

# Pojavnost bolesti COVID-19 u odnosu na krvne grupe pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac

---

Kramberger, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:159070>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek  
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO  
OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Maja Kramberger**

**POJAVNOST BOLESTI COVID-19  
U ODNOSU NA KRVNE GRUPE  
HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA  
NA COVID ODJELU OPĆE BOLNICE  
KARLOVAC**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Maja Kramberger**

**POJAVNOST BOLESTI COVID-19  
U ODNOSU NA KRVNE GRUPE  
HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA  
NA COVID ODJELU OPĆE BOLNICE  
KARLOVAC**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2022.**

Rad je ostvaren na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac.

Mentorica: doc. dr. sc. Ivana Škrlec

Rad sadrži 47 listova, devet tablica i četiri slike.

**Znanstveno područje:** Biomedicina i zdravstvo

**Zdravstveno polje:** Kliničke medicinske znanosti

**Znanstvena grana:** Infektologija

## ZAHVALA

*Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Ivani Škrlec na pruženoj podršci, strpljenju, uloženom vremenu i trudu u izradi ovog diplomskog rada.*

*Rad želim posvetiti svojoj majci te kćerima Rei i Niki, koje su mi bila najveća podrška i pomoć tijekom školovanja. Hvala im na pomoći, strpljenju, razumijevanju, pruženoj ruci pri svakom padu...*

*Naposljetku, hvala Onome, koji daje snagu, koji me vodi i koji je uvijek tu!*

## SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Krvne grupe	1
1.1.1. Povijesni pregled otkrića krvnih grupa	2
1.1.2. ABO sustav krvnih grupa	3
1.1.3. Rh sustav	4
1.1.4. Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu	4
1.1.5. Određivanje krvne grupe i Rh faktora	5
1.2. Bolest COVID-19	6
1.2.1. Način prijenosa virusa	6
1.2.2. Kliničke manifestacije bolesti	7
1.2.3. Dijagnostički postupci	8
1.2.4. Liječenje bolesti	9
1.2.5. Komplikacije	10
1.3. Povezanost bolesti COVID-19 i krvnih grupa	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	12
2.1. Specifični ciljevi	12
3. ISPITANICI I METODE	13
3.1. Ustroj studije	13
3.2. Ispitanici	13
3.3. Metode istraživanja	13
3.4. Statističke metode	14
4. REZULTATI	15
4.1. Zastupljenost ABO krvnih grupa u kohorti pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu OB Karlovac	17
4.2. Razlike u pojavnosti infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na RhD status pacijenata	18
	1

4.3. Povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe u odnosu na spol ispitanika	20
4.4. Povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe u odnosu na ishod bolesti	22
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČAK	30
7. SAŽETAK	31
8. SUMMARY	32
9. LITERATURA	33
10. ŽIVOTOPIS	37
11. PRILOZI	38

## POPIS KRATICA

AHRF	akutno hipoksemično respiratorno zatajenje (engl. <i>acute hypoxemic respiratory failure</i> )
ARDS	sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. <i>acute respiratory distress syndrome</i> )
COVID-19	bolest koronavirusa 2019.
CRRT	kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija (engl. <i>continuous renal replacement therapy</i> )
HFNO	kisik s visokim protokom (engl. <i>high-flow nasal oxygen</i> )
ISBT	Međunarodno društvo za transfuziju krvi (engl. <i>International Society of Blood Transfusion</i> )
NAAT	testiranje umnažanja nukleinske kiseline (engl. <i>nucleic acid amplification test</i> )
NIV	neinvazivna ventilacija (engl. <i>noninvasive ventilation</i> )
ORF	otvoreni okvir čitanja (engl. <i>open reading frames</i> )
PTHR	poslijetransfuzijska hemolitička reakcija (engl. <i>posttransfusion hemolytic reaction</i> )
RBC	crvene krvne stanice (engl. <i>red blood cells</i> )
RT-PCR	reverzna transkripcija lančane reakcije polimeraze
SARS-CoV-2	virus koronavirusne bolesti (engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i> )
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija



