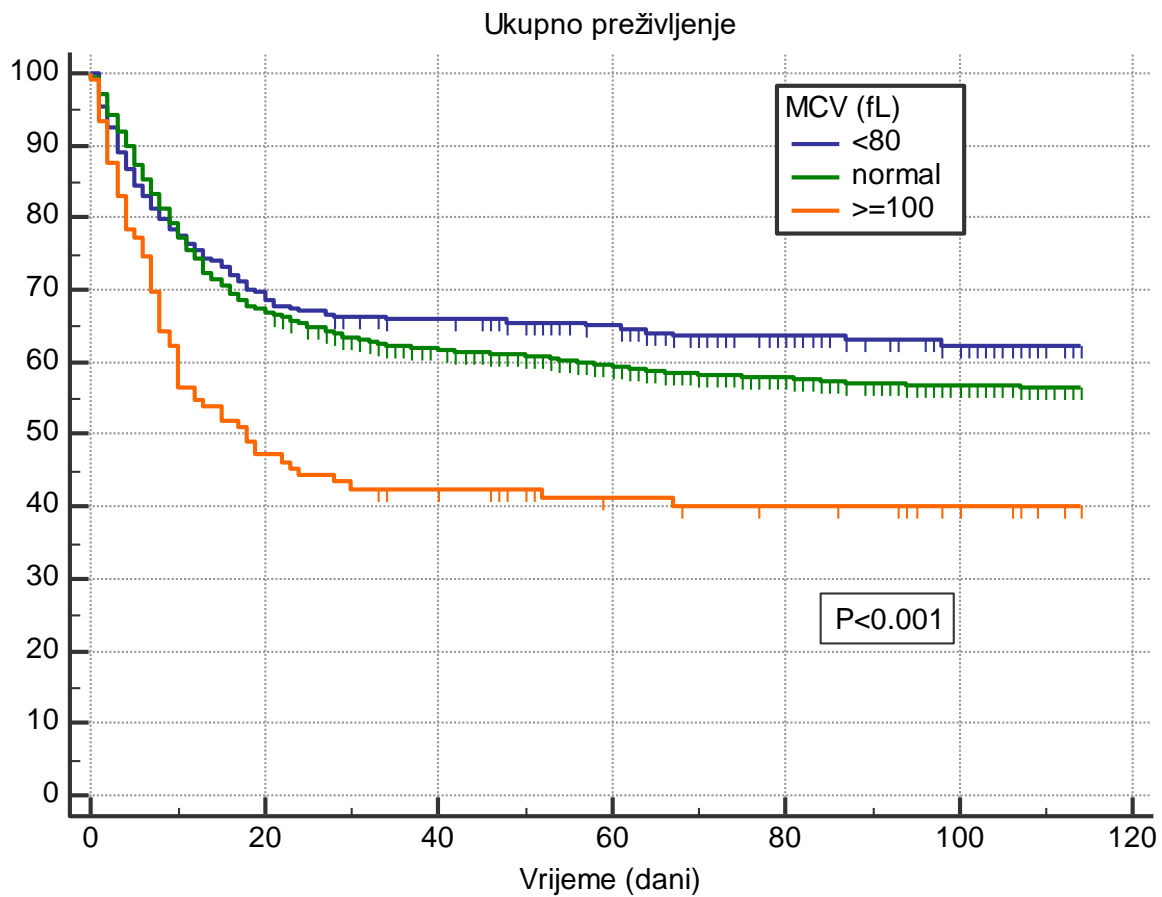
	Bez anemije (N=3405)	Anemija (N=2467)	P vrijednost
Arterijska tromboza	191 (5.6%)	134 (5.4%)	P=0.768
Duboka venska tromboza	187 (5.5%)	175 (7.1%)	P=0.011 *
Akutno veliko krvarenje	67 (2%)	117 (4.7%)	P<0.001 *
Bakterijska sepsa tijekom boravka	334 (9.8%)	275 (11.2%)	P=0.095
Mehanička ventilacija	578 (17%)	454 (18.4%)	P=0.155
Smrt tijekom hospitalizacije	1054 (30.7%)	942 (28.2%)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini $P < 0.05$

Krivulje preživljenja ovisno o prisutnosti anemije u hospitaliziranih bolesnika prikazane su na Slici 2, a krivulje preživljenja ovisno o MCV-u u anemičnim bolesnika prikazane su na Slici 3. Bolesnici s anemijom imali su lošije preživljenje u odnosu na one bez anemije (HR=1.38, P<0.001). Također, bolesnici s makrocitnom anemijom imali su lošije preživljenje u odnosu na one s normocitnom i mikrocitnom anemijom (P<0.001).



