

Arterijski i venski trombotski incidenti u COVID-19 bolesnika tijekom različitih valova bolesti

Martinković, Julija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:122849>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Julija Martinković

**Arterijski i venski trombotski incidenti u COVID-19
bolesnika tijekom različitih valova bolesti**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom dr. sc. Marka Lucijanića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica:

ACE-2 receptor – receptor za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2 receptor*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

AT – periferna arterijska tromboza

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

CVI – cerebrovaskularni inzult

cVST – tromboza cerebralnog venskog sinusa (engl. *cerebral venous sinus thrombosis*)

DVT – duboka venska tromboza

MERS-CoV – Bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirus (engl. *Middle East respiratory syndrome–related coronavirus*)

mez AT – mezenterijalna arterijska tromboza

MI – infarkt miokarda

NET – Neutrophile Extracellular Traps

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

PE – plućna embolija

per AT – periferna arterijska tromboza

PT – protrombinsko vrijeme

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

SARS-CoV-2 – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TF – tkivni faktor

VOC – zabrinjavajuće varijante (engl. *variants of concern*)

VTE – venske tromboembolije

vWF – von Willebrandov faktor

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod	1
1.1 Epidemiologija.....	1
1.2 Patofiziologija tromboza u COVID-19.....	1
1.3 Klinička slika.....	3
1.4 Zabrinjavajuće varijante	4
2. Hipoteza	6
3. Ciljevi rada	7
4. Ispitanici i metode	8
5. Rezultati.....	10
6. Rasprava	23
7. Zaključak	26
8. Zahvale.....	27
9. Literatura	28
10. Životopis	31

SAŽETAK

Arterijski i venski trombotski incidenti u COVID-19 bolesnika tijekom različitih valova bolesti

Julija Martinković

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati učestalost venskih tromboembolija (VTE) i arterijskih tromboza (AT) u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika i potencijalne razlike tijekom pojedinih valova COVID-19.

Retrospektivno smo analizirali podatke registra hospitaliziranih COVID-19 bolesnika liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava od 3/2020 do 6/2022. VTE i AT morale su biti dokazane objektivnim radiološkim i laboratorijskim metodama i zabilježene u medicinskoj dokumentaciji. Kao VTE bilježene su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Kao AT bilježene su infarkt miokarda (MI), cerebrovaskularni infarkt (CVI), periferne arterijske tromboze (per AT) i mezenterijalne arterijske tromboze (mez AT). Valovi bolesti definirani su prema dominantnom soju virusa: prvi (alfa), drugi (beta/gama), treći (delta) i četvrti (omikron).

Analizirano je ukupno 7190 uzastopno hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Učestalost VTE statistički se značajno razlikovala između valova bolesti, kako ukupno (5.3%, 7.7%, 3.5%, 3.5%; $P < 0.001$) tako i za DVT (2.1%, 2.6%, 0.8%, 1.5%; $P = 0.020$) i PE (3.6%, 6%, 3.1%, 3%; $P < 0.001$).

Učestalost AT nije se statistički značajno razlikovala između pojedinih valova bolesti za ukupni broj događaja (5.7%, 5.2%, 4%, 4.3%; $P = 0.198$), kao ni za MI (1.7%, 1.8%, 1.6%, 1.9%; $P = 0.942$), per AT (1.1%, 1.2%, 1.6%, 1.1%; $P = 0.729$) i mez AT (0.3%, 0.4%, 0%, 0.2%; $P = 0.322$). Učestalost CVI se statistički značajno razlikovala između valova bolesti (2.7%, 1.7%, 1.6%, 1.1%; $P = 0.014$).

Najviše stope VTE detektirane su tijekom beta/gama, a najniže tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti. Stope AT nisu se razlikovale tijekom valova bolesti s izuzetkom CVI gdje su zabilježene kontinuirano silazne stope od alfa do omikron sojem dominiranih valova bolesti.

Ključne riječi: COVID-19, venske tromboembolije, arterijske tromboze

SUMMARY

Arterial and venous thrombotic events in COVID-19 patients during different waves of the disease

Julija Martinković

The aim of this study was to analyze the frequency of venous thromboembolism (VTE) and arterial thrombosis (AT) in hospitalized COVID-19 patients and potential differences during different waves of COVID-19.

We retrospectively analyzed data from the registry of hospitalized COVID-19 patients treated at Dubrava Clinical Hospital from 3/2020 to 6/2022. VTE and AT had to be confirmed by objective radiological and laboratory methods and recorded in medical documentation. Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) were recorded as VTE. Myocardial infarction (MI), cerebrovascular infarction (CVI), peripheral arterial thrombosis (per AT), and mesenteric arterial thrombosis (mes AT) were recorded as AT. Disease waves were defined according to the dominant virus strain: first (alpha), second (beta/gamma), third (delta), and fourth (omicron).

A total of 7,190 consecutive hospitalized COVID-19 patients were analyzed. The frequency of VTE significantly differed between disease waves, both overall (5.3%, 7.7%, 3.5%, 3.5%; $P<0.001$) and for DVT (2.1%, 2.6%, 0.8%, 1.5%; $P=0.020$) and PE (3.6%, 6%, 3.1%, 3%; $P<0.001$).

The frequency of AT did not significantly differ between individual disease waves for the total number of events (5.7%, 5.2%, 4%, 4.3%; $P=0.198$), nor for MI (1.7%, 1.8%, 1.6%, 1.9%; $P=0.942$), per AT (1.1%, 1.2%, 1.6%, 1.1%; $P=0.729$), and mes AT (0.3%, 0.4%, 0%, 0.2%; $P=0.322$). The frequency of CVI significantly differed between disease waves (2.7%, 1.7%, 1.6%, 1.1%; $P=0.014$).

The highest rates of VTE were detected during the beta/gamma wave, while the lowest rates were observed during the delta variant-dominated wave. AT rates did not differ during the disease waves, except for CVI, which showed continuously decreasing rates from the alpha to the omicron variant-dominated waves.

Key words: COVID-19, venous thromboembolism, arterial thrombosis

1. Uvod

1.1 Epidemiologija

Godine 2002., odnosno 2012., dva visoko patogeni koronavirusa zoonotskog podrijetla, koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV) i koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV), pojavila su se kod ljudi i uzrokovala smrtonosnu respiratornu bolest (1,2). COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana virusom iz iste porodice, SARS-CoV-2. Nakon pojave prvog slučaja COVID-19 u prosincu 2019. u Wuhanu, u Kineskoj provinciji Hubei, bolest se velikom brzinom proširila svijetom. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju 11. ožujka 2020. Od tada, SARS-CoV-2, virus odgovoran za COVID-19, proširio se u 223 zemlje, zabilježeno je više od 768 milijuna slučajeva i skoro 7 milijuna smrtnih slučajeva diljem svijeta (3,4). Od pojave cjepiva do danas primjenjeno je 13,461,344,203 doza cjepiva (4).

1.2 Patofiziologija tromboza u COVID-19

SARS-CoV-2 ulazi u tijelo kroz respiratorni sustav te se veže za ljudske stanice vezanjem svog šiljastog proteina (S-proteina) na ljudski ACE-2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) receptor. Utvrđeno je da je ekspresija ACE-2 veća u trepetljikavim stanicama nosa u usporedbi s bronhima, što ukazuje da je nos najvjerojatnije početno mjesto ulaska virusa (5). ACE-2 receptori su sveprisutni u ljudskom tijelu, a u većem su broju izraženi na intestinalnim epitelnim stanicama crijeva, endotelnim i glatkim stanicama krvnih žila, srcu, plućima, mozgu, testisima i na tubularnim epitelnim stanicama bubrega (6). SARS-CoV-2 ima veći afinitet za ACE-2 receptor od ostalih koronavirusa (5,7).

Prema Virchowljevom trijasu patofiziološki mehanizam koji dovodi do tromboze uključuje međudjelovanje ozljede i disfunkcije endotela, hiperkoagulabilnosti te abnormalnog protoka krvi tj. nefiziološke hemodinamike (8).

