

# Trombopofilaksa u bolesnika liječenih radi SARS-CoV-2 infekcije u početku pandemije - iskustvo jednoga centra

---

Brkić, Nikolina

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

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:105:217581>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Nikolina Brkić

TROMBOPROFILAKSA U BOLESNIKA  
LIJEČENIH RADI SARS-COV-2 INFEKCIJE U  
POČETKU PANDEMIJE - ISKUSTVO  
JEDNOGA CENTRA

Završni specijalistički rad

Zagreb, siječanj 2024. godine

Rad je izrađen u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu *Kliničkoga bolničkog centra Osijek* pod mentorstvom izv. prof. prim. dr. sc. Marine Samardžije i komentorstvom doc. prim. dr. sc. Ines Bojanić

Redni broj rada \_\_\_\_\_

## Sadržaj

UVOD.....	1
CILJ.....	4
ISPITANICI I METODE.....	6
ISPITANICI .....	6
STATISTIČKA OBRADA .....	7
REZULTATI.....	8
RASPRAVA .....	20
ZAKLJUČAK .....	25
SAŽETAK .....	26
SUMMARY .....	27
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS AUTORA .....	34

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ALT - alanin transaminaza

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AST - aspartat transaminaza

AT - antitrombin

COVID-19 - bolest koju uzrokuje novi soj koronavirusa engleskoga naziva SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom, koronavirus 2); od engleskoga izraza CoronaVirus Disease, kojoj je dodan broj 19 jer je bolest otkrivena 2019. godine

CRP - C reaktivni protein

DD - D dimeri

DDK - dobrovoljni darivatelj krvi

ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija; prema eng. ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

GGT - gama glutamil transpeptidaza

Hb – hemoglobin

HIT- heparinom inducirana trombocitopenija

IL-6 - interleukin 6

KBCOS - *Klinički bolnički centar Osijek*

KE - koncentrat eritrocita

KP - krvni pripravak

KT - koncentrat trombocita

NET - prema engl. neutrophil extracellular traps

NMH - niskomolekularni heparin

PCT - prokalcitonin

PV INR - protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama

RI - referentni interval

SARS-CoV-2 – eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SZP - svježe zamrznuta plazma

Trc - trombociti

VTE – venski tromboembolizam

## UVOD

*Svjetska zdravstvena organizacija* proglasila je 11. ožujka 2020. godine pandemiju uzrokovanu novim koronavirusom (1). Prema *Međunarodnom odboru za taksonomiju virusa*, novi koronavirus dobio je naziv SARS-CoV-2 (eng. „Severe Acute Respiratory Syndrom CoronaVirus 2“) (2,3). Kratica COVID-19 označava bolest uzrokovanu tim virusom i nastala je od engleskoga izraza „CoronaVirus Disease“, kojoj je dodan broj 19 jer je bolest otkrivena 2019. godine.

Klinička slika bolesti COVID-19 varira od asimptomatske do kritičnih oblika akutne respiratorne insuficijencije sa smrtonosnim ishodom (4–6). Dob i pridružene bolesti, kao što su arterijska hipertenzija, koronarna bolest, dijabetes i maligna bolest, smatraju se rizičnim čimbenicima za težu kliničku sliku i lošiji ishod liječenja (7,8). Prema rezultatima istraživanja objavljenim na početku pandemije, muškarci su imali lošiji ishod liječenja bolesti COVID-19 (9). Izražaj angiotenzin konvertirajućega enzima 2 (ACE2) i serinske proteaze TMPRSS2 veći je u muškoga spola, a navedeni proteini smatraju se receptorima za ulaz SARS-CoV-2 u stanicu (9).

Od početka pandemije, kod oboljelih od bolesti COVID-19, opisivan je povišeni rizik od venskog tromboembolizma (VTE) (10–13). Vjerojatni patofiziološki mehanizam nastanka koagulopatije je virusno oštećenje endotela, pokretanje upalnoga odgovora i aktivacija sustava zgrušavanja.

U istraživanjima na preminulima od bolesti COVID-19 u početku pandemije opisana je difuzna upala endotela u mnogim organima, uključujući pluća, srce, jetru i bubrege uz evidentnu infekciju endotelnih stanica SARS-CoV-2 virusom (14). Endotelne stanice djeluju endokrino, parakrino i autokrino na tonus i ravnotežu u krvnim žilama (15). Goshua i sur. mjerili su razine prokoagulantnih faktora koji se sintetiziraju ili skladište u endotelnim stanicama kod oboljelih od bolesti COVID-19, te dobili rezultate da su teže oboljeli imali više razine von Willebrandova faktora (vWF) i trombomodulina, što ukazuje na značajno oštećenje endotelnih stanica (16).

U jednom histopatološkom istraživanju na preminulima od bolesti COVID-19, u plućima skoro polovice bolesnika pronađen je imunološki uzrokovan arteritis (17). Ackerman i sur. opisali su u uzorcima dobivenim obdukcijom bolesnika umrlih od bolesti COVID-19, devet puta više mikrotromba u kapilarama alveola u usporedbi s bolesnicima koji su imali akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) posljedično H1N1 influenci (18). Visoka pojavnost

mikrotromboza nije ograničena samo na pluća, nego je opisana u mikrovaskulaturi srca i kože (19,20).

Imunološki i koagulacijski sustav fiziološki se isprepliću kako bi osigurali učinkovitu obranu domaćina (21). Stanice imunološkog sustava i proupalni citokini potaknu nastanak imunotromba koji se sastoje od fibrina, monocita, neutrofila i trombocita, stvarajući sterilnu barijeru protiv invazije patogena i inicijalno služe kao obrana domaćina (22,23). No, kad se pojavi poremećaj ravnoteže koagulacijskog i imunološkog sustava može nastati tromboza i posljedično disfunkcija zahvaćenog organa (24,25).

Neutrofilne izvanstanične zamke (NET, prema engl. neutrophil extracellular traps) izbacuju se iz neutrofila i svrha im je hvatanje i imobilizacija patogena, fiziološki aktivirajući imunotrombozu (26). Razine NET-a povišene su kod bolesnika s bolesti COVID-19 u usporedbi s kontrolnom skupinom, te se povezuju s težinom kliničke slike (27).

D dimeri su razgradni produkti fibrinolize, i iako mnogi upalni procesi utječu na koncentraciju D dimera, u istraživanjima je opisano da povišenje razine D dimera vjerojatno ukazuje na intravaskularnu trombozu kod bolesnika s bolesti COVID-19 (25,28). Faktor VIII, koji je učinkovit u poticanju aktivacije sustava zgrušavanja, značajno je povišen u bolesti COVID-19. Istraživanja nastanka ugruška tromboelastografijom kod teškog oblika bolesti COVID-19 pokazala su brzi nastanak ugruška uz poremećenu fibrinolizu (29). Kruse i sur. pronašli su jasne znakove hiperkoagulabilnog stanja koje je posljedica usporene fibrinolize (30). Trombociti oboljelih od COVID-19 aktiviraju se učinkovitije u odnosu na trombocite zdravih ispitanika i bolesnika koji su imali ARDS druge etiologije (31).

Nejasno je uzrokuje li tromboza direktno lošiji ishod liječenja ili je marker težeg oblika bolesti. Nije poznata točna incidencija VTE u bolesnika hospitaliziranih zbog bolesti COVID-19, jer u različitim istraživanjima incidencija varira od 4,8 % do 85,0 %. Uzrok značajne varijabilnosti prikazanih incidencija VTE posljedica je različitih čimbenika, uključujući odabir bolesnika (npr. bolesnici iz *Jedinice intenzivnog liječenja (JIL)* i s ostalih odjela), vrstu događaja koja se bilježi (npr. simptomatska i asimptomatska VTE), strategiju testiranja (npr. na temelju kliničke sumnje ili sustavni probir) i modalitet tromboprolifilakse. U meta-analizi Jimenez i sur., koja je obuhvatila 36 istraživanja na 11 000 bolesnika, skupna incidencija VTE kod bolesnika sa COVID-19 je 17,0 % (12,0 % za duboku vensku trombozu (DVT) i 7,1 % za plućnu emboliju (PE) (32).



Piroth i sur. usporedili su podatke 89 530 bolesnika liječenih u bolnici u Francuskoj zbog COVID-19 u razdoblju od 2 mjeseca sa 45 819 bolesnika liječenih zbog gripe u istom razdoblju godinu dana ranije. Kod bolesnika sa bolesti COVID-19, njih 4,9 % razvilo je DVT i 3,4 % PE, dok je incidencija DVT kod bolesnika sa gripom bila 1,7 % i 0,9 % PE (33). Poissy i sur. prikazali su incidenciju PE od 20,6 % kod 107 bolesnika liječenih u jednom mjesecu 2020. godine zbog COVID-19 u JIL, što je značajno više u odnosu na incidenciju 6,1 % PE za 196 bolesnika liječenih u JIL u istom razdoblju godinu dana ranije (34). U istraživanju Mouhat i sur. incidencija PE je 27,0 % kod 349 bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19, a od toga kod njih 20,0 % dijagnoza PE je postavljena kod prijema u bolnicu (35).

Prema prvim preporukama *Međunarodnoga udruženja za trombozu i hemostazu*, svim bolesnicima hospitaliziranim radi bolesti COVID-19, trebalo je dati profilaktičku dozu niskomolekularnoga heparina (NMH) (36). Niskomolekularni heparin je preporučen kao lijek izbora radi svog antikoagulantnoga, ali i protuupalnoga učinka (37,38). Prednost korištenja NMH kod bolesnika s težim upalnim bolestima je parenteralni put primjene, a u slučaju pojave krvarenja, brža je eliminacija lijeka i brži prestanak djelovanja u odnosu na ostale dostupne antikoagulanse. Neki stručnjaci su preporučivali korištenje direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) u tromboprofilaksi, a kasnije su učinjene i randomizirane studije koje su usporedile učinkovitost i sigurnost DOAK u liječenju bolesnika sa bolesti COVID-19 tijekom hospitalizacije te kao produljene tromboprofilakse u kućnim uvjetima (39,40). Flam i sur. su analizirali utjecaj DOAK na broj hospitaliziranih bolesnika zbog bolesti COVID-19, te zaključili da korištenje DOAK prije hospitalizacije ne smanjuje rizik od težeg oblika bolesti niti vjerojatnost hospitalizacije (41).