## POPIS TABLICA

Tablica 1. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na ABO krvnu grupu .....	16
Tablica 2. Klinički podatci pacijenata s obzirom na ABO krvne grupe .....	17
Tablica 3. Opći podatci pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu .....	18
Tablica 4. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na Rh faktor .....	20
Tablica 5. Klinički podatci pacijenata u odnosu na RhD status .....	21
Tablica 6. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na spol .....	22
Tablica 7. Klinički podatci pacijenata u odnosu na spol .....	23
Tablica 8. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata ABO krvnih grupa u odnosu na ishod liječenja .....	24
Tablica 9. Multivarijantna analiza ABO krvnih grupa za smrtnost povezanu s COVID-19 bolesti .....	25

## POPIS SLIKA

Slika 1. Ishod liječenja svih pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu .....	19
Slika 2. Ishod liječenja pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu u odnosu na RhD status .....	20
Slika 3. Ishod liječenja pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu u odnosu na spol .....	22
Slika 4. Kaplan Meierova krivulja preživljavanja pacijenata ABO krvnih grupa hospitaliziranih na COVID odjelu .....	24

## 1. UVOD

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) koji se pojavio u Wuhanu (Kina) u prosincu 2019. godine predstavlja veliku prijetnju stanovništvu svijeta. Uzrokuje bolest koronavirusa 2019. (COVID-19). COVID-19 utječe na ljude na različite načine. Ima širok raspon simptoma, međutim, velik udio zaraženih pacijenata ostaje asimptomatski. COVID-19 ima razdoblje inkubacije od jednog do 14 dana, ali obično je potrebno 3 – 7 dana da se pojave simptomi. Međutim, postoji značajan broj slučajeva u kojima je infekciji SARS-CoV-2 virusom trebalo više od 14 dana da se simptomi pojave (1).

Krvne grupe su skupine u koje se krv dijeli prema antigenima koji su prisutni na membranama eritrocita te prema odgovarajućim antitijelima koja su prisutna u krvnoj plazmi. Krvne se grupe nasljeđuju prema Mendelovim zakonima nasljeđivanja, odnosno kombinacijom majčinih i očevih gena te su to biološke osobine koje ostaju nepromijenjene tijekom cijelog života. Karl Landsteiner, austrijski biolog i liječnik, smatra se jednim od najvažnijih pojedinaca u području transfuzijske medicine. Poznat je po razvoju modernog sustava klasifikacije krvnih grupa (2). Poznata je povezanost između krvnih grupa i osjetljivosti na neke virusne infekcije. Antigeni krvne grupe su glikoproteini na površini stanice prisutni uglavnom na eritrocitima koji mogu utjecati na infektivne bolesti. Tijekom trenutne pandemije, nekoliko je studija istraživalo povezanost krvnih grupa i bolesti COVID-19. Neke studije sugerirale su da su pacijenti s krvnom grupom A osjetljiviji na teške infekcije, ali postoje i drugi kontroverzni rezultati. Trenutni podatci ukazuju na to da je potrebno više istraživanja kako bi se potvrdila povezanost krvne grupe i osjetljivosti i težine COVID-19 bolesti (3).

### 1.1. Krvne grupe

Pojam krvna grupa odnosi se na cijeli sustav krvnih grupa koji se sastoji od antigena crvenih krvnih stanica (engl. *red blood cell* – RBC) čija je specifičnost kontrolirana nizom gena koji mogu biti alelni ili vrlo blisko povezani na istom kromosomu. Krvna grupa odnosi se na specifičan obrazac reakcije na testiranje antiseruma unutar danog sustava. Tijekom određenog vremenskog razdoblja, razumijevanje krvnih grupa evoluiralo je kako bi obuhvatilo ne samo probleme povezane s transfuzijom već i povezanost specifične bolesti s površinskim antigenima eritrocita (4).