Vežanjem za ACE-2 receptor dolazi do njegove disfunkcije i smanjene ekspresije, te do porasta relativne količine angiotenzina 2 u odnosu na angiotenzin (1-7). Angiotenzin (1-7) ima protuupalno i antitrombotsko djelovanje potičući produkciju NO i prostaciklina što dovodi do smanjenja agregacije trombocita i vazodilatacije. Angiotenzin 2 oštećuje vaskularne endotelne stanice pojačavanjem ekspresije adhezijskih molekula, TF i PAI-1, te smanjenjem razina trombomodulina. To potiče stvaranje fibrina i povećanje razine fibrinogena u plazmi. Pri ozljedi endotela oslobađa se vWF, tkivni faktor, kolagen i drugi protrombotski čimbenici koji aktiviraju unutarnji i vanjski put koagulacije. Nadalje, lumen se suzuje zbog ozljedom inducirane vazokonstrikcije. U malim krvnim žilama i kapilarama, kao što su alveolarne kapilare, vazokonstrikcija može imati značajan utjecaj. Povećava se brzina protoka krvi i smično naprezanje, što djeluje protrombotski. Nastaje masivna kapilarna kongestija, difuzni mikrotrombi i oštećenja organa. Teški endotelitis i stvaranje multiplih tromba, pokreće citokinsku oluju, koja zatim pogoršava upalu uključujući endotelitis i zaustavlja fibrinolizu prekomjernim povećanjem razine PAI-1 u plazmi (5,8,9).

Hiperkoagulabilnost u COVID-u uzrokovana je "citokinskom olujom" tj. nekontroliranim sustavnim upalnim odgovorom. Dolazi do oslobađanja velikih količina proupalnih citokina zajedno s komponentama komplementa. Citokini potiču formaciju NET-a (*Neutrophile Extracellular Traps*) koji ometaju širenje mikroorganizama u krvi, ali i aktiviraju unutarnji i vanjski put koagulacije. Potiču daljnje lučenje citokina, pojačano stvaranje trombina te daljnju aktivaciju i agregaciju trombocita. Porast staničnih i plazmatskih komponenti dovodi do povećane viskoznosti krvi i usporenog protoka te smanjenog smičnog naprezanja (5,8,10).

Nefiziološka hemodinamika povezana s nastankom tromboza uključuje stazu, turbulentan tok krvi, te nefiziološki visoko ili nisko smično naprezanje. Staza krvi, obično shvaćena kao smanjenje linearne brzine krvi, proizlazi prvenstveno iz tri čimbenika: tjelesne aktivnosti ili nedostatka iste, promjene intrinzičnih svojstava krvi (viskoznost) i opstrukcije putanje protoka (8). COVID-19 pacijenti, posebno oni kritičnog stanja smanjene su mobilnosti ili potpuno nepokretni što zajedno s hiperviskoznosti uzrokuje usporen protok, smanjeno smično naprezanje i stazu. Ozljeda endotela uzorkuje

vazokonstrikciju i formaciju tromba koji povećavaju brzinu protoka, smično naprezanje i turbulentan tok (8,11).

1.3 Klinička slika

Klinička slika COVID-19 dijeli se na asimptomatsku i simptomatsku. Simptomatska se dalje dijeli na blagu do umjerenu, tešku i kritičnu. 80% simptomatskih bolesnika ima blagi do umjereni oblik, 15% teški, a 5% kritični oblik bolesti (1,12). Najčešći simptomi su vrućica i/ili zimica, umor, bolovi u mišićima, gubitak ili promjene osjeta okusa i mirisa te respiratorni simptomi kao što su kašalj, dispneja, nazalna kongestija i rinoreja. Rjeđi simptomi uključuju glavobolju, grlobolju, hemoptizu, anoreksiju, bol u prsima, proljev, mučninu i povraćanje (1,12,13). Komplikacije uključuju pneumoniju, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), akutnu ozljedu srca (akutni koronarni sindrom, zatajenje srca, miokarditis), bubrega, sekundarnu infekciju, trombotske i tromboembolijske incidente te šok (12). Incidencija trombotskih incidentata u COVID-19 veća je nego u drugih respiratornih infekcija (14), unatoč provođenju farmakološke tromboprolifakse (15).

Trombotske incidente dijelimo na arterijske i venske. Venski trombotski incidenti povezani s COVID-19 su plućna embolija (PE), duboka venska tromboza (DVT) i tromboza cerebralnih venskih sinusa (cVST; engl. *cerebral venous sinus thrombosis*). Incidencija VTE (venskih tromboembolija) u COVID-19 bolesnika ima veliku varijabilnost (8). U hospitaliziranih pacijenata iznosi 5%-85% (14). U plućima pacijenata s COVID-19, trombi se uočavaju i u plućnim arterijama i u alveolarnim kapilarama, od kojih potonji nisu uobičajeni u PE. Također, za COVID-19 je specifično da se uz PE ne nalazi uvijek i DVT. To upućuje na formaciju tromba in situ u alveolarnim kapilarama koje su zahvaćane endotelitisom(8,9). U plućima pacijenata s COVID-19 ARDS-om vidljiva je post-mortem difuzna mikrovaskularna tromboza što upućuje na mikroangiopatiju, te su nađeni znakovi diseminirane intravaskularne koagulopatije(16). Arterijske tromboze pojavljuju se u 2,2% do 8,8% COVID-19 pacijenata s težom kliničkom slikom. Prisutne su tromboza gornje mezenterične arterije (8%), koronarnih arterija (5% do 9%), velikih

krvnih žila (aorta, zajedničke ilijačne, zajedničke karotidne i brahiocefalične arterije; 14% do 19%), cerebralne arterije (18% do 24%) i arterije udova (24% do 39%). Stopa smrtnosti kod pacijenata s arterijskim trombozama je čak 20% zbog ozljede krajnjih organa (8).

Venske tromboze su značajno povezane s višim brojem leukocita, nižom srednjom koncentracijom hemoglobina u eritrocitima (MCHC), višim brojem trombocita, višim vrijednostima D-dimera, višim vrijednostima laktat dehidrogenaze (LDH), nižim vrijednostima albumina i nižim protrombinskim vremenom (PT) (17).

Arterijski trombotski incidenti obično javljaju ranije, a venski kasnije u tijeku bolesti (17).

1.4 Zabrinjavajuće varijante

Koronavirusi su porodica jednolančanih RNA virusa pozitivnog smisla (+ssRNA). Iako je genom SARS-CoV-2 stabilniji od SARS-CoV ili MERS-CoV, on ima relativno visoku stopu dinamičke mutacije u odnosu na druge RNA viruse (1,2). Tijekom ove pandemije opisano je nekoliko varijanti SARS-CoV-2, među kojima SZO samo pet (alfa, beta, gama, delta, omicron) smatra zabrinjavajućim varijantama (VOC; engl. *variants of concern*), s obzirom na njihov utjecaj na globalno javno zdravlje. Zabrinjavajuće varijante su one koje imaju potencijal uzrokovati povećanu prenosivost ili virulentnost, smanjiti neutralizaciju protutijelima, izbjeći otkrivanje ili smanjiti učinkovitosti terapije i cijepljenja. Zbog toga mogu rezultirati većom stopom hospitalizacije i smrti (3,18).

Alfa varijanta (B.1.1.7) prvi put je otkrivena u Ujedinjenom Kraljevstvu u prosincu 2020. godine. Pokazala je veću zaraznost i brže širenje u odnosu na originalni Wuhanski soj. Beta varijanta (B.1.351) prvo je identificirana u Južnoj Africi u prosincu 2020. godine. Ova varijanta također ima povećanu zaraznost i pokazuje mogućnost izbjegavanja djelovanja antitijela (19). Gama varijanta (P.1) prvo je primijećena u Brazilu u siječnju 2021. godine i u odnosu na varijantu izoliranu u studenom 2020. pronađeno je 17 različitih mutacija uključujući i one na spike proteinu. Rezultat je povećano vezanje na ljudski ACE-2 receptor (20). Delta (B.1.617) je prvi put detektirana u Indiji u ožujku 2021. Prenosivost Delta varijante je 40%-60% viša od Alfe, a gotovo duplo više od originalnog

Wuhanskog soja (21). Virusno opterećenje je ~1000 puta više i klinička slika je teža nego u infekcijama uzrokovanim drugim varijantama (22). Omicron varijanta (B.1.1.529) identificirana je u Južnoj Africi u studenom 2021. godine. Vrlo je prenosiva i širi se brže od bilo koje prethodne varijante, ali uzrokuje i slabije simptome. Omicron može izbjeći obranu imunološkog sustava, a cjepiva protiv COVID-19 manje su učinkovita protiv ovog soja (23).