Komorbiditeti bolesnika, spol, dob, krvna slika, bubrežna i jetrena funkcija te koagulacijski probirni testovi, važni su, u odluci koju dozu NMH preporučiti bolesniku. Brojna medicinska udruženja redovito su, u skladu s novim saznanjima, obnavljala preporuke za tromboprofilaksu i liječenje koagulopatije povezane s bolesti COVID-19 (42–44). Kyriakoulis i sur. analizirali su ukupno 33 dokumenta (20 nacionalnih i 13 internacionalnih) s preporukama za tromboprofilaksu kod oboljelih od bolesti COVID-19, od kojih je većina preporuka (97,0 %) bila usmjerena na hospitalizirane bolesnike. U većini analiziranih dokumenata (81,0 %) preporučeno je svim hospitaliziranim bolesnicima dati profilaktičku dozu antikoagulantnog lijeka, neovisno o riziku za VTE. Ako bolesnici imaju povišen rizik VTE preporučeno je dati intermedijarnu ili terapijsku dozu antikoagulantne terapije (56,0 % i 28,0 % dokumenata). Produžena farmakološka tromboprofilaksa preporučena je bolesnicima s visokim rizikom od

VTE i po otpustu na kućno liječenje (63,0 % dokumenata). Za bolesnike koji su liječeni ambulantno a imaju povišen rizik od VTE, u 28,0 % dokumenata preporučena je farmakološka tromboprofilaksa (45).

Krvarenje je jedna od mogućih komplikacija antikoagulantne terapije. Sanz i sur. izvijestili su o većoj incidenciji krvarenja kod bolesnika koji su dobivali srednje i terapijske doze NMH te zaključili da je krvarenje, uzrokovano antikoagulantnom terapijom, bilo najčešći uzrok primjene krvnih pripravaka (KP) kod oboljelih od bolesti COVID-19 (46).

SARS-CoV-2 imao je značajan utjecaj na brojna područja djelovanja transfuzijske medicine. U početku pandemije većina zemalja proglasila je mjere koje su zabranjivale javna okupljanja, te su radi toga otkazivane akcije prikupljanja krvi od dobrovoljnih darivatelja krvi (DDK). Broj zdravstvenih djelatnika koji prikupljaju krv, ali i broj DDK, bio je smanjen jer su bili bolesni ili u izolacijama. Posljedično navedenom, broj proizvedenih KP je bio manji nego u istom razdoblju godinu dana prije pandemije (47). U bolničkim ustanovama elektivni kirurški zahvati su odgađani, što je dijelom smanjilo potrebu za KP, no i dalje je postojala potreba za transfuzijskim liječenjem pacijenata s kroničnim anemijama i akutnim krvarenjima.

Iskustva s liječenjem konvalescentnom plazmom oboljelih od SARS-CoV-1 i Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS) infekcije poslužila su kao osnova za proizvodnju konvalescentne plazme od dobrovoljnih darivatelja krvi koji su preboljeli bolest COVID-19. U *Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu* priprema konvalescentne plazme započela je u lipnju 2020. godine, a u *Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCOS)* početkom ožujka 2021. godine.

## CILJ

Cilj rada je ispitati postoji li razlika demografskih i kliničkih osobina, laboratorijskih parametara, modaliteta tromboprofilakse te potrošnje krvnih pripravaka između skupine preživjelih i umrlih bolesnika liječenih s dijagnozom bolesti COVID-19 u početku pandemije u KBCOS.

Specifični ciljevi su bili:

- Opisati demografske i kliničke osobine bolesnika (dob, spol, tjelesnu masu, kronične bolesti).

- Ispitati postoji li povezanost demografskih i kliničkih osobina (dob, spol, kronične bolesti) s ishodom liječenja.
- Opisati laboratorijske parametre kod prve konzultacije i na dan kad je učinjeno opsežnije laboratorijsko testiranje: krvna slika, bubrežna i jetrena funkcija, upalni parametri i koagulacijski probirni testovi.
- Ispitati postoji li povezanost laboratorijskih parametara s ishodom liječenja.
- Opisati koliko je bolesnika premješteno na liječenje iz općih bolnica u KBCOS i broj dana hospitalizacije te koliko je bolesnika liječeno u *Jedinici intenzivnoga liječenja*.
- Opisati modalitete primjenjivane tromboprolifakse.
- Ispitati postoji li povezanost doze niskomolekularnoga heparina s ishodom liječenja.
- Opisati potrošnju krvnih pripravaka kod bolesnika.
- Ispitati postoji li povezanost primjene krvnih pripravaka s ishodom liječenja.
- Ispitati učestalost krvnih grupa bolesnika koji su primili transfuziju krvi tijekom liječenja.

## ISPITANICI I METODE

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija na povijesnim podacima bolesnika liječenih u KBCOS pod dijagnozom bolesti COVID-19, u vremenskom razdoblju od 1. ožujka do 1. studenoga 2020. godine. Podatci su preuzeti iz *Bolničkoga informatičkog sustava* (BIS, IN2) i E-Delphyna *Kliničkoga zavoda za transfuzijsku medicinu* KBCOS. Etičko povjerenstvo KBCOS odobrilo je istraživanje (Broj : R2-3775/2022, od 14.6.2022.).

### ISPITANICI

U istraživanju su analizirani demografski i klinički podaci, laboratorijski parametri, modalitet tromboprotekcionike, potrošnja krvnih pripravaka, učestalost krvnih grupa ABO i RhD te klinički ishodi bolesnika. Demografski podaci obuhvaćaju dob, spol te tjelesnu masu bolesnika. Klinički podaci obuhvaćaju prisustvo kroničnih bolesti: arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, fibrilacije atrijske, kardiomiopatije, maligne bolesti, duboke venske tromboze, embolije plućnih arterija, cerebrovaskularnoga infarkta i infarkta miokarda. Analizirano je koliko je bolesnika premješteno na liječenje iz općih bolnica u KBCOS, broj dana hospitalizacije i udio bolesnika liječenih u *Jedinici intenzivnoga liječenja*. Ispitivani laboratorijski parametri su koagulacijski probirni testovi: protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama (PV INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), antitrombin (AT), fibrinogen, D-dimeri (DD); upalni parametri: C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), prokalcitonin (PCT), feritin; hemoglobin (Hb), broj trombocita (Trc), urea, kreatinin, aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), gama-glutamil transpeptidaza (GGT).

Bolesnici su svrstani u dvije skupine na temelju ishoda liječenja. Prvu skupinu čine bolesnici koji su preminuli, a drugu skupinu bolesnici koji su se oporavili nakon liječenja. Za svakoga bolesnika navedene su vrijednosti laboratorijskoga testiranja kod prve konzultacije specijalista transfuzijske medicine. U varijablama kontrolnoga mjerenja opisane su vrijednosti laboratorijskih parametara na dan hospitalizacije, kad je učinjeno opsežnije laboratorijsko testiranje. Medijan dana između prvoga i kontrolnoga mjerenja je 6 uz raspon 2 do 30 dana. Kod prvoga konzilijarnog pregleda bolesnicima je preporučena tromboprotekcionika niskomolekularnim heparinom (NMH). Prema preporukama, od srpnja 2020. godine većem broju bolesnika preporučena je srednja profilaktička doza NMH. Iz programa e-Delphyn (<http://www.hemasoft.com/transfusion.html>) preuzeti su podaci o ABO i RhD krvnoj grupi bolesnika, koji su primali krvne pripravke, te vrsti i broju primljenih KP.

## STATISTIČKA OBRADA

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli ispitana je *Shapiro-Wilk testom*. Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnom i relativnom učestalosti. Numerički podatci ne slijede normalnu raspodjelu te su srednje vrijednosti podataka opisane medijanom uz raspon. Razlike kategorijskih varijabli testirane su *Fisherovim egzaktnim testom*. Analiza razlika numeričkih varijabli provedena je *Mann-Whitneyevim U testom*. Povezanost numeričkih varijabli analizirana je *Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho)*. Razina značajnosti postavljena na  $P < 0,05$ . Za statističku analizu korišten je MedCalc® Statistical Software version 20.010 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

## REZULTATI

U istraživanju su analizirani podatci 227 bolesnika. Medijan dobi svih bolesnika je 67 godina (raspon 26 do 96 godina) uz jednak omjer muškaraca (110; 48,5 %) i žena (117; 51,5 %). Medijalna tjelesna masa svih bolesnika je 80 kg (raspon od 47 kg do 150 kg).

Medijan broja dana hospitalizacije svih bolesnika je 10 (raspon od 1 do 100). Teži klinički tijek kompliciran pneumonijom imala su 170 (74,9 %) bolesnika, a respiratornu insuficijenciju 53 (23,4 %) bolesnika.

Smrtni ishod nastupio je kod 65 (28,6 %) bolesnika. U Tablici 1. prikazani su demografski podatci prema skupinama bolesnika ovisno o ishodu liječenja.

Tablica 1. Demografski podatci prema skupinama bolesnika s obzirom na ishod liječenja.

<i>Varijable</i>	<i>Umrli</i> <i>N=65</i>	<i>Preživjeli</i> <i>N=162</i>	<i>P vrijednost</i>
Dob, godine, medijan (raspon)	72 (46 - 88)	64 (26 - 96)	< 0,001*
Spol, ženski, broj (%)	35 (53,8 %)	82 (50,6 %)	0,66 <sup>#</sup>
Spol, muški, broj (%)	30 (46,2 %)	80 (49,4 %)	
Tjelesna masa, kilogrami, medijan (raspon)	77,5 (55 - 150)	80 (47 - 150)	0,39*

\**Mann-Whitney test*; <sup>#</sup> *Fisherov egzaktni test*

Statistički je značajna razlika u dobi između skupine umrlih i preživjelih bolesnika (*Hodges-Lehmann medijan* razlike -7 godina, uz 95 % interval pouzdanosti od -11 godina do -3 godine, *Mann-Whitney test* za nezavisne uzorke,  $P < 0,001$ ).