Slika 3. Ukupno preživljenje od prijema u bolnicu ovisno o prisustvu anemije.



Slika 4. Ukupno preživljenje od prijema u bolnicu u anemičnim bolesnika ovisno o MCV-u.

Multivarijatna analiza preživljenja

U multivarijatnom Cox regresijskom modelu prikazanom u Tablici 6 prilagođenom za dob, spol, težinu COVID-19 prilikom prijema u bolnicu i kumulativno opterećenje komorbiditetima mjereno kroz Charlson comorbidity indexs, anemija i makrociroza su nezavisno od ostalih parametara bila povezana s povećanim mortalitetom u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika.

Tablica 6: Cox regresijski model analize preživljenja nakon prijema u bolnicu

Varijabla	HR i 95% CI	P vrijednost
Anemija	1.15 (1.05-1.25)	0.001 *
MCV >100 fL	1.71 (1.41-2.07)	<0.001 *
Dob	1.04 (1.03-1.05)	<0.001 *
Muški spol	1.26 (1.16-1.38)	<0.001 *
Teški ili kritični oblik COVID-19	6.51 (5.05-8.4)	<0.001 *
Charlson comorbidity index	1.12 (1.1-1.14)	<0.001 *

*statistički značajno na razini $P < 0.05$

Rasprava:

Ova velika retrospektivna analiza Registra liječenih bolesnika s COVID-19 Kliničke bolnice Dubrava pokazala je kako je anemija česta za vrijeme hospitalizacije zbog COVID-19 te ima loše prognostičko značenje.

Anemija je bila prisutna u 42% bolesnika prilikom prijema u bolnicu, ali je ona bila uglavnom blagog stupnja. Anemija je uglavnom bila normocitna, a tek manji dio bolesnika imao je makro ili mikrocitozu uz anemiju. Od posebnog je interesa makrocitoza kao nezavisni negativni prognostički čimbenik uz anemiju.

Anemije je bila povezana s većim opterećenjem komorbiditetima, a s manje teškom prezentacijom COVID-19 prilikom prijema u bolnicu. Bolesnici koji su imali anemiju su ranije u tijeku bolesti bili hospitalizirani i imali su lošiji funkcionalni status od onih bez anemije što ukazuje kako su oni bili lošijeg općeg stanja vjerojatno i prije samog COVID-19.

Unatoč povezanosti sa manje teškom kliničkom slikom COVID-19 prilikom prijema, bolesnici s anemijom imali su više vrijednosti CRP-a i drugih upalnih parametara što ukazuje na izraženiju upalu. U skladu s tim je i klinički tijek bolesnika s anemijom koji su unatoč manje često prisutnom teškom obliku bolesti prilikom dolaska imali jednaku potrebu za mehaničkom ventilacijom što sugerira kako su bili skloni respiratornom pogoršanju i progresiji samog COVID-19. Iako se većina laboratorijskih parametara statistički značajno razlikuje među hospitaliziranima sa ili bez anemije teško je interpretirati kliničko značenje te razlike. Za napomenuti je kako obje grupe bolesnika, s i bez anemije, imaju izrazito povišene razine feritina u smislu snažnog utjecaja COVID-19 bolesti na kočenje metabolizma željeza. Međutim bolesnici s anemijom imali su nešto niže vrijednosti

feritina što sugerira kako snaga upalnog kočenja nije jedini i dominantni mehanizam koji je uzrokovao anemiju.