2. Hipoteza

Hospitalizirani bolesnici oboljeli od različitih sojeva SARS-CoV-2 virusa imaju različitu učestalost venskih i arterijskih tromboza.

3. Ciljevi rada

Opći cilj

Analizirati učestalost venskih i arterijskih tromboza u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika i potencijalne razlike tijekom pojedinih valova COVID-19.

Specifični ciljevi

- Analizirati učestalost arterijskih i venskih tromboza tijekom hospitalizacije u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika
- Analizirati učestalost venskih tromboza tijekom različitih valova COVID-19 dominiranih pojedinim sojevima SARS-CoV-2
- Analizirati učestalost arterijskih tromboza tijekom različitih valova COVID-19 dominiranih pojedinim sojevima SARS-CoV-2

4. Ispitanici i metode

Ispitanici

Retrospektivno smo analizirali podatke registra hospitaliziranih COVID-19 bolesnika liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava od ožujka 2020. godine do lipnja 2022. godine.

Tijekom navedenog razdoblja Klinička bolnica Dubrava je dijelom bila prenamijenjena za potrebe liječenja bolesnika s najtežim oblicima COVID-19 i bolesnika s drugim internističkim, kirurškim i neurološkim hitnim stanjima koji su ujedno bili i COVID-19 pozitivni. Svi hospitalizirani bolesnici bili su testirani pozitivni PCR ili antigenskim testom u prisustvu kompatibilnih kliničkih simptoma. Podaci o demografskim i kliničkim karakteristikama, laboratorijskim nalazima i kliničkom tijeku hospitalizacija dobiveni su analizom pisane i elektroničke medicinske dokumentacije u sklopu projekta bolničkog registra. Bolesnici su liječeni prema suvremenim preporukama Ministarstva Zdravstva Republike Hrvatske (24). Komorbiditeti su analizirani kao pojedinačni entiteti i kao kumulativno opterećenje komorbiditetima sumirano kroz Charlson comorbidity indeks (25). Venske i arterijske tromboze morale su biti dokazane objektivnim radiološkim i laboratorijskim metodama i zabilježene u medicinskoj dokumentaciji. Kao venske tromboze bilježene su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Kao arterijske tromboze bilježene su infarkt miokarda (MI), cerebrovaskularni infarkt (CVI), periferne arterijske tromboze (per AT) i mezenterijalne arterijske tromboze (mez AT) (17) Bolesnici su podijeljeni u valove bolesti definirane prema pikovima broja bolesnika koji su zahtijevali hospitalizaciju i prema dominantnom soju virusa(26) prvi val od ožujka 2020. godine do veljače 2021. godine (dominantan alfa soj SARS-CoV-2), drugi val od ožujka 2021. godine do svibnja 2021. godine (dominantni beta/gama sojevi SARS-CoV-2), treći val od lipnja 2021. godine do siječnja 2022. godine (dominantan delta soj SARS-CoV-2) i četvrti val od veljače 2022. godine do lipnja 2022. godine (dominantan omikron soj SARS-CoV-2) .

Projekt bolničkog registra i ovo istraživanje odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava pod brojevima odobrenja: 2021/2503-04 i 2022/1512-09.

Statističke metode

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Budući da numeričke varijable nisu bile normalno distribuirane prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon, a uspoređene su između grupa koristeći Kruskal-Wallis jednosmjernu analizu varijance. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije i postoci, a uspoređene su između grupa koristeći hi kvadrat test. Analize su rađene u statističkom programu MedCalc verzija 20.114 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). P vrijednosti <0.05 smatrane su statistički značajnima.

5. Rezultati

Karakteristike ispitanika

Analizirano je ukupno 7190 COVID-19 bolesnika.

3957 bolesnika liječeno je tijekom prvog vala s dominantnim alfa sojem virusa, 2002 tijekom drugog vala s dominantnim beta i gama sojevima virusa, 769 tijekom trećeg vala s dominantnim delta sojem virusa i 462 tijekom četvrtog vala s dominantnim omikron sojem virusa. Udio ukupnog broja bolesnika prema pojedinim valovima bolesti prikazan je na Slici 1.



Slika 1: Udio bolesnika prema pojedinim valovima COVID-19.

Karakteristike bolesnika stratificirane prema valovima bolesti prikazane su u Tablici 1. Između pojedinih valova bolesti bile su prisutne statistički značajne razlike u dobi, spolu, prethodnom cijepljenju protiv SARS-CoV-2, mjestu od kuda su bolesnici upućeni, indikaciji za prijem u bolnicu, najvećem potrebnom protoku kisika prilikom prijema u bolnicu i tijekom boravka u bolnici, potrebom za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, Charlsonovom indeksu komorbiditeta, učestalosti arterijske hipertenzije, debljine, hiperlipoproteinemije, kronične bubrežne insuficijencije, srčanog popuštanja, fibrilacije atrijske, koronarne bolesti, periferne arterijske bolesti, kronične bolesti jetre, aktivne maligne bolesti, demencije, koncentraciji CRP, D-dimera i fibrinogena, broju leukocita, hemoglobinu i broju trombocita ($P < 0.05$ za sve analize). Bolesnici hospitalizirani tijekom beta/gama i delta sojem dominiranih valova bolesti imali su najvišu učestalost COVID-19 pneumonije i najveću potrebu za suplementacijom kisika, a bili su mlađi od bolesnika hospitaliziranih tijekom alfa i omikron sojevima dominiranih valova bolesti. Kumulativno opterećenje komorbiditetima bilo je najviše tijekom alfa i omikron sojevima dominiranih valova bolesti. Udio prethodno cijepljenih bolesnika postupno je rastao tijekom pojedinih valova bolesti s najvišom procijepljenosti u hospitaliziranih bolesnika tijekom omikron sojem dominiranog vala bolesti od 46%.

Tablica 1: Karakteristike bolesnika stratificirane prema valovima bolesti.

	Prvi val (dominantan alfa soj)	Drugi val (dominantni beta i gama sojevi)	Treći val (dominantan delta soj)	Četvrti val (dominantan omikron soj)	P vrijednost
Dob (godine)	74 (64-82)	70 (60-79)	70 (60-80)	76.5 (66-83)	<0.001 *
Spol					
Muški	2219 (56.1%)	1127 (56.3%)	386 (50.2%)	228 (49.4%)	0.001 *
Ženski	1738 (43.9%)	875 (43.7%)	383 (49.8%)	234 (50.6%)	
Prethodno cijepljenje protiv COVID-19	23 (4.1%)	161 (8%)	204 (26.5%)	171 (46.1%)	<0.001 *
Mjesto upućivanja					
Od kuće	1444 (36.5%)	1455 (72.7%)	566 (72.7%)	342 (74%)	<0.001 *
Iz doma	491 (12.4%)	79 (3.9%)	56 (7.3%)	70 (15.2%)	
Iz druge ustanove	2022 (51.1%)	468 (23.4%)	146 (19%)	50 (10.8%)	
Indikacija za prijem					
Socijalni razlozi	95 (2.4%)	14 (0.7%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)	<0.001 *
Pneumonija	2654 (67.2%)	1645 (82.2%)	607 (79.1%)	217 (47.1%)	
Temperatura bez pn.	131 (3.3%)	9 (0.4%)	11 (1.4%)	13 (2.8%)	
Akutno intern. zbiv.	509 (12.9%)	166 (8.3%)	98 (12.8%)	151 (32.8%)	
Akutno neur. zbiv.	179 (4.5%)	49 (2.4%)	12 (1.6%)	35 (7.6%)	
Akutno kir. zbiv.	389 (9.8%)	119 (5.9%)	37 (4.8%)	42 (9.1%)	
Najveći potrebni protok kisika kod prijema (L/min)	4 (0-10)	5 (2-12)	5 (2-16)	2 (0-8)	<0.001 *