### 1.1.1. Povijesni pregled otkrića krvnih grupa

Od vremena kada je William Harvey otkrio cirkulaciju krvi 1616. godine pokušavale su se transfuzirati ljudska ili životinjska krv u vene primatelja, ali je ishod ovih transfuzija često bio smrtonosan zbog razloga koji nisu bili jasni. Potkraj 19. stoljeća znalo se da su crvene krvne stanice čovjeka ponekad mogle biti aglutinirane serumima drugih pojedinaca, ali prevladavajući naglasak istraživanja u to je vrijeme bio na bakterijskim protutijelima i općenito se pretpostavljalo da su aglutinirajuća antitijela nastala kao odgovor na infekciju (5).

Tek je 1900. godine Karl Landsteiner, na Sveučilištu u Beču, otkrio zašto su neke transfuzije krvi bile uspješne dok su druge mogle biti smrtonosne. Landsteiner je otkrio ABO sustav krvnih grupa miješajući crvena krvna zrnca i serum članova svog osoblja. Pokazao je da je serum nekih ljudi aglutinirao crvene stanice drugih. Iz ovih ranih eksperimenata identificirao je tri tipa, nazvane A, B i C (C je kasnije preimenovan u O za njemačko *Ohne*, što znači „bez” ili „Zero”, „*null*” na engleskom). Četvrta, rjeđa krvna grupa, AB otkrivena je godinu dana kasnije. Landsteiner je 1930. godine za svoj rad dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu (6). Landsteiner je pokazao da serum osobe ne sadrži protutijelo za antigen prisutan na njegovim vlastitim crvenim krvnim stanicama, ali da su i anti-A i anti-B prisutni u serumu skupine O kada antigeni nedostaju u crvenim krvnim stanicama. Četvrtu, i najrjeđu skupinu, AB, u kojoj su oba antigena prisutna na crvenim krvnim stanicama, a serum ne sadrži ni anti-A ni anti-B antitijela, opisali su godinu dana kasnije Decastello i Sturli (1902. godine). Ova zapažanja postavila su temelj suvremene kliničke prakse transfuzije krvi jer je redovita pojava anti-A i anti-B protutijela ono što čini znanje o ABO krvnim grupama od vitalnog značaja za sigurnu transfuziju (5).

Uvođenje u kliničku praksu ABO testa krvne grupe za odabir darivatelja omogućilo je sigurnu transfuziju. Već je 1921. godine Unger izvijestio o transfuzijskim reakcijama unutar grupe i preporučio da se, nakon što se identificira odgovarajući ABO darivatelj, provedu dodatni testovi kako bi se isključila mogućnost aglutinacije seruma primatelja na donorove crvene krvne stanice. Nakon što su 40-ih godina 20. stoljeća osnovane banke krvi, dnevno su davane tisuće transfuzija i povećana je učestalost intragrupnih hemolitičkih reakcija. Često su pacijenti koji su primili prethodne transfuzije krvi bez reakcija postali imunizirani protiv aglutinogena prisutnih u crvenim krvnim stanicama darivatelja. Levine, s kojim je Landsteiner radio, izvijestio je 1939. godine o neobičnom slučaju intragrupne aglutinacije. Naime, žena, koja je hospitalizirana u bolnici Bellevue u New Yorku, rodila je mrtvorodjenče. Fetus je maceriran i trebala joj je transfuzija. Prije nije primala nikakve transfuzije krvi, a punu krv dao joj je suprug

koji je također bio grupa O. Unutar 10 minuta razvila je teške simptome i još jače krvarenje. Unakrsna reakcija otkrila je da je njezin serum aglutinirao stanice njezina muža. Od ukupno 104 uzorka krvi skupine O testirana na njezin serum, samo je 21 bio kompatibilan. Levine je sugerirao da je kod ove žene došlo do izosenzibilizacije uzrokovane 'proizvodima' iz fetusa. Otkriće Rh faktora od strane Landsteinerja i Alexandera Wienera 1940. godine omogućilo je patofiziološku osnovu za eritroblastozu i vjerojatno objasnilo da je slučaj Levine uzrokovan izosenzibilizacijom na Rh antigen (7).