Klinička slika bolesti COVID-19 kod prijema u bolnicu prema skupinama bolesnika s obzirom na ishod liječenja prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Klinička slika kod prijema prema skupinama bolesnika s obzirom na ishod liječenja

<i>Varijable</i>	<i>Umrli</i> <i>N=65</i>	<i>Preživjeli</i> <i>N=162</i>	<i>P vrijednost*</i>
Pneumonija	56 (86,2 %)	114 (70,4 %)	0,02
Respiratorna insuficijencija	45 (69,2 %)	8 (4,9 %)	< 0,001

\**Fisher egzaktni test*

U Tablici 3. prikazan je broj bolesnika koji su premješteni u KBCOS iz opće bolnice na nastavak liječenja, te dani hospitalizacije i liječenje u *Jedinici intenzivne skrbi* prema skupinama bolesnika.

Tablica 3. Bolesnici premješteni iz općih bolnica u KBCOS, broj dana hospitalizacije i boravak u *Jedinici intenzivnoga liječenja*

<i>Varijabla</i>	<i>Umrli</i>	<i>Preživjeli</i>	<i>P vrijednost</i>
Premještaj iz opće bolnice (N, %)	16 (24,6 %)	18 (11,1 %)	0,006*
Dani hospitalizacije medijan (raspon)	12 (2-50)	9 (1-100)	0,2 <sup>#</sup>
Liječenje u <i>Jedinici intenzivnog liječenja</i>	39 (60,0 %)	6 (3,7 %)	< 0,001*

\**Fisher egzaktni test*; <sup>#</sup>*Mann-Whitney test*

Jedanaest (16,9 %) bolesnika sa smrtnim ishodom liječenja COVID-19 bolesti, inicijalno je hospitalizirano radi drugih indikacija: kardijalni arrest, ciroza jetre, embolija ilijakofemoralne arterije, epilepsija i stanje nakon hemoragijskoga inzulta, fraktura femura, ileus, infarkt miokarda, aktivacija sistemskoga eritematoznog lupusa, uroinfekt, te dva radi kardiokirurškoga zahvata (srčane premosnice).

Šesnaest (9,9 %) bolesnika koji su se oporavili od COVID-19 bolesti, prvotno je primljeno u bolnicu iz sljedećih razloga: mikrocitna anemija, apsces pupka, planirana artrodeza nožnoga palca, ulcerozni kolitis, divertikulitis i ileitis, epistaksa, cerebrovaskularni inzult, kardijalna dekompenzacija, akutizacija sistemskoga eritematoznog lupusa, akutni infarkt miokarda, planirana ugradnja totalne endoproteze kuka, uroinfekt; dva radi kolecistitisa, dva radi pijelonefritisa.

Većina bolesnika sa smrtnim ishodom (72,3 %) imala je dvije ili više kroničnih bolesti. U skupini bolesnika koji su se oporavili, za 53 bolesnika (32,7 %) navedena je jedna kronična bolest, a 66 bolesnika (40,8 %) imalo je više od jedne kronične bolesti. Jedanaest (6,8 %)

bolesnika koji su se oporavili, u anamnezi su naveli autoimunu bolest: psorijatični artritis, Churg Strauss vaskulitis, IgA deficijenciju, mijasteniju gravis, poliomiozitis, reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, sindrom Sjögren, tireoiditis; dva bolesnika sistemski eritematozni lupus. Broj kroničnih bolesti prema skupinama bolesnika prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Ukupan broj kroničnih bolesti prema skupinama bolesnika

<i>Ukupan broj bolesti</i>	<i>Umrli (N, %)</i>	<i>Preživjeli (N, %)</i>	<i>P vrijednost*</i>
0	7 (10,8)	43 (26,5)	0,01
1	11 (16,9)	53 (32,7)	0,02
2	16 (24,6)	34 (21,0)	0,59
3	16 (24,6)	22 (13,6)	0,05
4	10 (15,4)	5 (3,1)	0,002
5	5 (7,7)	2 (1,2)	0,02
6	0 (0,0)	3 (1,9)	0,56

*\*Fisher egzakti test*

U skupini bolesnika koji su preminuli, statistički značajno veći broj ih je imao atrijsku fibrilaciju, kardiomiopatiju, stanje nakon cerebrovaskularnog incidenta, renalnu insuficijenciju i hematološku malignu bolest (*Fisher egzakti test, P < 0,05*).

Učestalost kroničnih bolesti kod svih bolesnika te po skupinama prikazane su u Tablici 5.



Tablica 5. Učestalost kroničnih bolesti prema skupinama bolesnika s obzirom na ishod liječenja

<i>Kronična bolest</i>	<i>Svi bolesnici</i> <i>N = 227</i>	<i>Umrli</i> <i>N = 65</i>	<i>Preživjeli</i> <i>N = 162</i>	<i>P*</i>
Arterijska hipertenzija	142 (62,6 %)	48 (73,8 %)	94 (58,0 %)	0,08
Astma	6 (2,6 %)	2 (3,1 %)	4 (2,7 %)	1,00
Atrijska fibrilacija	33 (14,5 %)	17 (26,2 %)	16 (9,9 %)	0,003
Autoimuna bolest	11 (4,8 %)	0 (0,0 %)	11 (6,8 %)	0,04
Bolest srca	28 (12,3 %)	11 (16,9 %)	17 (10,5 %)	0,19
Duboka venska tromboza	8 (3,5 %)	1 (1,5 %)	7 (4,3 %)	0,45
Hematološka maligna bolest	10 (4,4 %)	7 (10,8 %)	3 (1,9 %)	0,007
Insuficijencija bubrega	10 (4,4 %)	7 (10,8 %)	3 (1,9%)	0,007
Kardiomiopatija	42 (18,5 %)	20 (30,8 %)	22 (13,6 %)	0,004
Kronična opstruktivna plućna bolest	21 (9,3 %)	9 (13,8 %)	12 (7,4 %)	0,14
Maligna bolest solidnih organa	18 (7,9 %)	8 (12,3 %)	10 (6,2 %)	0,17
Plućna embolija	7 (3,1 %)	2 (3,1 %)	5 (3,1 %)	1,00
Pretilost	8 (3,5 %)	5 (7,7 %)	3 (1,8 %)	0,05
Preboljeni cerebrovaskularni insult	21 (9,3 %)	12 (18,5 %)	9 (5,6 %)	0,004
Šećerna bolest	40 (17,6 %)	14 (21,5 %)	26 (16,0 %)	0,34
Bez kronične bolesti	50 (22,0 %)	7 (11,0 %)	43 (26,5 %)	0,01

\**Fisher egzaktni test* za umrle i preživjele

U skupini bolesnika koji su preminuli, medijan vrijednosti Hb na prvom i drugom mjerenju niži je u usporedbi s medijanom vrijednosti Hb u skupini bolesnika koji su se oporavili. Više od polovice bolesnika skupine s nepovoljnim ishodom liječenja imalo je Hb niži od donje referentne granice na oba mjerenja.

Na prvom mjerenju 96 (42,3 %) bolesnika imalo je vrijednosti DD >1000 µg/L FEU. Vrijednosti DD u rasponu od 1000 do 10 000 µg/L FEU izmjerene su kod 85 (37,4 %) bolesnika te izrazito visoke vrijednosti DD (> 10 000 µg/L FEU) kod 11 (4,8 %) bolesnika.

Laboratorijski parametri svih bolesnika na prvom i drugom mjerenju, kao medijan uz raspon te odstupanje od referentnoga intervala (RI), prikazani su u Tablici 6., Tablici 7. i Tablici 8.

Tablica 6. Laboratorijski parametri na prvom mjerenju kod svih bolesnika i prema skupinama ovisno o ishodu liječenja; medijan (raspon)

<i>Parametar/mjerna jedinica</i>	<i>Referentni interval (RI)</i>	<i>Svi bolesnici N*</i>	<i>Umrli N*</i>	<i>Preživjeli N*</i>	<i>P vrijednost #</i>
Hb (g/L)	M 138 - 175; Ž 119-157	134 (60 - 187) (N=226)	128 (60 - 174) (N=65)	136 (84 - 187) (N=161)	0,001
Trc (x 10 <sup>9</sup> /L)	158-424	189 (5 - 703) (N=226)	185 (5 - 396) (N=65)	191 (70 - 703) (N=161)	0,13
PV-INR		0,97 (0,85 - 4,8) (N=218)	1 (0,85 - 4,8) (N=65)	0,95 (0,86 - 4,4) (N=153)	< 0,001
APTV omjer	0,80 - 1,20	0,87 (0,6 - 2,2) (N=210)	0,98 (0,66 - 2,15) (N=56)	0,85 (0,64 - 2) (N=154)	< 0,001
DD (ug/L FEU)	< 500	888 (9,2 - 36800) (N=207)	1883 (186 - 34836) (N=54)	752 (170 - 36800) (N=153)	< 0,001
Fibrinogen (g/L)	1,8 -3,5	5,1 (0,7 - 10) (N=215)	4,9 (0,7 - 10) (N=61)	5,1 (1,1 - 9) (N=154)	0,37
AT aktivnost	0,85-1,37	1,1 (0,3 - 1,5) (N=181)	0,97 (0,33 - 1,39) (N=45)	1,07 (0,57 - 1,48) (N=136)	0,008
Feritin (ug/L)	M 30 - 300; Ž 10 -120	516,8 (6,5 - 6046) (N=115)	651 (6,5 - 6046) (N=32)	447 (16 - 2864) (N=83)	0,03
CRP (mg/L)	< 5,0	62,8 (0,7-1724) (N=216)	108 (2,2 - 601) (N=63)	41,9 (0,7 - 1724) (N=153)	< 0,001
IL-6 (ng/L)	< 7,0	43,3 (3,2 - 3078) (N=139)	84 (13 - 887) (N=33)	35 (3-3078) (N=106)	< 0,001
PCT (ug/L)	< 0,50	0,14 (0,02 - 139) (N=107)	0,26 (0,05 - 4,76) (N=32)	0,1 (0,02 - 139) (N=75)	< 0,001
Urea (mmol/L)	2,8 - 8,3	6,8 (2,6 - 57) (N=222)	10 (3,2 - 33) (N=62)	6 (2,6 - 57) (N=160)	< 0,001
Kreatinin (umol/L)	M 64 -104; Ž 49-90	85 (21 - 764) (N=218)	100 (43 - 764) (N=61)	82 (21 - 391) (N=157)	0,003
AST (U/L)	M 11 - 38; Ž 8-30	37 (11 - 3217) (N=193)	46 (11 - 3217) (N=54)	36 (11 - 1234) (N=139)	0,03
ALT (U/L)	M 12 - 48; Ž 10-36	32 (9 - 2126) (N=193)	30 (11 - 2126) (N=54)	33 (9 - 603) (N=139)	0,33
GGT (U/L)	M 11 - 55; Ž 9-35	48 (10 - 459) (N=191)	67 (14 - 431) N=54	42 (10 - 459) (N=137)	0,001