	Prvi val (dominantan alfa soj)	Drugi val (dominantni beta i gama sojevi)	Treći val (dominantan delta soj)	Četvrti val (dominantan omikron soj)	P vrijednost
Najveći potrebni protok kisika tijekom boravka (L/min)	6 (2-16)	9 (4-75)	10 (3-85)	4 (0-15)	<0.001 *
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	902 (22.8%)	457 (22.8%)	155 (20.2%)	60 (13%)	<0.001 *
Charlsonov indeks komorbiditeta	5 (3-6)	3 (2-5)	4 (2-5)	5 (4-7)	<0.001 *
Arterijska hipertenzija	2737 (69.2%)	1312 (65.5%)	498 (65%)	319 (69.3%)	0.010 *
Diabetes mellitus	1185 (29.9%)	571 (28.5%)	198 (25.8%)	142 (30.8%)	0.100
Debljina	1051 (26.6%)	688 (34.4%)	216 (28.2%)	126 (27.3%)	<0.001 *
Hiperlipoproteinemija	936 (23.7%)	401 (20%)	162 (21.1%)	78 (16.9%)	<0.001 *
Kronična bubrežna insuficijencija	495 (12.5%)	179 (8.9%)	64 (8.4%)	60 (13%)	<0.001 *
Srčano popuštanje	644 (16.3%)	180 (9%)	104 (13.6%)	100 (21.7%)	<0.001 *
Fibrilacija atrija	715 (18.1%)	290 (14.5%)	120 (15.7%)	100 (21.7%)	<0.001 *
Koronarna bolest	605 (15.3%)	190 (9.5%)	67 (8.7%)	62 (13.4%)	<0.001 *
Periferna arterijska bolest	280 (7.1%)	59 (2.9%)	32 (4.2%)	30 (6.5%)	<0.001 *
Kronična bolest jetre	107 (2.7%)	43 (2.1%)	22 (2.9%)	25 (5.4%)	0.002 *

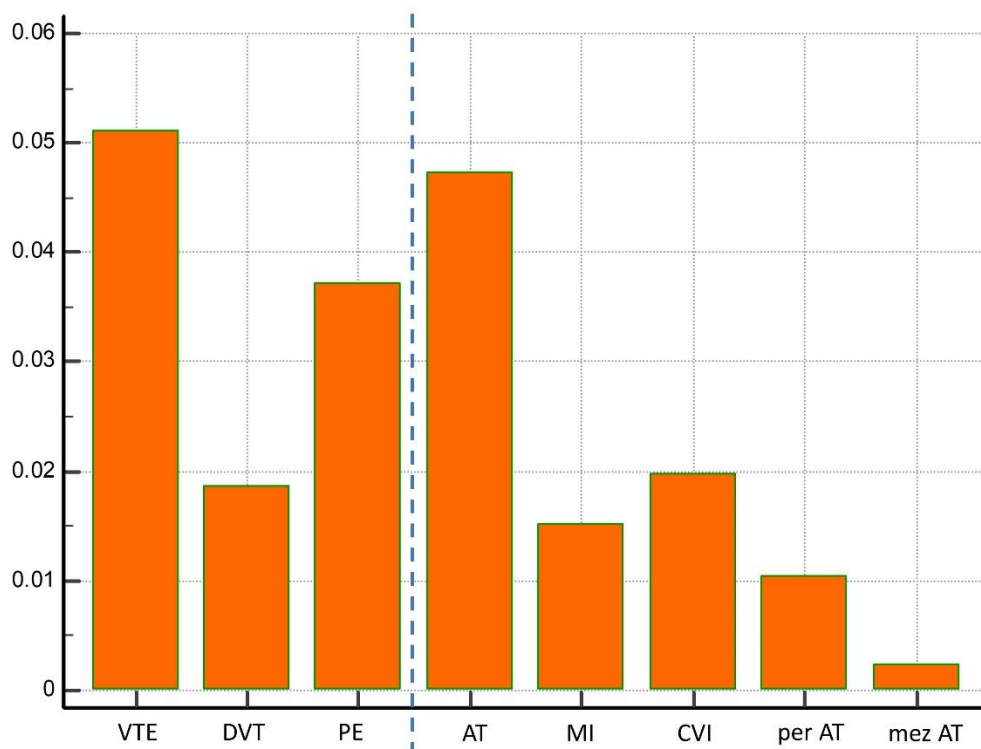
	Prvi val (dominantan alfa soj)	Drugi val (dominantni beta i gama sojevi)	Treći val (dominantan delta soj)	Četvrti val (dominantan omikron soj)	P vrijednost
Aktivna maligna bolest	428 (10.8%)	143 (7.1%)	49 (6.4%)	70 (15.2%)	<0.001 *
Demencija	823 (20.8%)	236 (11.8%)	119 (15.5%)	112 (24.3%)	<0.001 *
CRP (mg/L)	88.5 (39.7-150.75)	84.7 (38.5-144.9)	99 (41.7-166.1)	86.7 (26.3-153)	0.005 *
D-dimeri (mg/L FEU)	1.43 (0.73-3.62)	1.18 (0.65-2.72)	1.41 (0.79-3.22)	1.69 (0.81-4.1)	<0.001 *
Leukociti (x10 ⁹ /L)	8 (5.7-11.2)	7.8 (5.6-11.2)	8.5 (6-11.4)	8.1 (5.7-12.1)	0.029 *
Hemoglobin (g/L)	128 (113-141)	130 (116-141)	131 (118-142)	126 (109-139)	<0.001 *
Trombociti (x10 ⁹ /L)	221 (163-297)	222 (166-296)	237 (172-313)	228 (173-305)	0.010 *
Fibrinogen (g/L)	6 (5-6.8)	6.2 (5.3-6.9)	5.8 (5-6.55)	5.8 (4.8-6.6)	<0.001 *

*statistički značajno na razini P<0.05

Učestalost trombotskih incidenata tijekom različitih valova bolesti

Tijekom promatranog perioda od 3/2020 do 6/2022 dogodilo se ukupno 412 (5.7%) VTE i 382 (5.3%) AT.

Prema podgrupama VTE, na ukupan broj bolesnika bilo je 150 (2.1%) DVT i 300 (4.2%) PE. Prema podgrupama AT na ukupan broj bolesnika bilo je 123 (1.7%) MI, 159 (2.2%) CVI, 84 (1.2%) periferne AT i 10 (0.3%) mezenterijalne AT. U istom periodu bilo je 227 (3.3%) velikih krvarenja. Tijekom hospitalizacije preminulo je 2432 (33.8%) bolesnika. Učestalost pojedinih događaja tijekom cijelom promatranog perioda prikazana je na Slici 2.



Slika 2: Učestalost trombotskih ishoda tijekom hospitalizacije (VTE=venske tromboembolije, DVT=duboka venska tromboza, PE=plućna embolija, AT=arterijske tromboze, MI=infarkt miokarda, CVI=cerebrovaskularni inzult, per AT=periferna arterijska tromboza, mez AT=mezenterijalna arterijska tromboza).

Stope venskih i arterijskih tromboza stratificirane prema valovima bolesti prikazane su u Tablici 2, te na Slikama 3 (venske tromboze ukupno i prema podtipovima) i 4 (arterijske tromboze ukupno i prema podtipovima).