U kontekstu komplikacija liječenja među pacijentima s anemijom gotovo ih je dvostruko više imalo komplikaciju velikog krvarenja. Iako postoje nekoliko starijih publikacija koje bi mogle upućivati na veću sklonost produženom krvarenju u teškoj anemiji (29) najvjerojatnije objašnjenje da se radi o reverznoj uzročnoj povezanosti odnosno pacijenti koji su imali više epizode krvarenja tijekom hospitalizacije imali su ih i prije i možda su one i jedan od uzroka anemije. Ilustrativni primjer je prisustvo gastrointestinalnog ulkusa iz kojeg pacijent krvari i razvije anemiju te u slučaju da bude hospitaliziran za COVID-a primi terapiju kortikosteroidima te opet dobije krvarenje. Povećana sklonost pojavi dubokih venskih tromboza vjerojatno je posljedica lošijeg funkcionalnog statusa i veće imobilnosti bolesnika s anemijom.

Usporedba pacijenata s anemijom ili bez ukazuje na to da je većina zabilježenih komorbiditeta češće u pacijenata s anemijom. Za neke komorbiditete postoji poznata uzročna poveznica s prisustvom anemije, primjerice, kronična bubrežna bolest u svom završnom stadiju dovodi do anemije uzrokovane smanjenim lučenjem eritropoetina i većim razaranjem eritrocita. Navedeni razlozi mogli bi objasniti češću koincidenciju anemije s KBB-om. Također anemija je bila značajno češća u pacijenata s solidnim i hematološkim malignomima i pacijenata s transplantiranim organom, stanjima koja poznato dovode do anemije uslijed smanjene proizvodnje i potencijalno povećanog gubitka krvi. Zanimljivo je da anemija nije bila značajno češća u pacijenata s reumatskom bolesti jer je poznato da je koincidencija anemije i autoimunih bolesti čak do 71% (7). Za ovakav nalaz nema jasnog objašnjenja budući da nemamo jasnih podataka o kojoj se reumatološkoj bolesti radi.

Anemija iako u većina bolesnika blagog stupnja, ima značajna prognostička svojstva i može predvidjeti povećan mortalitet hospitaliziranih COVID-19 bolesnika nezavisno od dobi, spola,

komorbiditeta i težine COVID-19 prilikom prijema. Ovo se pokazalo u skladu s dosadašnjom literaturom koja su koristila multivarijatnu analizu važnih čimbenika preživljenja.

U kontekstu hospitalizacije i smrtnosti od COVID-19 bilo bi zanimljivo analizirati podatke o cijepljenju te odnosu broja doza i prisustva anemije. Naime, pretpostavka je da bi pacijenti sa sideropenijom imali slabiji imunološki odgovor na cjepivo (što je opisano u literaturi (30)) te bi to mogao biti jedan od mehanizama zašto bi anemični bolesnici imali lošije ishode unatoč tome da su cijepljeni.

Ograničenja istraživanja su retrospektivni dizajn studije i iskustvo jednog centra. Također ne možemo s obzirom na dizajn studije zaključivati o uzročno posljedičnoj povezanosti anemije s ispitivanim parametrima. Također nismo bili u mogućnosti definirati uzroke makrocitoze koja se pokazala kao važan dodatni prognostički čimbenik. S druge strane naša iskustva su reprezentativna za iskustvo tercijarnog centra i obuhvaća velik broj bolesnika s teškim i kritičnim oblikom COVID-19 te predstavlja jedinstveni uvid u kliničko i prognostičko značenje anemije u COVID-19 bolesnika.

Zaključci

Iz prezentiranih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci s obzirom na prethodno definirane opće i specifične ciljeve:

- Anemija je česta u hospitaliziranih COVID-19 pacijenata
- Pacijenti s anemijom značajno su više opterećeni komorbiditetima od ne-anemičnih bolesnika

- Anemija je bila povezana s manjom težinom COVID-19 pri prijemu u bolnicu, vjerojatno zbog lošijeg funkcionalnog statusa bolesnika koji su ranije u tijeku bolesti zahtijevali hospitalizaciju
- Prisustvo anemije bilo je značajno povezano s većom učestalošću duboke venske tromboze i velikog krvarenja dok nije postojala razlika u arterijskim trombotskim događajima.
- Anemija je značajan negativan prediktivni čimbenik preživljenja tokom liječenja COVID-19, nezavisan od prisustva makrocitoze, dobi, spola, kumulativnog opterećenja komorbiditetima i težine COVID-19 pri prijemu.