N\*- broj bolesnika za koje je učinjeno testiranje; # *Mann-Whitney test* za skupinu umrlih i preživjelih; Hb - hemoglobin; M - muškarci; Ž - žene; Trc - trombociti; PV INR- protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama; APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; DD - D dimeri; AT – antitrombin; CRP - C reaktivni protein; IL-6 interleukin 6; PCT- prokalcitonin; AST – aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; GGT- gama-glutamil transpeptidaza,

Tablica 7. Laboratorijski parametri na drugom mjerenju kod svih bolesnika te prema skupinama s obzirom na ishod liječenja

<i>Parametar/mjerna jedinica</i>	<i>Referentni interval</i>	<i>Svi bolesnici N*</i>	<i>Umrli N*</i>	<i>Preživjeli N*</i>	<i>P vrijednost<sup>#</sup></i>
Hb (g/L)	M 138 - 175; Ž 119 - 157	122 (70 - 167) (N=154)	111 (81 - 167) (N=49)	126 (70 - 158) (N=105)	0,01
Trc (x 10 <sup>9</sup> /L)	158 - 424	239,5 (13 - 602) (N=154)	191 (13 - 443) (N=49)	254 (22 - 602) (N=105)	< 0,001
PV-INR		1 (0,6 - 3,3) (N=115)	1,13 (0,6 - 3,3) (N=36)	0,99 (0,87 - 2,5) (N=79)	< 0,001
APTV omjer	0,80 - 1,20	0,85 (0,66 - 1,8) (N=105)	0,96 (0,68 - 1,84) (N=30)	0,82 (0,66 - 1,39) (N=75)	< 0,001
DD (ug/L FEU)	< 500	1318 (191 - 34984) (N=98)	4790 (194 - 34984) (N=27)	804 (191 - 34255) (N=71)	< 0,001
Fibrinogen (g/L)	1,8 - 3,5	4,7 (0,6 - 8,7) (N=100)	4,3 (0,6 - 7,3) (N=31)	4,7 (2 - 8,7) (N=69)	0,21
AT aktivnost	0,85 - 1,37	1,1 (0,5 - 1,5) (N=65)	1,1 (0,66 - 1,45) (N=11)	1,08 (0,5 - 1,47) (N=54)	0,83
Feritin (ug/L)	M 30 - 300; Ž 10 - 120	550 (11,6 - 7596) (N=81)	847 (111 - 6285) (N=20)	512 (11 - 7596) (N=61)	0,09
CRP (mg/L)	< 5,0	34 (0,6 - 539,8) (N=138)	117,5 (5,8 - 539,8) (N=45)	18 (0,6 - 469) (N=93)	< 0,001
IL-6 (ng/L)	< 7,0	17,8 (0,1 - 17431) (N=87)	37,3 (1,16 - 8168) (N=21)	13,8 (0,12 - 17431) (N=66)	0,001
PCT (ug/L)	< 0,50	0,2 (0,03 - 1038) (N=52)	0,26 (0,08 - 469) (N=19)	0,12 (0,03 - 1038) (N=33)	0,004
Urea (mmol/L)	2,8 - 8,3	7,3 (1,7 - 48,9) (N=133)	14 (1,9 - 48,9) (N=43)	6 (1,7 - 29) (N=90)	< 0,001
Kreatinin(umol/L)	M 64 -104; Ž 49-90	79 (32 - 899) (N=132)	101 (41 - 899) (N=43)	74 (32 - 646) (N=89)	< 0,001
AST (U/L)	M 11 - 38; Ž 8-30	47 (13 - 1628) (N=97)	60 (16 - 1628) (N=25)	45 (13 - 1606) (N=72)	0,16
ALT (U/L)	M 12 - 48; Ž 10-36	62 (7 - 4261) (N=98)	43 (11 - 4261) (N=25)	67 (7 - 357) (N=73)	0,03
GGT (U/L)	M 11 - 55; Ž 9-35	62 (12 - 666) (N=95)	84,5 (15 - 666) (N=24)	61 (12 - 574) (N=71)	0,52

N\*- broj bolesnika kojima je učinjeno testiranje; ; # *Mann-Whitney test* za skupinu umrlih i preživjelih; Hb - hemoglobin; M - muškarci; Ž - žene; Trc - trombociti; PV INR- protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama; APTV- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; DD - D dimeri; AT – antitrombin; CRP- C reaktivni protein; IL-6 interleukin 6; PCT-prokalcitonin; AST – aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; GGT- gama-glutamil transpeptidaza;

Tablica 8. Usporedba vrijednosti laboratorijskih parametara izmjerenih kod prvoga i kontrolnoga mjerenja prema skupinama bolesnika ovisno o ishodu liječenja

Parametar (RI, mjerna jedinica)	Vrijednost	Umrli		Preživjeli	
		N/N* (%)		N/N* (%)	
		1. mjerenje	2. mjerenje	1. mjerenje	2. mjerenje
Hb (M 138-175 g/L; Ž 119-157 g/L)	< RI	36/65 (55,4 %)	35/49 (71,4 %)	68/161 (42,2 %)	65/105 (61,9 %)
	< 100g/L	13/65 (20,0 %)	12/49 (24,5 %)	14/160 (8,7 %)	11/104 (10,5 %)
	< RI	26/65 (40,0 %)	14/49 (28,6 %)	49/161 (30,4 %)	15/104 (14,3 %)
Trc (158-424 x 10 <sup>9</sup> /L)	< 100 x 10 <sup>9</sup> /L	9/65 (13,8 %)	8/49 (22,2 %)	4/161 (2,5 %)	4/104 (3,8 %)
	PV > 1,2 INR	16/65 (24,6 %)	14/36 (38,8 %)	21/153 (13,7 %)	7/78 (8,9 %)
Fibrinogen (1,8 -3,5 g/L)	> RI	49/61 (80,3 %)	20/33 (64,5 %)	145/154 (94,0 %)	59/69 (85,5 %)
	> 5 g/L	28/61 (45,9 %)	11/33 (35,5 %)	84/154 (54,6 %)	28/69 (40,6 %)
AT (0,85-1,37)	< RI	10/45 (22,0 %)	2/12 (18,0 %)	10/135 (7,4 %)	28/54 (51,9 %)
AST (M 11 – 38; Ž 8-30 U/L)	> RI	38/54 (70,0 %)	17/26 (68,0 %)	66/139 (47,5 %)	46/72 (64,0 %)
ALT (M 12 – 48; Ž 10-36 U/L)	> RI	14/54 (26,0 %)	11/26 (44,0 %)	43/139 (30,9 %)	54/72 (74,0 %)
GGT (M 11 – 55; Ž 9-35 U/L)	> RI	31/54 (57,0 %)	13/26 (54,0 %)	57/139 (41,6 %)	39/72 (55,0 %)
Urea (2,8 - 8,3 mmol/L)	> RI	37/62 (59,7%)	29/43 (67,4 %)	48/160 (30,0 %)	27/90 (30,0 %)
Kreatinin (M 64 -104 umol/L; Ž 49-90 umol/L)	> RI	31/61 (50,8 %)	21/43 (48,8 %)	45/155 (29,0 %)	12/89 (13,5 %)
CRP (< 5,0 mg/L)	> RI	61/63 (96,8 %)	45/45 (100,0 %)	149/153 (97,0 %)	76/93 (82,0 %)
IL-6 (< 7,0 ng/L)	> RI	33/33 (100,0 %)	19/21 (90,5 %)	99/106 (93,0 %)	48/65 (73,0 %)
PCT (< 0,5 ug/L)	> RI	8/32 (25,0 %)	9/19 (47,0 %)	13/76 (17,0 %)	8/33 (24,0 %)
Feritin (M 30-300 ug/L; Ž 10-120 ug/L)	> RI	27/33 (84,0 %)	17/20 (85,0 %)	74/83 (89,0 %)	54/60 (89,0 %)

N/N\* - broj/ broj ukupno testiranih; Hb - hemoglobin; RI - referentni interval; M - muškarci; Ž - žene; Trc - trombociti; PV INR- protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama; DD - D dimeri; AT – antitrombin; CRP - C reaktivni protein; IL-6 interleukin 6; PCT - prokalcitonin; AST – aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; GGT- gama-glutamil transpeptidaza

Razina hemoglobina u oba mjerenja statistički značajno je niža kod bolesnika sa smrtnim ishodom liječenja u usporedbi sa skupinom bolesnika koji su se oporavili (*Mann-Whitney test* za nezavisne uzorke,  $P < 0,05$ ). Vrijednosti DD u oba mjerenja statistički značajno su veće u skupini bolesnika koji su preminuli (*Mann-Whitney test* za nezavisne uzorke,  $P < 0,05$ ).