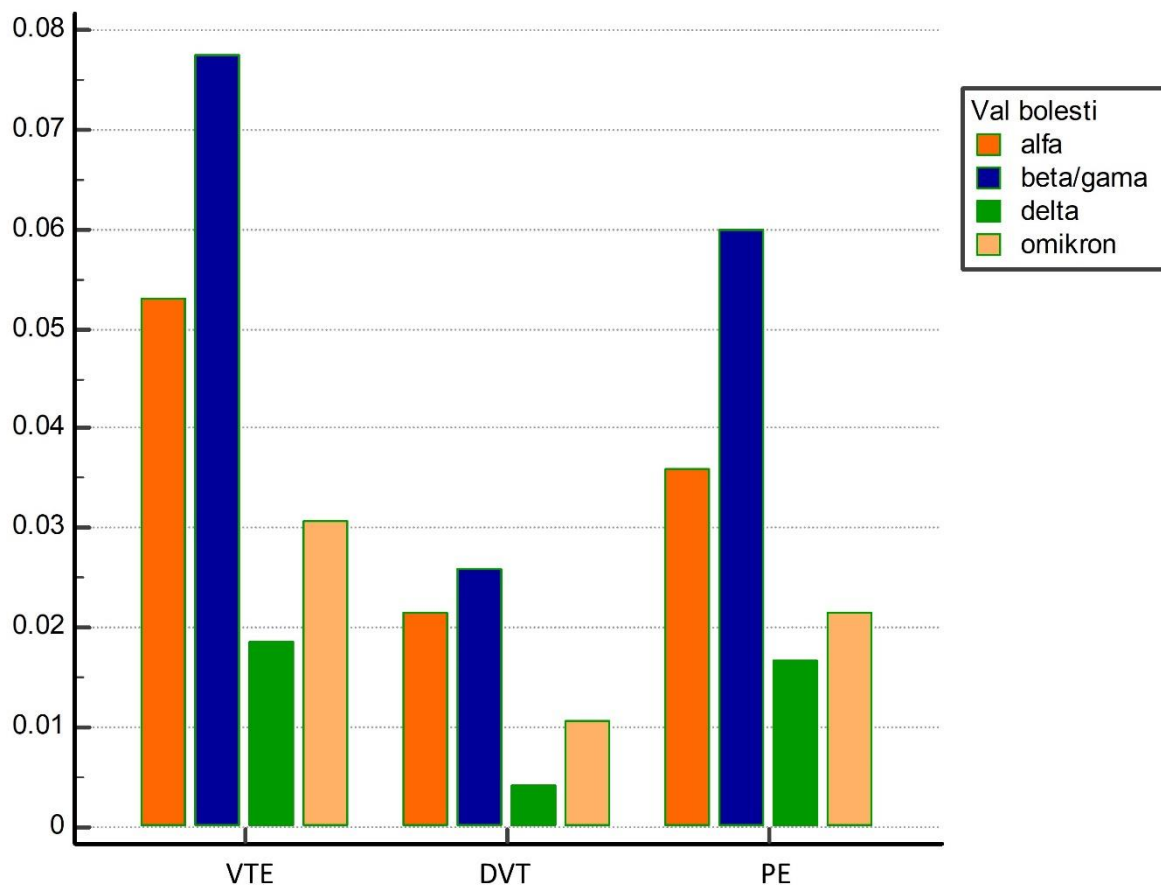
Učestalost venskih tromboza statistički se značajno razlikovala između valova bolesti, kako ukupno tako i za pojedine podtipove tromboza (DVT i PE). Najviše stope venskih tromboza detektirane su tijekom beta/gama, a najniže tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti.

Učestalost arterijskih tromboza nije se statistički značajno razlikovala između pojedinih valova bolesti za ukupni broj događaja, kao ni za infarkt miokarda, periferne i mezenterijalne arterijske tromboze. Učestalost cerebrovaskularnog inzulta se statistički značajno razlikovala između valova bolesti sa kontinuirano silaznim stopama od alfa do omikron sojem dominiranih valova bolesti. Iako bez statističke značajnosti, stope infarkta miokarda i mezenterijalnih tromboza bile su najniže tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti.

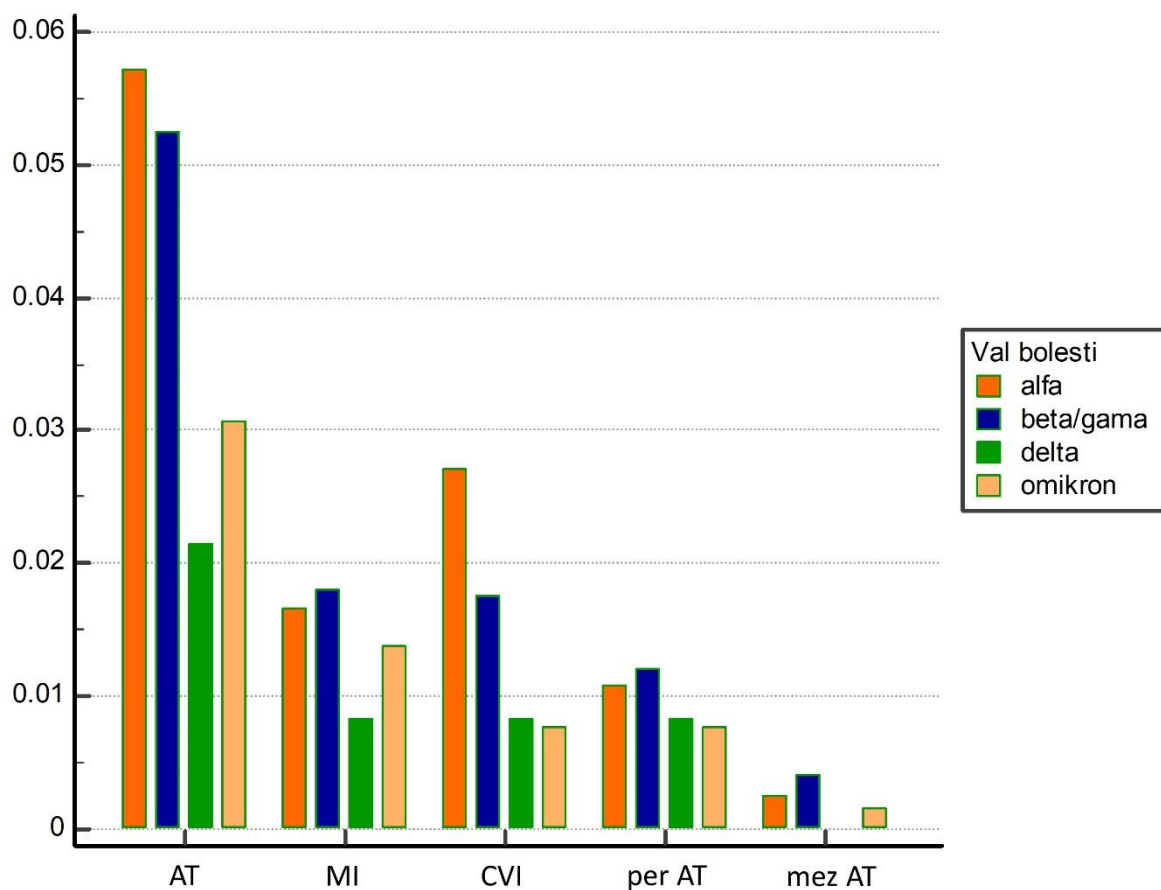
Tablica 2: Učestalost venskih i arterijskih tromboza stratificirana prema valovima bolesti (VTE=venske tromboembolije, DVT=duboka venska tromboza, PE=plućna embolija, AT=arterijske tromboze, MI=infarkt miokarda, CVI=cerebrovaskularni inzult, per AT=periferna arterijska tromboza, mez AT=mezenterijalna arterijska tromboza).

	Prvi val (dominantan alfa soj)	Drugi val (dominantni beta i gama sojevi)	Treći val (dominantan delta soj)	Četvrti val (dominantan omikron soj)	P vrijednost
VTE ukupno	210 (5.3%)	155 (7.7%)	27 (3.5%)	27 (3.5%)	<0.001 *
DVT	85 (2.1%)	52 (2.6%)	6 (0.8%)	7 (1.5%)	0.020 *
PE	142 (3.6%)	120 (6%)	24 (3.1%)	14 (3%)	<0.001 *
AT ukupno	226 (5.7%)	105 (5.2%)	31 (4%)	20 (4.3%)	0.198
MI	66 (1.7%)	36 (1.8%)	12 (1.6%)	9 (1.9%)	0.942
CVI	107 (2.7%)	35 (1.7%)	12 (1.6%)	5 (1.1%)	0.014 *
per AT	43 (1.1%)	24 (1.2%)	12 (1.6%)	5 (1.1%)	0.729
mez AT	10 (0.3%)	8 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0.322

*statistički značajno na razini $P < 0.05$



Slika 3: učestalost venskih tromboza ukupno i prema podtipovima stratificirana prema valovima bolesti definiranim prema dominantnom soju virusa (VTE=venske tromboembolije, DVT=duboka venska tromboza, PE=plućna embolija).