### **1.1.2. ABO sustav krvnih grupa**

ABO sustav krvnih grupa je najpoznatiji, a ujedno i najvažniji sustav krvnih grupa jer ABO nepodudarne transfuzije uzrokuju hemolitičke reakcije, a ABO nepodudarna transplantacija organa akutnu humoralnu reakciju. Prisutnost ili odsutnost antigena A i/ili B na eritrocitima odrediti će o kojoj se krvnoj grupi radi kod čovjeka. S obzirom da uzrokuju aglutinaciju krvnih stanica, ovi antigeni se još zovu i aglutinogeni. Dakle, ako na membrani eritrocita postoji prisutnost samo aglutinogena A, radi se o krvnoj grupi A, a ukoliko postoji prisutnost samo aglutinogena B, riječ je o krvnoj grupi B. Također, postoji mogućnost da nijedan od ova dva aglutinogena nije prisutan pa se tada govori o krvnoj grupi O. S druge strane, moguće je i da su oba aglutinogena prisutna pa se govori o krvnoj grupi AB (8).

Na membrani crvenih krvnih stanica nalazi se veliki broj površinskih proteina, kao i proteina koji prolaze kroz lipidni sloj same stanične membrane. Upravo ti površinski proteini i glikoproteini nose antigene krvne grupe i njihova specifičnost je uglavnom određena slijedom oligosaharida (npr. ABO) ili slijedom aminokiselina (npr. Kell, Duffy, Kidd, MNS). Ti se antigeni dodjeljuju sustavima krvnih grupa na temelju njihovog međusobnog odnosa prema serološkim ili genetskim studijama. Od lipnja 2019. godine, Radna skupina za imunogenetiku crvenih krvnih stanica i terminologiju krvnih grupa (engl. *Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology*) Međunarodnog društva za transfuziju krvi (engl. *International Society of Blood Transfusion – ISBT*) zabilježila je da je identificirano 38 gena sustava krvnih grupa i sekvencionirani su svi poznati polimorfizmi (aleli) (9).

### **1.1.3. Rh sustav**

Nakon ABO sustava krvnih grupa, najpoznatiji je Rh sustav koji je isto tako vrlo važan u transfuzijskoj medicini. Smatra se najkompleksnijim sustavom jer ga sačinjava više od 50

antigena. Od svih tih antigena, u ljudskoj populaciji najzastupljeniji je D antigen. Rh antigeni nastaju kao produkt gena s dva blisko smještena lokusa. Jedan od tih lokusa odgovoran je za protein D, a drugi za proteine Cc i Ee. Nasljeđuju se kao haplotip. To su kodominantni geni koji se ne rekombiniraju i nemaju svoj par na drugom kromosomu. Nasljeđuju se na način da osoba od svakog roditelja naslijedi po jedan Rh haplotip te je moguće više kombinacija tih antigena (10). Na eritrocitima su uvijek prisutni antigeni C i/ili c, odnosno E i/ili e, dok D antigen nema svojeg para. Rh(D) pozitivna osoba od roditelja nasljeđuje barem jedan Rh(D) gen. S obzirom na to posjeduje li neka osoba antigen D, ona može biti Rh-pozitivna odnosno Rh-negativna ukoliko ga ne posjeduje (11).

Za razliku od ABO sustava čiji antigeni su široko rasprostranjeni u prirodi, kod ovog je sustava situacija drugačija. Naime, Rh-antigeni smješteni su samo na eritrocitima i čine sastavni dio eritrocitne membrane (11). Također, vrlo je važna razlika između ova dva sustava ta da se aglutinini koji uzrokuju transfuzijske reakcije u ABO sustavu stvaraju spontano, dok kod Rh sustava to nije slučaj te osoba mora biti izložena većoj količini Rh-antigena (8). Rh negativne osobe mogu se imunizirati antigenima D prilikom transfuzije, a kod žena je imunizacija moguća i tijekom trudnoće. Osoba koja se jednom imunizira, takva ostaje cijeli svoj život. Antitijela ostaju prisutna u serumu, međutim s vremenom njihov titar opada. U ponovnom susretu s antigenima na inkompatibilnim eritrocitima tijekom nove trudnoće ili transfuzije, nastat će sekundarni imunološki odgovor. Jedan do deset dana nakon toga javit će se kasna poslijetransfuzijska hemolitička reakcija (engl. *posttransfusion hemolytic reaction* – PTHR) (10).