Analizom korelacije koagulacijskih parametara i ishoda dobivena je statistički značajna negativna povezanost (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost koagulacijskih parametara i ishoda liječenja

<i>Parametar</i>	<i>Mjerenje</i>	<i>Spearmanov korelacijski koeficijent</i>	<i>P vrijednost</i>
D dimeri	1	-0,33	< 0,001
	2	-0,43	< 0,001
PV INR	1	-0,19	< 0,001
	2	-0,37	< 0,001
APTV omjer	1	-0,22	< 0,001
	2	-0,35	< 0,001
Fibrinogen	1	0,06	0,37
	2	0,11	0,26

1-prvo mjerenje; 2- drugo mjerenje; PV INR: protrombinsko vrijeme u internacionalnim jedinicama; APTV-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

Povišeni upalni parametri negativno su povezani s ishodom (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost upalnih parametara i ishoda liječenja

<i>Varijabla</i>	<i>Mjerenje</i>	<i>Spearmanov korelacijski koeficijent</i>	<i>P vrijednost</i>
CRP	1	-0,18	0,006
	2	-0,5	< 0,001
PCT	1	-0,4	< 0,001
	2	-0,4	0,003
IL-6	1	-0,34	< 0,001
	2	-0,34	0,001

CRP- C reaktivni protein; PCT- prokalcitonin; IL-6 interleukin 6

Najčešće preporučena doza NMH od ožujka do kraja lipnja bila je 0,5 mg/kg 1x dnevno supkutano, a od srpnja mod doze NMH bio je 0,75 mg/kg 1x dnevno supkutano. Srednja profilaktička doza NMH preporučena je najvećem broju bolesnika (91; 37,0 %). U skupini sa smrtnim ishodom liječenja statistički značajno je više bolesnika kojima nije preporučena tromboprofilaksa u odnosu na skupinu bolesnika koji su se oporavili (13,8 % i 3,7 %, *Fisher egzaktni test*,  $P=0,01$ ), kao i veći broj bolesnika kojima je preporučena doza NMH 0,5 mg/kg 2x dnevno 2 (12,3 % i 3,7 %, *Fisher egzaktni test*,  $P=0,03$ ).

Ukupni broj bolesnika prema određenom modalitetu tromboprofilakse prikazan je u Tablici 11.

Tablica 11. Broj bolesnika prema modalitetima tromboprofilakse

<i>Doza NMH</i>	<i>Svi bolesnici</i>	<i>Umrli (N, %)</i>	<i>Preživjeli (N, %)</i>	<i>P vrijednost *</i>
<0,5 mg/kg 1x dnevno	14 (6,2 %)	4 (6,2 %)	10 (6,2 %)	1,00
0,5 mg/kg 1x dnevno	64 (28,2 %)	14 (21,5%)	50 (30,9 %)	0,19
0,5 mg/kg 2x dnevno	14 (6,2 %)	8 (12,3 %)	6 (3,7 %)	0,03
0,75 mg/kg 1x dnevno	84 (37,0 %)	16 (24,6 %)	68 (42,0 %)	0,02
0,75 mg/kg 2x dnevno	14 (5,7 %)	6 (9,2 %)	8 (4,9 %)	0,23
1 mg/kg 1x dnevno	18 (7,3 %)	6 (9, 2 %)	12 (7,4 %)	0,59
1 mg/kg 2x dnevno	4 (1,6 %)	2 (3,1 %)	2 (1,2 %)	0,32
Nije preporučen	15 (6,6 %)	9 (13,8 %)	6 (3,7 %)	0,01

NMH-niskomolekularni heparin; \* *Fisher egzaktni test* za razlike između umrlih i preživjelih bolesnika

Učestalost tromboembolizma je 6,0 % (4 bolesnika) u skupini bolesnika koji su preminuli te 1,2 % (2 bolesnika) u skupini bolesnika koji su se oporavili. Iz skupine bolesnika koji su preminuli, dva su hospitalizirana pod dijagnozom tromboembolizma; jedan radi embolije plućnih arterija, drugi radi embolije ilijakofemoralne arterije. Jedan bolesnik iz skupine koja se oporavila hospitaliziran je radi cerebrovaskularnoga infarkta. Četiri bolesnika iz ovoga istraživanja, koja su razvila trombozu, bila su hospitalizirana značajno duže od medijana dana hospitalizacije (26; 39; 50 i 60 dana).

Za dva bolesnika iz skupine preminulih i za jednoga bolesnika iz skupine preživjelih postavljena je sumnja na heparinom induciranu trombocitopeniju (HIT). Prva bolesnica je liječena izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (eng. ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) i dobivala je nefrakcionirani heparin. S obzirom na razvoj

trombocitopenije, postavljena je sumnja na HIT. *Probirni test PAGIA* bila je slabo pozitivna. U tromboprofilaksi je nastavljen fondaparinuks. Tijek hospitalizacije kompliciran je tromboembolijom obje plućne arterije. Druga bolesnica tijekom hospitalizacije razvila je trombocitopeniju i hipofibrinogemiju te je potvrđena tromboza vena lijeve noge. Isključen je NMH te u tromboprofilaksi nastavljen fondaparinuks.

Jedan bolesnik iz skupine preživjelih inicijalno je hospitaliziran u KBCOS, potom premješten u *Kliniku za infektivne bolesti Fran Mihaljević* gdje je liječen na ECMO te razvio akutnu bubrežnu insuficijenciju. Tijekom boravka u *Klinici za infektivne bolesti Fran Mihaljević* postavljena je sumnja na HIT i tromboprofilaksa nastavljena fondaparinuksom. Po poboljšanju stanja vraćen je u KBCOS na nastavak liječenja - tijekom hospitalizacije kompliciran je pojavom nekroze stopala, a obradom je postavljena dijagnoza embolije arterije stopala.

Krvne pripravke primala su 22 (34,0 %) bolesnika skupine sa smrtnim ishodom te 13 (8,0 %) bolesnika koji su se oporavili. Statistički značajno veći broj bolesnika iz skupine sa smrtnim ishodom je primao krvne pripravke (*Fisher egzaktni test, P < 0,001*). U Tablici 12. prikazan je broj i vrsta transfundiranih KP prema skupinama bolesnika. Nije dokazana povezanost transfuzije s ishodom liječenja.

Tablica 12. Prikaz broja i vrste transfundiranih krvnih pripravaka prema skupinama bolesnika.

Vrsta krvnog pripravka	Umrli (N=22)		Preživjeli (N=13)	
	Bolesnici N (%)	Ukupni broj doza	Bolesnici N (%)	Ukupni broj doza
Eritrociti	17 (77,3)	110	12 (92,3)	57
Trombociti	5 (22,7)	33	0 (0,0)	0
Svježe zamrznuta plazma	4 (18,2)	37	3 (15,4)	10
Krioprecipitat	4 (18,2)	6	0 (0,0)	0
Ukupno	NP	186	NP	67

NP – nije primjenjivo

Kod prijema u bolnicu 13 (20,0 %) bolesnika, koji su preminuli, imali su značajnu anemiju (Hb < 100 g/L); od kojih je pet bolesnika imalo hematološku malignu bolest, dva bolesnika malignu bolest solidnoga organa, dva anemiju kronične bolesti, jedan nakon operativnoga zahvata frakture femura, jedan nakon operativnoga zahvata srčanih prenosnica; za dva bolesnika nije naveden jasan uzrok anemije. Devet od 13 (69,2 %) bolesnika sa značajnom anemijom tijekom hospitalizacije primilo je KE. Jedna bolesnica, koja je liječena na uređaju za ECMO, primila je ukupno 63 KE; 18 SZP, 19 KT i 2 krioprecipitata tijekom liječenja.



Iz skupine bolesnika koji su se oporavili, značajnu anemiju kod prijema u bolnicu imalo je 14 (8,6 %) bolesnika, od kojih je četvero imalo anemiju kronične bolesti, dva malignu bolest solidnoga organa i jedan bolesnik hematološku bolest; za sedam bolesnika nije poznat razlog anemije. Pet (od 14; 35,7 %) bolesnika sa značajnom anemijom primilo je KE. Jedan bolesnik koji je bio liječen na uređaju ECMO je politransfundiran i primio je ukupno 27 KE i 6 SZP.

U skupini bolesnika koji su preminuli bilo je sedam bolesnika (10,8 %) s osnovnom hematološkom bolesti. Broj trombocita niži od  $100 \times 10^9/L$  zabilježen je kod prijema u bolnicu kod devet bolesnika (13,8 %) koji nisu preživjeli i četiri bolesnika (2,5 %) koja su se oporavila. Koncentrate trombocita primila su tri bolesnika s osnovnom hematološkom bolešću i jedan bolesnik s trombocitopenijom u sklopu dekompenzirane ciroze jetre. Niti jedan bolesnik iz skupine bolesnika koji su se oporavili nije primao KT.

Skupina bolesnika sa smrtnim ishodom liječenja primila je statistički značajno više koncentrata trombocita u odnosu na bolesnike koji su se oporavili (*Fisher egzaktni test*,  $P < 0,001$ ).

Učestalost krvne grupe A primatelja KP u skupini bolesnika koji su umrli je 50,0 %, dok je 38,5 % primatelja KP skupine bolesnika, koji su se oporavili, bilo O krvne grupe. U Tablici 13. su prikazane učestalosti ABO i RhD krvne grupe bolesnika koji su primali KP prema skupinama.

Tablica 13. Učestalost ABO i RhD krvnih grupa primatelja krvnih pripravaka prema skupinama s obzirom na ishod liječenja

<i>ABO</i>	<i>RhD</i>	<i>Svi transfundirani bolesnici N (%)</i>	<i>Umrli N (%)</i>	<i>Preživjeli N (%)</i>
A	+	13 (37,1)	9 (40,9)	4 (30,8)
	-	2 (5,7)	2 (9,1)	0 (0,0)
O	+	10 (28,6)	5 (22,7)	5 (38,5)
	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
B	+	4 (11,4)	2 (9,1)	2 (15,4)
	-	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AB	+	5 (14,3)	3 (13,6)	2 (15,4)
	-	1 (2,9)	1 (4,5)	0 (0,0)
Ukupno		35 (100,0)	22 (100,0)	13 (100,0)

## RASPRAVA

U ovome istraživanju provedenom na skupini bolesnika liječenih početkom pandemije u KBCOS pod dijagnozom bolesti COVID-19, medijan dobi svih bolesnika je 67 godina uz jednak omjer muškaraca i žena. Nije dokazana povezanost spola s ishodom.