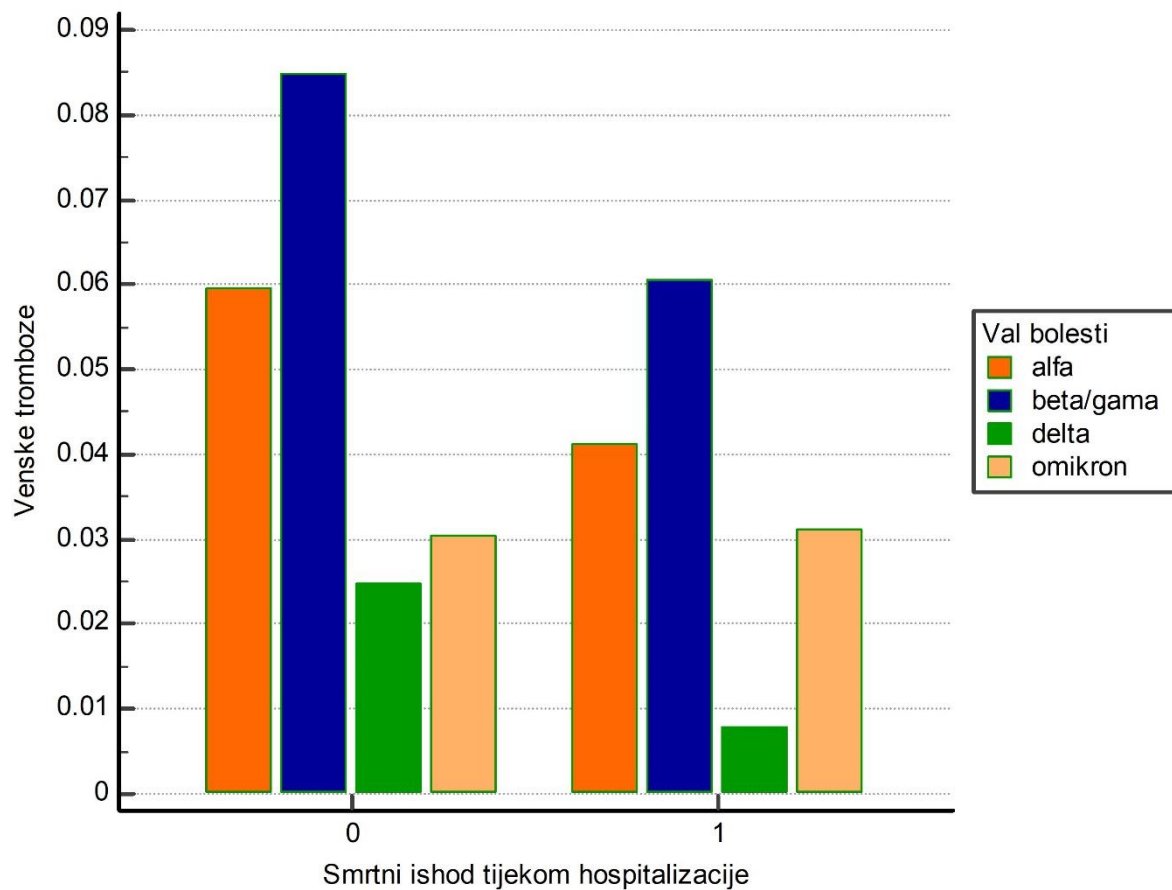
Slika 4: učestalost arterijskih tromboza ukupno i prema podtipovima stratificirana prema valovima bolesti definiranim prema dominantnom soju virusa (AT=arterijske tromboze, MI=infarkt miokarda, CVI=cerebrovaskularni inzult, per AT=periferna arterijska tromboza, mez AT=mezenterijalna arterijska tromboza).

Dodatne analize

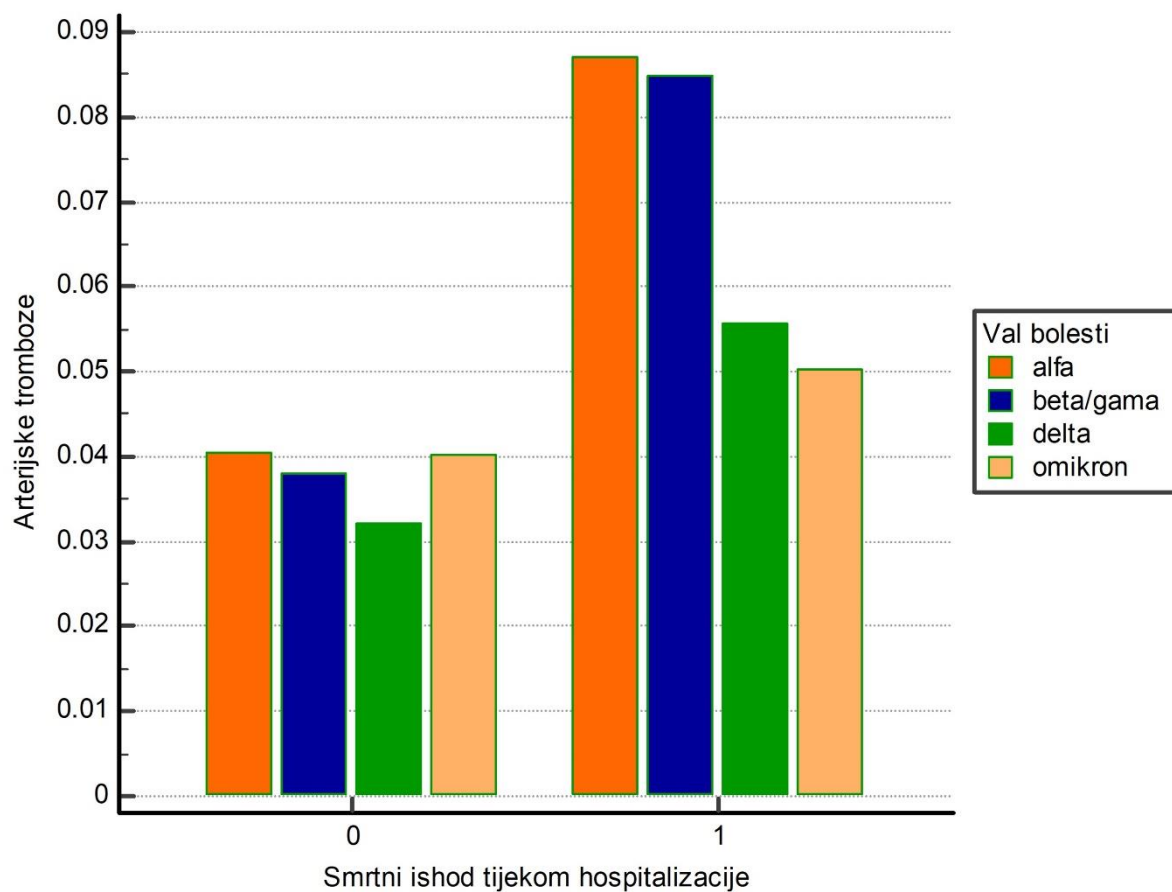
Dodatno smo ispitali povezanost venskih i arterijskih trombotskih događaja s prethodnim cijepljenjem protiv COVID-19 i smrtnim ishodom tijekom hospitalizacije.

Bolesnici koji su prethodno cijepljeni u odnosu na ne cijepljene nisu se statistički značajno razlikovali u pojavnosti venskih ($P=0.266$) niti arterijskih trombotskih događaja tijekom hospitalizacije ($P=0.881$).