#### **1.1.4. Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu**

Krv je neophodna za funkcioniranje ljudskog tijela. Raspoređuje ključne hranjive tvari po cijelom tijelu, izmjenjuje kisik i ugljični dioksid, a bijele krvne stanice i antitijela imunološkog sustava aktiviraju se u nastojanju sprečavanja nastanka infekcija. Antigeni u krvi određuju njihovu klasifikaciju krvnih grupa. Od 7,9 milijardi ljudi koji žive u svijetu, raspoređenih u 195 zemalja i sedam kontinenata, najčešća je krvna grupa O+, a više od 39 % svjetske populacije potpada pod ovu klasifikaciju. Najrjeđa je krvna grupa AB-, sa samo 0,40 % populacije koja ima ovu krvnu grupu. Ako se to svede na nacionalnu razinu, ta se statistika počinje mijenjati. Budući da različiti genetički čimbenici imaju ulogu u određivanju krvne grupe pojedinca, svaka zemlja i regija imaju drugačije brojeve rasprostranjenosti krvnih grupa (12).

Iako je O+ i dalje najčešća krvna grupa u Aziji, krvna grupa B također je relativno česta. Gotovo 20 % kineskog stanovništva ima ovu krvnu grupu, a također je prilično česta u Indiji i drugim zemljama srednje Azije. Usporedno, u nekim zapadnoazijskim zemljama poput Armenije i Azerbajdžana, populacija s krvnom grupom A+ nadmašuje sve druge. U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi najčešća je krvna grupa O+, kao i među afričkim zemljama. Zemlje poput Gane, Libije, Konga i Egipta imaju više osoba s O- krvnom grupom nego AB+. U Europi je krvna grupa A uobičajena. Gotovo 40 % stanovništva Danske, Norveške, Austrije i Ukrajine ima ovu krvnu grupu. Krvne grupe O+ i A+ dominantne su krvne grupe u oceanskim zemljama, a samo Fidži ima značajnu populaciju B+ krvne grupe. Više od 41 % stanovništva Bliskog istoka ima krvnu grupu O+, a Libanon je jedina zemlja s velikom populacijom O- i A- krvne grupe (12).

### **1.1.5. Određivanje krvne grupe i Rh faktora**

Najčešće korišteni imunohematološki test su ABO i Rh faktor. ABO i Rh probir određuje krvnu grupu pacijenta i također se može koristiti za odlučivanje hoće li trudnica s Rh negativnom krvlju morati primiti Rh imunoglobulin. Injekcija Rh imunoglobulina pomaže spriječiti majku u stvaranju antitijela protiv Rh antigena, stanja koje može dovesti do hemolitičke bolesti novorođenčeta.

Rezultati ABO/Rh testiranja ključni su za zbrinjavanje i skrb o pacijentima. Ako je krvna grupa pogrešno određena, liječenje pacijenta neće biti adekvatno, a moguće su i značajne posljedice i negativan ishod bolesti. ABO/Rh ispitivanje podrazumijeva plasiranje uzorka stanične suspenzije u različite reagense, centrifugiranje određenom brzinom tijekom određenog vremenskog razdoblja, a zatim lagano protresanje epruvete. Ako dođe do nakupljanja krvnih stanica, poznatog kao aglutinacija, rezultat za taj reagens je pozitivan. ABO testiranje treba uključivati i tipiziranje naprijed i obrnuto (13).