Rezultati prvih istraživanja objavljeni još prije službenoga početka pandemije (siječanj i veljača 2020. godine) uglavnom su s područja Kine te prikazuju podatke o bolesnicima liječenim pod dijagnozom COVID-19 koji su većinom bili muškarci medijalne dobi niže od 60 godina (4–6). Pretpostavka Zhang i sur. o razlogu češćega obolijevanja muškaraca je češći rad u vanjskim uvjetima i tržnicama jer je većina oboljelih bila povezana s Huanan tržnicom (48). Tang i sur. u Kini analizirali su podatke 449 bolesnika prosječne dobi 65 godina (49). Razlika u prosječnoj dobi oboljelih u različitim istraživanjima može biti posljedica malenoga broja analiziranih bolesnika. U obzir treba uzeti i starost populacije koja se istražuje. Prema posljednjem popisu stanovništva, u Republici Hrvatskoj je 22,5 % stanovništva starije od 65 godina (50). Prema Ningthoujam i sur., u Italiji je 22,8 %, a u Hong Kongu 16,4 % stanovništva starije od 65 godina (51).

Medijan dobi preminulih bolesnika iz ovoga istraživanja veći je od medijana dobi bolesnika koji su se oporavili (72 i 64). Atelj i sur. u analizi podataka bolesnika koji su liječeni radi teškoga oblika COVID-19 bolesti u *Klinici za infektivne bolesti Fran Mihaljević* dobili su medijan dobi preminulih bolesnika 70 godina, a 66 godina za bolesnike koji su se oporavili (52). Onder i sur. u istraživanju na oboljelima od bolesti COVID-19 u Italiji, izvijestili su da je medijan dobi preminulih 78 godina (53).

Smrtnost od bolesti COVID-19 u ovome istraživanju koje je obuhvatilo hospitalizirane bolesnike je 28,6 %. Graham i sur. dobili su smrtnost od 26,0 % u uzorku 394 korisnika staračkih domova u Velikoj Britaniji, dio bolesnika je bio asimptomatski (54). Huang i sur. u veljači 2020. godine objavili su podatke o 41 bolesniku liječenom hospitalno radi COVID-19 pneumonije čija je smrtnost 15,0 % (5). Sun i sur. u metaanalizi podataka o 50 466 bolesnika, kojima je bila potvrđena COVID-19 bolest, izvijestili su o značajno nižoj smrtnosti (4,3 %) (55). Prema Guan i sur. ukupna smrtnost od bolesti COVID-19 kod 1099 bolesnika je 1,4 %, ali ako se promatra skupina teže oboljelih (njih 173) smrtnost je 24,9 % (56). Smrtnost od bolesti COVID-19 razlikuje se ovisno o broju analiziranih bolesnika, medijanu dobi populacije kojoj bolesnici pripadaju te o težini njihove kliničke slike. Ako se analiziraju podatci hospitaliziranih

bolesnika očekuje se i veća smrtnost u odnosu na smrtnost asimptomatskih i lakše oboljelih bolesnika.

Velik udio svih bolesnika iz ovoga istraživanja imao je barem jednu kroničnu bolest, od toga najviše njih arterijsku hipertenziju (62,6 %), potom šećernu bolest (17,6 %) i kardiomiopatiju (18,5 %). Atelj i sur., kod bolesnika liječenih u *Klinici za zarazne bolesti Fran Mihaljević*, naveli su da je učestalost arterijske hipertenzije 53,0 %, šećerne bolesti 24,0 %, ishemijske bolesti srca 20,0 %, te kronične bolesti pluća 13,0 % (52). Onder i sur. na uzorku od 355 bolesnika koji su umrli od COVID-19 bolesti, naveli su da je 30,0 % njih imalo ishemijsku bolest srca; 35,5 % šećernu bolest; 20,3 % aktivnu malignu bolest; 24,5 % fibrilaciju atrijsku (53). Yang i sur. na uzorku od 1576 bolesnika koji su imali potvrđenu SARS-CoV-2 infekciju, dobili su učestalost od 21,1 % za hipertenziju; te 9,7 % za kardijalne bolesti (57). Bolesnici sa smrtnim ishodom liječenja češće su imali atrijsku fibrilaciju, kardiomiopatiju, arterijsku hipertenziju, hematološku malignu bolest te renalnu insuficijenciju. U našem istraživanju, učestalost kronične bolesti pluća je 13,8 % kod bolesnika sa smrtnim ishodom i 7,4 % u skupini bolesnika koji su se oporavili, za razliku od Zhang i sur. kod kojih je učestalost kronične bolesti pluća 1,4 % (48).

U ovome istraživanju vrijednosti DD u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom su statistički značajno veće u odnosu na skupinu bolesnika koji su se oporavili. Dokazana je statistički značajna negativna korelacija vrijednosti DD i ishoda liječenja što ukazuje da porast DD prati lošiji ishod liječenja. Levi i sur. zaključili su da bolesnici s razinom DD 6 puta većom od RI imaju značajan rizik od smrti (10). Giusti i sur. na podacima bolesnika iz Italije došli su do sličnoga zaključka da su visoke vrijednosti DD prediktivni čimbenik lošega ishoda liječenja (12).

Od početka pandemije preporuke stručnih društava bile su svim bolesnicima hospitaliziranim radi COVID-19 bolesti davati profilaktičku dozu NMH, a individualnim pristupom procijeniti kojim bolesnicima treba dati veću dozu NMH (36,58). Prema Tang i sur. primjena NMH smanjila je smrtnost kod bolesnika koji su imali izrazito povišene DD, ali ukupno gledano nije primijećena korist od primjene NMH (49). Kasnije su objavljeni rezultati kliničkih randomiziranih studija, koji su pokazali da nema razlike u preživljenju i broju dana bez respiratorne potpore kod teško oboljelih bolesnika liječenih u *Jedinici intenzivnog liječenja* koji su primali terapijske doze NMH, u odnosu na bolesnike koji su primali standardnu tromboprolifaksu (0,5 mg /kg 1x dnevno) (59–61).

Ovo istraživanje prikazuje liječenje bolesti COVID-19 u prvom valu pandemije (od ožujka do lipnja 2020. godine) kada je većini bolesnika već kod prijema u bolnicu preporučena standardna tromboprofilaksa (NMH 0,5 mg/kg 1x dnevno), a početkom drugoga vala pandemije (srpanj 2020. godine) intermedijarna doza NMH (0,75 mg/kg 1x dnevno) (36,42). Tijekom hospitalizacije individualnim pristupom, doza NMH se prilagođavala ovisno o kliničkoj slici bolesti, vrijednostima laboratorijskih parametara i riziku za tromboembolizam ili krvarenje. Dobivena je statistički značajna razlika u modalitetu doze NMH između skupina bolesnika, ali nije dokazana povezanost doze NMH s ishodom.

U ovome istraživanju analizirani su podaci 13 hematoloških bolesnika liječenih radi COVID-19 bolesti od kojih je sedam preminulo (54,0 %). Van Doesum i sur. izvijestili su da je smrtnost kod oboljelih od hematološke maligne bolesti 34,0 % (62). Bolesnici sa značajnom trombocitopenijom uglavnom ne dobivaju tromboprofilaksu jer imaju veći rizik krvarenja. U ovome istraživanju četiri (6,2 %) bolesnika iz skupine umrlih dobili su minimalnu dozu NMH, a devet (13,8 %) bolesnika je imalo kontraindikaciju za NMH (anemija, loša bubrežna funkcija). Na ovako malom uzorku bolesnika teško je zaključiti što je značajnije utjecalo na ishod - osnovna bolest ili koagulopatija u sklopu bolesti COVID-19.

Učestalost tromboembolizma u ovome istraživanju je 6,0 % u skupini bolesnika koji su preminuli te 1,2 % u skupini bolesnika koji su se oporavili. S obzirom da je ovo presječno istraživanje na povijesnim podacima, probir za venski tromboembolizam (VTE) nije rađen rutinski za sve bolesnike, nego samo kad je postavljena klinička sumnja na VTE. Klok i sur. analizom podataka kritično oboljelih liječenih u JIL-u, dobili su incidenciju VTE 27,0 % (13). Mumoli i sur. prikazali su incidenciju tromboembolijskih komplikacija na 476 bolesnika u prvom (13,8 %) i drugom valu (18,1 %) pandemije, te veću incidenciju VTE u drugome valu objasnili dužim trajanjem hospitalizacije i većim brojem probirnih testova na VTE (63). Četiri bolesnika iz ovoga istraživanja koja su razvila trombozu bila su hospitalizirana značajno duže od medijana dana hospitalizacije (26; 39; 50 i 60 dana).

U ovome istraživanju za dva bolesnika iz skupine sa smrtnim ishodom i jednoga bolesnika iz skupine koja se oporavila postavljena je sumnja na HIT uz razvoj tromboembolije. Dvoje od njih je liječeno na uređaju ECMO i dobivali su nefrakcionirani heparin, a jedna bolesnica je dobivala profilaktičke doze NMH. Sulakshana i sur. u preglednom radu izvijestili su o HIT-i u bolesnika s COVID-19 infekcijom za razdoblje studeni 2019. do prosinca 2020. na ukupno 35 bolesnika, od kojih je 57,0 % bilo izloženo NMH, a ostatak nefrakcioniranom heparinu (64). Lingamaneni i sur. prikazali su slučaj teško oboljeloga od COVID-19 koji je razvio trombozu

vene noge, te je potvrđena dijagnoza HIT-e, te 4 bolesnika za koje se sumnjalo da imaju HIT (pozitivan probirni test, prema 4T skor i prisutnosti tromboembolizma), no isti je isključen funkcionalnim testom (65). Bidar i sur. prikazali su dva bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti COVID-19 te laboratorijski potvrđenom dijagnozom HIT-e (66).