Bolesnici koji su preminuli tijekom hospitalizacije imali su statistički značajno manje venskih (4.3% vs 6.5%, $P<0.001$), a više arterijskih tromboza (8.1% vs 3.9%, $P<0.001$) što ukazuje na činjenicu da su venski trombotski događaji uglavnom mogli biti evaluirani u preživjelih bolesnika po stabilizaciji kliničkog stanja kad su bolesnici mogli učiniti dijagnostičku obradu. Povezanost smrtnog ishoda s učestalosti venskih tromboza tijekom valova bolesti prikazan je na Slici 5, a s učestalosti arterijskih tromboza tijekom valova bolesti na Slici 6. Razlike u venskim trombozama su bile najizraženije tijekom vala dominiranog delta sojem virusa koji je bio povezan s visokom smrtnosti i s najmanje zabilježenih venskih tromboza.



Slika 5: Povezanost smrtnog ishoda s učestalosti venskih tromboza tijekom valova bolesti.



Slika 6: Povezanost smrtnog ishoda s učestalosti venskih tromboza tijekom valova bolesti.

6. Rasprava

Učestalost arterijskih trombotskih incidenata nije se značajno razlikovala između pojedinih valova bolesti, dok su venske tromboembolije različito zastupljene tijekom valova dominiranih različitim sojevima virusa.

Posebno je zanimljivo kako je delta soj koji je bio karakteriziran najagresivnijom kliničkom slikom bolesti i visokom smrtošću bio povezan s najmanjom učestalosti dubokih venskih tromboza. Nekoliko je mogućih objašnjenja naših rezultata.

Patofiziološki procesi vezani uz razvoj tromboze u sklopu COVID-19 moguće se razlikuju između pojedinih sojeva virusa. Kako je delta soj najagresivniji u smislu upalnih promjena koje nastaju u organizmu kao reakcija na SARS-CoV-2 infekciju, mišljenja smo kako je malo vjerojatno da je manja učestalost tromboza uzrokovana najmanje trombogenim sojem virusa. Omikron soj koji je karakteriziran najslabije izraženom kliničkom slikom bio je povezan s nižom učestalosti trombotskih incidenata u skladu s ovom hipotezom.

Protektivni učinci cijepljenja (27) koje je bilo provođeno tijekom valova dominiranih beta i gama te delta sojevima virusa moguće su utjecali na manju učestalost trombotskih incidenata tijekom valova dominiranih delta i omikron sojevima virusa kad je procijepljenost populacije bila u porastu u odnosu na ranije valove. Učinci cijepljenja s vremenom slabe i bolesnici hospitalizirani kasnije tijekom infekcije omikron sojem vjerojatno su imali manji doprinos istih zaštiti od trombotskih incidenata.

Struktura hospitaliziranih bolesnika značajno se razlikovala ovisno o valovima bolesti. Bolesnici hospitalizirani tijekom valova bolesti dominiranih različitim sojevima virusa razlikovali su se prema dobi, spolu i komorbiditetima, kao i prema intenzitetu bolesti COVID-19. Ove razlike mogle su značajno utjecati na učestalost venskih tromboembolijskih incidenata.

Uloga bolnice kao tercijarnog referalnog centra za COVID-19 bolesnike se također mijenjala tijekom istraživanog perioda. Tijekom prva dva vala KB Dubrava je bila ekskluzivna regionalna tercijarna ustanova za najteže bolesnike s COVID-19 i za bolesnike s akutnim stanjima koji su istovremeno pozitivni na SARS-CoV-2. Međutim kasnije tijekom istraživanog perioda drugi centri su također preuzeli skrb za COVID-19 bolesnike i bolesnici sa specifičnim stanjima (uključujući definirane trombotske događaje) su u bolnicu upućivani prema pripadnosti prema mjestu stanovanja.

Kao dodatni razlog za viđene razlike moguća je također visoka smrtnost tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti. Venski trombotski događaji se tipično evaluiraju kasnije u tijeku bolesti tijekom stabilizacije bolesnika s obzirom na preklapajuću kliničku sliku s teškim oblikom COVID-19. Bolesnici koji su preminuli nisu mogli biti evaluirani i fenomen „konkurentskog rizika“ (eng. *competing risk*) moguće je bio najjače izražen tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti. U prilog ovom fenomenu govori i analiza smrtnosti.

Arterijski trombotski incidenti bili su povezani s većim mortalitetom. Za razliku od venskih tromboza, arterijske tromboze rezultiraju ishemijom zahvaćenog organa i naglo nastalom kliničkom slikom, obično ranije u tijeku bolesti (28).

Pri usporedbi naših rezultata s rezultatima drugih istraživanja uočili smo da se vremenski periodi dominacije pojedinih varijanti nužno ne poklapaju. Razlog tome je što vremenski periodi dominacije pojedinih SARS-CoV-19 varijanti nisu bili identični u svim dijelovima svijeta(29,30). Također, u pojedinim su istraživanjima promatrani uži vremenski periodi od onih koje smo definirali kao valove bolesti.

Prema istraživanju Lodigiani i sur. (31) u prvom valu (alfa) promatrano je razdoblje od 2/2020. do 4/2020. Uočena je slična, ali ipak manja učestalost VTE u (4.4% vs 5.3%) i PE (2.8% vs 3.6%) u odnosu na naše istraživanje. Od arterijskih tromboza uočen je CVI u 2.5%, te MI u 1.1% pacijenata (31), te su navedeni rezultati slični našima (2.7%, 1.7%). Nije rađena usporedba više valova bolesti, analiziran je kraći vremenski period od našeg prvog vala, a uzorak je bio manji, što bi moglo biti uzrok razlika u rezultatima. Unatoč tome učestalost VTE i PE prema Lodigiani i sur. (31) u prvom valu niža je od onih zabilježanih u našem drugom valu pa to potvrđuje naše rezultate.

Prema istraživanju Pereira de Godoy i sur. (32) u razdoblju dominacije gama soja (3/2021. – 6/2021.), koji odgovara drugom valu, učestalost DVT-a u hospitaliziranih COVID-19 pacijenata značajno je viša 7.7% u odnosu na razdoblje prije dominacije gama (6/2020. – 2/2021.) kada je bila 1.6% ($p=0.0001$). Smrtnost osoba s DVT-om (58.1%) je bila značajno viša u usporedbi s pacijentima bez DVT-a (33.6%)(32). U istraživanju Hungaro Cunha i sur. (20) utvrđena je značajno povećana incidencija DVT-a ($P < 0.0001$) u periodu dominacije gama varijante (3/2021 – 5/2021) u odnosu na prethodni vremenski period (11/2020 – 2/2021). DVT je bio faktor koji je povećavao smrtnost (20). Rezultati istraživanja drugog vala upućuju na to da je drugi val imao

značajno veću učestalost DVT-a u odnosu na prvi val, što je u skladu s našim rezultatima.

U retrospektivnom radu Manzur-Pineda i sur. (18) navedena je vrlo viska učestalost tromboza. Autori navode kako je u periodu dominacije delta soja (6/2021-8/2021) utvrđena tromboza u 34.7% pacijenata, dok je u ne-delta razdoblju (6/2020-6/2021) koji odgovara prvom (alfa) i drugom (beta/gama) valu, 25% pacijenata imalo trombotski incident. VTE je bio najčešći oblik trombotske komplikacije, tijekom delta vala dijagnosticiran u 82% ($P=0.31$) pacijenata s potvrđenom trombozom, u usporedbi s periodom ne-delta vala, 75% ($P=0.50$). Tijekom ne-delta vala uočena je blago veća učestalost arterijskih tromboza (41% vs. 36%). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama pa navedene rezultate nismo mogli usporediti s našima. Ispitanici s delta varijantom bili su znatno mlađi ($P<0.001$) (18) što je u skladu s našim rezultatima. U studiji Luring i sur. (33) provedena je usporedba tromboza kod necijepljenih i cijepljenih pacijenata zaraženih alfa, delta i omikron sojevima. Među necijepljenim pacijentima učestalost VTE bila je najmanje uz alfa, a CVI i MI uz omikron soj. Kod cijepljenih najmanja je učestalost CVI i VTE bila u pacijenata zaraženih delta sojem, a učestalost MI kod onih zaraženih omikron sojem(33). Međutim, rezultati istraživanja Luring i sur. (33) nisu pokazali statističku značajnost.