Obrnuto tipiziranje unakrsna je provjera za tipiziranje unaprijed. Međutim, obrnuto tipiziranje ne preporučuje se kod tipiziranja novorođenčadi i dojenčadi mlađe od četiri mjeseca jer nisu razvila odgovarajuća antitijela potrebna da bi test bio točan. Tipiziranje unaprijed koristi crvene krvne stanice pacijenta. Sve crvene krvne stanice sadrže antigene koji su specifični za krvnu grupu pacijenta. Kada se reagens antitijela A (anti-A) ili antitijela B (anti-B) doda crvenim krvnim stanicama pacijenta, antigeni na stanicama uzrokuju reakciju stanica s antitijelima. Na primjer, ako pacijent ima krvnu grupu A, pacijentove crvene krvne stanice skupit će se s antitijelom A (anti-A), ali se neće pokazati nikakvo nakupljanje s antitijelom B (anti-B). Ako

pacijent ima krvnu grupu B, pacijentove crvene krvne stanice nakupljat će se s antitijelom B (anti-B), a neće se nakupljati s antitijelom A (anti-A). Rezultati tipiziranja unaprijed smatraju se krvnom grupom pacijenta (13).

## 1.2. Bolest COVID-19

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je 11. ožujka 2020. godine pandemiju koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19), uzrokovanu virusom teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Dokazi dobiveni filogenetskom analizom pokazuju da SARS-CoV-2, koji pripada rodu *Betacoronavirusa*, može zaraziti ljude, šišmiše i divlje životinje. Virus SARS-CoV-2 veže se na ljudski receptor za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) s proteinom S i inficira stanice. Bolest COVID-19 brzo se širila svijetom. Loša je prognoza uočena u starijih osoba, što je najčešće povezano s hipertenzijom, dijabetesom, bolesti koronarnih arterija i imunosupresijom (14).

### 1.2.1. Način prijenosa virusa

Postoji nekoliko načina prijenosa virusa s osobe na osobu. Ljudska atomizacija čestica koje nose virus događa se kašljanjem i/ili kihanjem, pa čak i normalnim disanjem i/ili govorom zaražene osobe. Ovi mehanizmi izlučivanja virusa proizvode velike kapljice i male aerosole koji su konvencionalno ocrtni veličinom od 5  $\mu\text{m}$  kako bi se okarakterizirala njihova različita učinkovitost disperzije i vremena zadržavanja u zraku, kao i uzorci taloženja duž ljudskih dišnih puteva. Prijenos virusa odvija se izravnim (s osobe na osobu) ili neizravnim (virus se taloži na predmetima) kontaktnim i zračnim (kapljičastim i aerosolnim) putovima. Velike kapljice lako se talože iz zraka i uzrokuju kontaminaciju osoba i/ili predmeta, nasuprot tome, aerosoli se učinkovito raspršuju u zraku. Dok se prijenos putem izravnog ili neizravnog kontakta događa u kratkom dometu, prijenos zračnim putem pomoću aerosola može se dogoditi na većoj udaljenosti i s većim vremenskim odmakom. Udahnuti aerosoli koji nose virus talože se izravno duž dišnih puteva čovjeka (15).

Dakle, glavni je način prijenosa virusa SARS-CoV-2 izlaganje respiratornim kapljicama koje nose zarazni virus (obično unutar prostora od dva metra). Dodatne metode uključuju prijenos kontaktom (npr. rukovanjem) i prijenos kapljica koje se zadržavaju u zraku na velike udaljenosti (obično veće od dva metra). Virus koji se oslobađa u dišnim izlučevinama (npr. tijekom kašljanja, kihanja, razgovora) može zaraziti druge osobe kontaktom sa sluznicama. SZO je 9.



srpnja 2020. godine ažurirala smjernice u kojima se navodi da prijenos zračnim putem može imati ulogu u širenju bolesti COVID-19, posebno uključujući događaje „super širitelja“ u zatvorenim prostorima i tako su istaknuli važnost socijalnog distanciranja i maska kao metoda prevencije (16).

Prema trenutnim informacijama, osoba koja se zarazila virusom najinfektivnija je u ranim fazama simptomatske bolesti i neposredno prije početka simptoma. Infektivnost se naglo smanjuje nakon prvih dana simptoma, ali se virus može izlučiti u slučaju blage koronavirusne bolesti otprilike tjedan dana, a u najtežim oblicima bolesti do dva tjedna. Infektivna osoba može prenijeti virus već jedan do dva dana prije početka simptoma (17).