Krvne pripravke primilo je 35 (15,4%) bolesnika liječenih radi bolesti COVID-19. Prema skupinama bolesnika, značajno je više transfundiranih bolesnika u skupini sa smrtnim ishodom (34,0 % i 8,0 %). Prema podacima istraživanja Quagliette i sur. KP je primalo 20,1 % oboljelih od bolesti COVID-19, te su značajnije više transfundirani bolesnici liječeni u *Jedinici intenzivnog liječenja* u usporedbi s bolesnicima liječenima na drugim odjelima (37,0 % i 14,6 %) (67). U analizi na 11 041 bolesniku De Simone i sur. dobili su podatak da je njih 3,3 % primilo KP (68). Marin-Mori i sur. izvijestili su o 2,7 % transfundiranih bolesnika od njih ukupno 1348 (69). Udio transfundiranih bolesnika u ovome istraživanju je veći jer su analizirani podatci samo hospitaliziranih bolesnika.

U ovome istraživanju 13 (20,0 %) bolesnika koji su preminuli imali su značajnu anemiju (Hb < 100 g/L) kod prijema u bolnicu, od toga ih je devet (69,2 %) tijekom hospitalizacije primilo KE. Četiri bolesnika su transfundirana različitim KP budući da su hospitalizirana radi operativnoga zahvata koji su zahtijevali transfuzijsku potporu: dva radi srčanih premosnica, jedan radi frakture femura i jedan radi ileitisa. U istraživanju Worrall i sur. od 333 oboljela od bolesti COVID-19 tek je mali udio transfundiran (3,7 %), a većina ih je imala anemiju kod prijema u bolnicu zbog maligne bolesti ili insuficijencije koštane srži (70). Pagano i sur. analizirali su podatke 128 bolesnika te dobili podatak da je 10,0 % bolesnika primalo KP, a većina njih je imala anemiju kronične bolesti (71).

Udio transfundiranih bolesnika u ovome istraživanju usporediv je s podacima iz literature, iako je nešto manji udio transfundiranih kad se analizira sve oboljele od bolesti COVID-19, a veći u skupini teže oboljelih bolesnika. Važno je naglasiti da je većina bolesnika, koja je primala KP, imala kroničnu anemiju ili uzrokovanu malignom bolesti, te da sama bolest COVID-19 nije uzrokovala značajnu anemiju i trombocitopeniju.

Ukupni broj primijenjenih KP u ovome istraživanju je 253 (60,0% od toga KE), što je 7 doza KP po bolesniku i usporedivo je s rezultatima Sanz i sur. (6,5 doza po bolesniku), a više od broja doza KP prikazanih od De Simone i sur. (4,8 doza po bolesniku) i Marin-Mori i sur. (2,9 doza po bolesniku) (46,68,69).

Krvna grupa ABO i RhD ne određuje se rutinski za sve hospitalizirane bolesnike, radi čega su dostupni samo podaci za bolesnike koju su primali KP. U skupini sa smrtnim ishodom 11 (50,0 %) primatelja KP je krvne grupe A, što je više u odnosu na oporavljene bolesnike (30,8 %) i opću populaciju u RH (38,0 %) (72). U skupini oporavljenih pet (38,5%) primatelja KP je 0 krvne grupe, što je više od učestalosti iste krvne grupe u skupini sa smrtnim ishodom (22,7 %).

Jukić i sur. usporedili su učestalost ABO i RhD krvnih grupa u općoj populaciji u Republici Hrvatskoj i učestalost ABO i RhD krvnih grupa u oboljelih od bolesti COVID-19 (72). Dobivene su sljedeće učestalosti krvnih grupa u općoj populaciji: 38,0 % za A, 37,0 % za O, 18,0 % za B te 7,0 % za AB. U oboljelih od bolesti COVID-19 liječenih u *KB Dubrava* i *Klinici za infektivne bolesti Fran Mihaljević* fenotip A bio je najčešći (42,0 %), potom 0 (32,0 %), B (17,0 %) i AB (9,0 %) (72).

Wu i sur. su našli veću učestalost krvne grupe A kod oboljelih od bolesti COVID-19 te zaključili da osobe krvne grupe A imaju veću sklonost infekciji (73). Brdar i sur. prikazali su veću učestalost krvnih grupa A i AB kod oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije u odnosu na opću populaciju (74).

U ovome istraživanju je malen broj bolesnika kojima je određena krvna grupa i to isključivo tijekom prijetransfuzijskoga testiranja te ne možemo potvrditi veću sklonost bolesnika određene krvne grupe za bolest COVID-19, ali možemo reći da su u ovome uzorku bolesnici kojima su bili potrebni KP češće bili krvne grupe A.

## ZAKLJUČAK

1. Medijan dobi svih bolesnika liječenih zbog COVID-19 bolesti je 67 godina (raspon od 26 do 96 godina). Smrtni ishod nastupio je kod 65 (28,6 %) bolesnika. Bolesnici koji su preminuli statistički značajno su stariji u odnosu na bolesnike koji su se oporavili. Nije dokazana povezanost spola i tjelesne mase s ishodom liječenja.
2. Većina bolesnika iz skupine koja je imala smrtni ishod imala je dvije ili više kroničnih bolesti. Preminuli bolesnici imali su statistički značajno češće atrijsku fibrilaciju, kardiomiopatiju, renalnu insuficijenciju i hematološku malignu bolest.
3. Povišeni DD izmjereni su kod 96 (42,3 %) bolesnika, od toga izrazito visoke vrijednosti kod 11 (4,8 %) bolesnika. Postoji negativna povezanost koagulacijskih i upalnih parametara s ishodom liječenja.
4. Od srpnja 2020. godine većem broju bolesnika preporučena je intermedijarna doza NMH (0,75 mg/kg 1x dnevno) što je u skladu s preporukama stručnih i znanstvenih društava. Postoji statistički značajna razlika o modalitetu doze NMH između skupine umrlih i preživjelih bolesnika, ali nije dobivena statistički značajna povezanost doze NMH i ishoda liječenja.
5. Statistički značajno veći broj bolesnika u skupini sa smrtnim ishodom primao je KP. Učestalost primatelja KP krvne grupe A u ovoj skupini veća je u odnosu na učestalost iste krvne grupe u općoj populaciji. Skupina bolesnika sa smrtnim ishodom primila je statistički značajno više KT. Nije dobivena značajna povezanost transfuzije s ishodom.

## SAŽETAK

UVOD/CILJ: Klinička slika bolesti COVID-19 varira od asimptomatske do kritičnih oblika akutne respiratorne insuficijencije sa smrtonosnim ishodom. U istraživanjima objavljenim na početku pandemije, starija dob, kronične bolesti i povišeni D dimeri povezivali su se s lošijim ishodom liječenja bolesti COVID-19. Prema prvim preporukama *Međunarodnoga udruženja za trombozu i hemostazu*, svim bolesnicima hospitaliziranim pod dijagnozom bolesti COVID-19 trebalo je dati barem profilaktičku dozu niskomolekularnoga heparina (NMH). Cilj rada je ispitati postoji li razlika kliničkih osobina, laboratorijskih parametara, trajanja hospitalizacije, modaliteta tromboprofilakse, potrošnje krvnih pripravaka i učestalosti ABO i RhD krvnih grupa između skupine preživjelih i umrlih bolesnika liječenih pod dijagnozom bolesti COVID-19 u početku pandemije u *Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCOS)*.

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je provedeno kao presječna studija na povijesnim podacima bolesnika liječenih u vremenskom razdoblju od 1. ožujka do 1. studenoga 2020. godine. Podatci su preuzeti iz bolničkoga informatičkog sustava (BIS IN2 ) i e-Delphyna *Kliničkoga zavoda za transfuzijsku medicinu KBCOS*. U istraživanju su analizirani demografski (dob, spol, masa) i klinički podatci (kronične bolesti, klinička slika), laboratorijski parametri, trajanje hospitalizacije, modalitet tromboprofilakse, učestalost ABO i RhD krvnih grupa te potrošnja krvnih pripravaka kod 227 bolesnika. Bolesnici su s obzirom na ishod liječenja podijeljeni u skupinu sa smrtnim ishodom i skupinu bolesnika koji su se oporavili. Za statističku analizu korišten je MedCalc® Statistical Software version 20.010 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021). Razina značajnosti postavljena na  $P < 0,05$ .

REZULTATI: Medijan dobi svih bolesnika je 67 godina (raspon 26 - 96). Većina bolesnika imala je barem jednu kroničnu bolest. Smrtni ishod nastupio je kod 65 (28,6 %) bolesnika. Povišeni upalni i poremećeni koagulacijski parametri negativno su povezani s ishodom. Većina bolesnika dobivala je tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom (NMH). Nije dokazana statistički značajna povezanost doze NMH i ishoda. Novonastala tromboza zabilježena je kod 6 (2,6 %) bolesnika. Krvne pripravke primalo je 35 (15,4 %) bolesnika. Značajno je više transfundiranih bolesnika u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom u usporedbi s oporavljenim bolesnicima. ZAKLJUČAK: Starija životna dob, kronične bolesti, anemija, povišeni upalni i koagulacijski parametri rizični su čimbenici za loš ishod liječenja bolesti COVID-19.



## **SUMMARY**

**TITLE:** Thromboprophylaxis in patients treated for SARS-CoV-2 infection at the beginning of the pandemic – single center experience

**INTRODUCTION/AIM:** From the first reports on COVID-19, age, chronic diseases, and elevated D dimers were associated with poor outcome. The aim of this paper is to evaluate laboratory parameters, thromboprophylaxis, transfusion requirements, and ABO blood groups frequency in surviving and deceased patients treated for COVID-19 at the beginning of the pandemic in the Clinical Medical Center Osijek.

**MATERIALS AND METHODS:** The research was conducted as a cross-sectional study based on historical data of 227 patients treated in the period from 1st March to 1st November 2020. The data were taken from the information system of the Clinic for Transfusion Medicine.