Zahvale

Zahvaljujem se svojem mentoru, dr.sc Marku Lucijaniću na ukazanom povjerenju, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Isto tako se zahvaljujem obitelji i prijateljima koji su me podupirali u radu i trudu tokom cijelog školovanja

Reference

1. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15–31.
2. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2021 Dec;14(1):185.
3. Le CHH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). Collins JF, editor. *PLOS ONE.* 2016 Nov 15;11(11):e0166635.
4. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:123–32.
5. Kaushansky K, editor. *Williams hematology.* Ninth edition. New York: McGraw-Hill; 2016. 1 p.
6. Damjanov I, Seiwerth S, Jukic S, Nola M. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):1011–23.
8. Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J Nutr.* 2001 Feb 1;131(2):616S-635S.
9. Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM, Frost JN, Mwasi E, Paganini D, et al. Iron Deficiency Anemia at Time of Vaccination Predicts Decreased Vaccine Response and Iron Supplementation at Time of Vaccination Increases Humoral Vaccine Response: A Birth Cohort Study and a Randomized Trial Follow-Up Study in Kenyan Infants. *Front Immunol.* 2020;11:1313.
10. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *Am Fam Physician.* 2016 Feb 15;93(4):270–8.
11. Levy A, Fraser D, Rosen SD, Dagan R, Deckelbaum RJ, Coles C, et al. Anemia as a risk factor for infectious diseases in infants and toddlers: results from a prospective study. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(3):277–84.
12. Hussain SQ, Ashraf M, Wani JG, Ahmed J. Low Hemoglobin Level a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections (ALRTI) in Children. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014 Apr;8(4):PC01-03.
13. Garcia Gutierrez S, Quintana JM, Baricot M, Bilbao A, Capelastegui A, Cilla Eguiluz CG, et al. Predictive factors of severe multilobar pneumonia and shock in patients with influenza. *Emerg Med J EMJ.* 2014 Apr;31(4):301–7.

14. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
15. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841–6.
16. Liu Z, Sun R, Li J, Cheng W, Li L. Relations of Anemia With the All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in General Population: A Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. 2019 Sep;358(3):191–9.
17. Rawal G, Kumar R, Yadav S, Singh A. Anemia in Intensive Care: A Review of Current Concepts. *J Crit Care Med*. 2016 Aug 10;2(3):109–14.
18. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):E131–4.
19. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021;93(3):1478–88.
20. Jha M, Tak ML, Gupta R, Sharma P, Rajpurohit V, Mathur P, et al. Relationship of anemia with COVID-19 deaths: A retrospective cross-sectional study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022;38(Suppl 1):S115.
21. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, et al. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med*. 2021 Oct 1;48:140–7.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475–81.
23. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):639–45.
24. Wang Y, Nan L, Hu M, Zhang R, Hao Y, Wang Y, et al. Significant association between anemia and higher risk for COVID-19 mortality: A meta-analysis of adjusted effect estimates. *Am J Emerg Med*. 2022 Aug;58:281–5.
25. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2021;12:791429.
26. Lanser L, Burkert FR, Bellmann-Weiler R, Schroll A, Wildner S, Fritsche G, et al. Dynamics in Anemia Development and Dysregulation of Iron Homeostasis in Hospitalized Patients with COVID-19. *Metabolites*. 2021 Sep 25;11(10):653.

27. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):763–73.
28. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37.
29. Soltani G, Fernandez F, Pris J, Boneu B. [Prolonged bleeding time in severe anemia]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1986 Apr 19;15(16):745–7.
30. Drakesmith H, Pasricha SR, Cabantchik I, Hershko C, Weiss G, Girelli D, et al. Vaccine efficacy and iron deficiency: an intertwined pair? *Lancet Haematol*. 2021 Sep;8(9):e666–9.

Životopis

Rođen sam 11.12. 1993. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Žuti Breg u Zagrebu, nakon koje sam upisao XII. gimnaziju, koju sam završio 2012. godine. Iste godine upisao sam Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, na kojem sam proveo godinu dana, nakon kojeg sam 2013. godine upisao Medicinski fakultet.