Ograničenja našeg istraživanja su iskustva jednog centra i retrospektivni dizajn. Samo tromboze dokazane objektivnim radiološkim i laboratorijskim metodama koje su zabilježene u medicinskoj dokumentaciji uzete su u obzir, te bolesnici nisu uzastopce evaluirani za prisustvo venskih tromboza što može biti povezano s većim stopama otkrivanja (15). Također tijekom dugog vremenskog perioda studije i zbog velikog broja liječnika uključenih u liječenje bolesnika moguće je kako praksa u evaluaciji trombotskih događaja nije bila ujednačena. Prednosti našeg istraživanja su veliki broj uključenih bolesnika i uvid u velik broj kliničkih i demografskih parametara koji nam omogućavaju bolje shvaćanje utvrđenih razlika. S obzirom na nedostatak publiciranih podataka o učestalosti venskih i arterijskih trombotskih događaja tijekom različitih valova bolesti, naši rezultati predstavljaju vrijedan i jedinstven doprinos shvaćanju razlika u trombotskom riziku vezanom uz COVID-19.

7. Zaključak

Učestalost venskih tromboembolija značajno se razlikovala između valova bolesti, kako ukupno tako i za DVT i PE. Najviše stope venskih tromboza detektirane su tijekom beta/gama, a najniže tijekom delta sojem dominiranog vala bolesti. Mogući razlozi niskoj stopi VTE u delta valu su protektivni učinci cjepiva koje je postalo sve dostupnije, kao i velika agresivnost delte koja je svojom visokom smrtnošću smanjila pojavnost i detekciju VTE kroz fenomen konkurentskog rizika.

Arterijski trombotski incidenti povezani su s većim mortalitetom. Učestalost arterijskih tromboza nije se značajno razlikovala između pojedinih valova bolesti za ukupni broj događaja, kao ni za infarkt miokarda, periferne i mezenterijalne arterijske tromboze. Učestalost cerebrovaskularnog inzulta se statistički značajno razlikovala između valova bolesti sa kontinuirano silaznim stopama od alfa do omikron sojem dominiranih valova bolesti.

8. Zahvale

Zahvaljujem prije svega svojem mentoru, dr. sc. Marku Lucijaniću, na predloženoj temi i pruženoj mogućnosti izrade rada. Njegova mi je pristupačnost, stručnost i nesebičan trud uvelike olakšao pisanje.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na ogromnoj podršci i razumjevanju tijekom pisanja ovog rada, ali i cijelog akademskog i životnog puta.

Konačno, zahvaljujem i ostalim članovima povjerenstva, prof. dr. sc. Rajku Kušecu i prof. dr. sc. Bošku Skoriću, na ukazanom povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

9. Literatura

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 141–54.
2. Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, et al. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microb Pathog*. 2021 May;154:104831.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023.
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2023 Jun 23]. Available from: https://covid19.who.int/?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwhdWkBhBZEiwA1i bLmHLa3W9oEJE2VcW867AtgkMsa36ETDc4HgAM5o_jLx8v34lt8iy73BoCSn4QAvD_BwE
5. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Vol. 31, *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021.
6. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, et al. Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. Vol. 73, *Pharmacological Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1539–50.
7. Joseph S, Nair B, Nath LR. The Ineluctable Role of ACE-2 Receptors in SARS COV-2 Infection and Drug Repurposing as a Plausible SARS COV-2 Therapy: A Concise Treatise. *Curr Mol Med*. 2021;21(10):888–913.
8. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. Vol. 212, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2022. p. 51–7.
9. Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. *Curr Drug Targets*. 2022 Oct 6;23(17):1567–72.
10. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. Vol. 28, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd; 2021.
11. Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, et al. Pathophysiological Processes Underlying the High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
12. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. Vol. 54, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2022. p. 46–57.
13. Symptoms of COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
14. Heinrich F, Roedel K, Jarczak D, Goebels HL, Heinemann A, Schäfer U, et al. New Insights in the Occurrence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients with COVID-19-A Large Postmortem and Clinical Analysis. *Viruses*. 2022 Apr 14;14(4).

15. Lucijanac M, Piskac Zivkovic N, Ivic M, Sedinic M, Brkljacic B, Mutvar A, et al. Asymptomatic deep vein thromboses in prolonged hospitalized COVID-19 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Dec 1;133(23–24):1281–8.
16. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Vol. 213, *Medical Journal of Australia.* John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 54-56.e1.
17. Jurin I, Lucijanić M, Živković NP, Lalić K, Vrkljan AZ, Janeš LM, et al. Incidence and risk factors for venous and arterial thromboses in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: data on 4014 patients from a tertiary center registry. *Croat Med J.* 2022 Feb 1;63(1):16–26.
18. Manzur-Pineda K, O’Neil CF, Bornak A, Lalama MJ, Shao T, Kang N, et al. COVID-19-related thrombotic complications experience before and during delta wave. *J Vasc Surg.* 2022 Nov 1;76(5):1374-1382.e1.
19. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 variants of concern. Vol. 62, *Yonsei Medical Journal.* Yonsei University College of Medicine; 2021. p. 961–8.
20. Hungaro Cunha C, Yuri Sato D, Pereira de Godoy JM, da Silva Russeff GJ, Francini Del Frari Silva D, Pereira de Godoy HJ, et al. Mortality and Deep Vein Thrombosis in the Gamma Variant of Covid 19 and Lung Injury. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:833–8.
21. How Dangerous Is the Delta Variant (B.1.617.2)? [Internet]. [cited 2023 May 12]. Available from: <https://asm.org/Articles/2021/July/How-Dangerous-is-the-Delta-Variant-B-1-617-2>
22. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nature Communications* 2022 13:1 [Internet]. 2022 Jan 24 [cited 2023 May 12];13(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28089-y>
23. Ren SY, Wang WB, Gao RD, Zhou AM. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases.* 2022 Jan 7;10(1):1–11.
24. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljenih od koronavirusne bolesti 19 (COVID-19) verzija 8 od 17. listopada 2022. Zagreb; 2022.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION. Vol. 40, *J Chron Dis.* 1987.
26. Coronavirus variants [Internet]. [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://coronadashboard.government.nl/landelijk/varianten>
27. Busic N, Lucijanac T, Barsic B, Luksic I, Busic I, Kurdija G, et al. Vaccination provides protection from respiratory deterioration and death among hospitalized COVID-19 patients: Differences between vector and mRNA vaccines. *J Med Virol.* 2022 Jun 1;94(6):2849–54.
28. Lucijanac M, Bistrovic P, Jordan A, Mihaljevic I, Bukvic S, Kovacevic S, et al. Remdesivir use in severe and critical COVID-19 patients might be associated with lower incidence of arterial thrombotic events. *American Journal of Emergency Medicine.* 2023 Aug 1;70:41–5.
29. CDC Museum COVID-19 Timeline | David J. Sencer CDC Museum | CDC [Internet]. [cited 2023 Jun 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>

30. CDC COVID Data Tracker: Global Variant Report Map [Internet]. [cited 2023 Jun 23]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#global-variant-report-map>
31. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:9–14.
32. Pereira de Godoy JM, Da Silva Russeff GJ, Hungaro Cunha C, Yuri Sato D, Francini Del Frari Silva D, Guerreiro Godoy M de F. Mortality and Change in the Prevalence of Deep Vein Thrombosis Associated With SARS-CoV-2 P.1 Variant. *Cureus.* 2022 Jul 8;
33. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, Mcneal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: Prospective observational study. *The BMJ.* 2022 Mar 9;376.

10. Životopis

Rođena sam 26.06.1997. u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša, a srednjoškolsko sam obrazovanje završila u XV. gimnaziji u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Bila sam demonstrator na katedri za histologiju i embriologiju. U rujnu 2022. godine odradila sam ljetnu praksu na odjelu pedijatrije u bolnici Tamale Teaching Hospital u Gani. Aktivno govorim engleski i talijanski jezik.