**RESULTS:** The median age of all patients is 67 years (range 26 - 96). The death occurred in 28,6 % of the patients. Elevated inflammatory and coagulation parameters are negatively associated with outcome. Most patients received thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH). There is no statistically significant connection between LMWH dose and outcome. In the group with poor outcome, statistically significantly higher number of patients were transfused, and among them the frequency of A blood group was 50.0 %.

**CONCLUSION:** Age, chronic diseases, elevated inflammatory and coagulation parameters are the risk factors for a poor outcome of COVID-19 infection.

## LITERATURA

1. O WH. WHO Director General's speeches. 2020. str. 4 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020><https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, i sur. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*. 2020;395(10228):949–50.
3. Simmonds P, Adams MJ, Benkő M, Breitbart M, Brister JR, Carstens EB, i sur. Virus taxonomy in the age of metagenomics. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(3):161–8.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, i sur. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497–506.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507–13.
7. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*. 2020;23(5):1416–24.
8. Elmore R, Schmidt L, Lam J, Howard BE, Tandon A, Norman C, i sur. Risk and protective factors in the COVID-19 pandemic: a rapid evidence map. *Front Public Health*. 2020;8:582205.
9. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1–13.
10. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. U: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2020. str. 781–4.
11. Fan BE, Chang CCR, Teo CHY, Yap ES. COVID-19 coagulopathy with superior mesenteric vein thrombosis complicated by an ischaemic bowel. *Hamostaseologie*. 2020;40(05):592–3.
12. Giusti B, Gori AM, Alessi M, Rogolino A, Lotti E, Poli D, i sur. Sars-CoV-2 induced coagulopathy and prognosis in hospitalized patients: a snapshot from Italy. *Thromb Haemost*. 2020;120(08):1233–6.

13. Klok FA, Kruip M, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, i sur. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.
15. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, i sur. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–67.
16. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, i sur. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–82.
17. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, i sur. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):192–201.
18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, i sur. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):120–8.
19. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, i sur. COVID-19–associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation.* 2021;143(3):230–43.
20. Shehi E, Chilimuri S, Shin D, Patel M, Ali N, Niazi M. Microthrombi in skin biopsy of a patient with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020;6(12):1327–9.
21. Waite AAC, Hamilton DO, Pizzi R, Ageno W, Welters ID. Hypercoagulopathy in severe COVID-19: implications for acute care. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1654–67.
22. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2014;123(17):2605–13.
23. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? U: Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; 2020. str. 777–80.
24. Colling ME, Kanthi Y. COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine.* 2020;25(5):471–8.
25. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *European Respiratory Journal [Internet].* 2020. [citirano 15. prosinac 2023.];56(1). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001608.short>

26. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, i sur. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(6).
27. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, i sur. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(10):1169–79.
28. Linkins L, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:98–103.
29. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, i sur. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(7):1738–42.
30. Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, Münch FH, Koerner R, Kamhieh-Milz J, i sur. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
31. Zaid Y, Guessous F, Puhm F, Elhamdani W, Chentoufi L, Morris AC, i sur. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):635–9.
32. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, i sur. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182–96.
33. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, i sur. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):251–9.
34. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, i sur. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–6.
35. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecarnot F, i sur. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*. 2020;56(4).
36. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, i sur. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023–6.
37. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(03):437–44.
38. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173644.

39. Kow CS, Hasan SS. Pharmacologic therapeutic options for thromboprophylaxis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:29–30.
40. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, i sur. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2022;399(10319):50–9.
41. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289(3):411–9.
42. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, i sur. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72–81.
43. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, i sur. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2391–9.
44. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, i sur. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1597–628.
45. Kyriakoulis KG, Kollias A, Kyriakoulis IG, Kyprianou IA, Papachrysostomou C, Makaronis P, i sur. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: systematic review of national and international clinical guidance reports. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(1):96–110.
46. Sanz C, Faúndez A, García A, Rodríguez M, Jaramillo AC, Pereira A. Clinical characteristics and indications for blood transfusion in patients with SARS-CoV-2 infection. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022;159(5):230–3.
47. Al-Riyami AZ, Burnouf T, Wood EM, Devine D V, Oreh A, Apelseh TO, i sur. International Society of Blood Transfusion survey of experiences of blood banks and transfusion services during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang [Internet]*. 2022. [citirano 15. prosinac 2023.]; Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/vox.13256>
48. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, i sur. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–41.
49. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1094–9.
50. Objavljeni konačni rezultati Popisa 2021.e.
51. Ningthoujam R, Khomdram D. WHO statement—“Older people are at highest risk from COVID-19”: Should the hypothesis be corroborated or rejected? *Med Hypotheses*. 2020;144:109896.

52. Atelj A, Krajinović V, Santini M, Papić N, Vargović M, Kotarski V, i sur. Bolesnici liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti" Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog bolesti COVID-19. *Infektološki glasnik*. 2020;40(2):55–63.
53. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–6.
54. Graham NSN, Junghans C, Downes R, Sendall C, Lai H, McKirdy A, i sur. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *Journal of Infection*. 2020;81(3):411–9.
55. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612–7.
56. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708–20.
57. Yang J, Zheng YA, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, i sur. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2020;94:91–5.
58. Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Kyriakoulis IG, Catalano M, Spyropoulos AC, Schulman S, i sur. Practical Recommendations for Optimal Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: A Consensus Statement Based on Available Clinical Trials. *J Clin Med*. 2022;11(20):5997.
59. REMAP-CAP and ATTACC Investigators A 4a. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(9):777–89.
60. Lopes RD, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, i sur. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10291):2253–63.
61. Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, Noohi F, i sur. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinic. *JAMA*. 2021;325(16):1620–30.
62. van Doesum J, China A, Pagliaro M, Pasquini MC, van Meerten T, Bakker M, i sur. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia*. 2020;34(9):2536–8.
63. Mumoli N, Conte G, Cei M, Vitale J, Capra R, Rotiroti G, i sur. In-hospital fatality and venous thromboembolism during the first and second COVID-19 waves at a center opting for standard-dose thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2021;203:82–4.

64. Sulakshana S, Nayak SS, Perumal S, Das BP. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19: A systematic review. *Anesth Essays Res.* 2021;15(4):341.
65. Lingamaneni P, Gonakoti S, Moturi K, Vohra I, Zia M. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620944091.
66. Bidar F, Hékimian G, Martin-Toutain I, Lebreton G, Combes A, Frère C. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation: two case reports. *Journal of Artificial Organs.* 2021;24(2):277–81.
67. Quaglietta A, Nicolucci A, Posata R, Frattari A, Parruti G, Accorsi P. Impact of Covid-19 epidemic on the activities of a blood centre, transfusion support for infected patients and clinical outcomes. *Transfusion Medicine.* 2021;31(3):160–6.
68. DeSimone RA, Costa VA, Kane K, Sepulveda JL, Ellsworth GB, Gulick RM, i sur. Blood component utilization in COVID-19 patients in New York City: transfusions do not follow the curve. *Transfusion (Paris).* 2021;61(3):692–8.
69. Marín-Mori K, González-Gascón y Marín I, Foncillas-García M, Muñoz-Novas C, Infante M, Churruca-Sarasqueta J, i sur.. Blood transfusion activity in a general hospital during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang.* 2021;116(5):574–80.
70. Worrall AP, Kelly C, O'Neill A, Reidy N, O'Doherty M, Griffin L, i sur. Transfusion requirements in patients with COVID-19. *Eur J Haematol.* 2021;106(1):132–134.
71. Pagano MB, Cataife G, Fertrin KY, Gernsheimer T, R. Hess J, Staley E, i sur. Blood use and transfusion needs at a large health care system in Washington state during the SARS-CoV-2 pandemic. *Transfusion (Paris).* 2020;60(12):2859–66.
72. Jukić I, Hećimović A, Vuk T, Vinković M, Kereš T, Lampalo M, i sur. Prevalence of ABO and RhD blood group phenotypes in the Croatian population and in patients with severe COVID-19 in Croatia. *Blood Transfusion.* 2022;20(6):489.
73. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clinica chimica acta.* 2020;509:220–3.
74. Brdar I, Jerković I, Bašić Ž, Kunac N, Anđelinović D, Bezić J, i sur. ABO and Rh blood groups, demographics, and comorbidities in COVID-19 related deaths: a retrospective study in Split-Dalmatia County, Croatia. *Transfusion and Apheresis Science.* 2022;103440.

## ŽIVOTOPIS AUTORA

Nikolina Brkić rođena je 12. kolovoza 1989. godine u Vinkovcima gdje je završila *Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića*. Studirala je na *Medicinskom fakultetu u Osijeku* od 1. listopada 2008. godine do 17. lipnja 2014. godine. Liječnički staž je odradila u *Općoj županijskoj bolnici Vinkovci*. 30. kolovoza 2022. položila je specijalistički ispit te stekla naziv specijalist transfuzijske medicine.

Majka je troje djece.

Početkom listopada 2017. godine upisala je Poslijediplomski doktorski studij *Biomedicina i zdravstvo Medicinskoga fakulteta u Osijeku*. U akademskoj godini 2021./2022. odslušala je i položila ispite na Poslijediplomskom specijalističkom studiju *Transfuzijska medicina Medicinskog fakulteta u Zagrebu*.

Objavljeni radovi:

1. Brkić N, Terzić V, Svagelj M, Cvrković M, Brkić H, Svagelj D. The prevalence and characteristics of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in dyspeptic patients in Eastern Croatia, determined by immunohistochemistry. *Period Biol.* 2017;119(1).
2. Brkić N, Coha B, Milinković IL, Ljubičić IV. Clinical and histological correlation in the diagnosis of lipodermatosclerosis. *Medica Jadertina.* 2018;48(4).
3. Lukić Milinković I, Breškić Ćurić Ž, Krajina-Andričević M, Brkić N. Treacher Collins syndrome: aneurysm of the ascending aorta and severe aortic insufficiency. *Liječnički Vjesn.* 2020;142(1–2):35–6.
4. Brkić N, Milić M, Bekavac M, Marković M, Perković D. Acquired hemophilia A secondary to SARS-CoV-2 pneumonia: a case report. *Biochem medica.* 2022;32(3):422–8.