Asimptomatske osobe također mogu širiti virus. Prema SZO-u, sadašnji podatci pokazuju da većinu infekcija ipak uzrokuju osobe sa simptomima. Izloženost, a time i rizik prijenosa, povećavaju se ako je infektivna osoba prisutna unutar jednog metra od osjetljivog domaćina. Pokazalo se da je manji broj infektivnih bolesnika izlučio virus iz drugih izvora osim respiratornog trakta. Iako nije visok, rizik prijenosa putem drugih načina osim respiratornog trakta i dalje je moguć. Neizravni prijenos može se dogoditi putem predmeta ili površina u neposrednom okruženju infektivnog bolesnika (17).

### **1.2.2. Kliničke manifestacije bolesti**

Virus SARS-CoV-2 treći je najsmrtonosniji virus u obitelji koronavirusa, slabiji od MERS-CoV (37 % smrtnosti) i SARS-CoV (10 % smrtnosti). Istraživanja su pokazala da su vrućica, kašalj i umor uobičajeni simptomi među bolesnicima zaraženima virusom. Međutim, kliničke karakteristike bolesnika s COVID-19 do danas nisu sasvim jasne (18).

Klinička prezentacija koronavirusne bolesti kreće se od asimptomatskih i/ili blagih simptoma do teških stanja i smrti. Osim uobičajenih simptoma (vrućica, kašalj i otežano disanje) opisani su i drugi simptomi, poput slabosti i poremećaja respiratornog statusa. Simptomi se mogu razviti dva dana do dva tjedna nakon izlaganja virusu. Objedinjena analiza 181 potvrđenog slučaja bolesti COVID-19 izvan Wuhana u Kini pokazala je da je prosječno razdoblje inkubacije 5,1 dan, te da je 97,5 % pojedinaca razvilo simptome u roku od 11,5 dana od infekcije. Simptomi koji mogu ukazivati na koronavirusnu bolest su vrućica ili zimica, kašalj, osjećaj nedostatka zraka ili otežano disanje, umor, bolovi u mišićima ili tijelu, glavobolja, gubitak okusa ili mirisa, grlobolja, začepljenost nosa ili curenje iz nosa, mučnina ili povraćanje i proljev (16).

Istraživanje koje je obuhvatilo 72 314 slučajeva SRAS-CoV-2 pozitivnih pacijenata utvrdilo je kako je njih 81 % razvilo blagu bolest (odsutna ili blaga pneumonija), 14 % razvilo je tešku bolest (hipoksija, dispneja, > 50 % zahvaćenost pluća unutar 24 – 48 sati), 5 % je razvilo kritičnu bolest (šok, zatajenje disanja, višeorganska disfunkcija), a 2,3 % oboljelih je umrlo. Ova opća raspodjela simptoma ponovno je potvrđena u nizu drugih istraživanja (16).

Osobe sa sumnjom na COVID-19 potrebno je odmah prijaviti osoblju za kontrolu infekcija u njihovoj zdravstvenoj ustanovi i odgovarajućim zdravstvenim institucijama. Važeće smjernice Svjetske zdravstvene organizacije zahtijevaju da se prilikom zbrinjavanja bolesnika primjene mjere predostrožnosti.

### 1.2.3. Dijagnostički postupci

Kod simptomatskih bolesnika, mogućnost infekcije virusom SARS-CoV-2 treba uzeti u obzir prvenstveno kod onih s novonastalom vrućicom i/ili simptomima respiratornog trakta (npr. kašalj, dispneja). Također ga treba razmotriti u pacijenata s teškom bolešću donjih dišnih putova bez jasnog uzroka. Budući da je virus SARS-CoV-2 rasprostranjen u cijelom svijetu, kliničari bi trebali odmah posumnjati na bolest COVID-19, a vjerojatnost se dodatno povećava ako je pacijent boravio ili je putovao u prethodnih 14 dana na mjesto na kojem se u zajednici prenosi sindrom teškog akutnog respiratornog koronavirusa 2 (SARS-CoV-2), odnosno evidentiran je veliki broj slučajeva koji se ne mogu povezati s određenim prijenosnim lancima ili imao bliski kontakt s potvrđenim ili sumnjivim slučajem COVID-19 u prethodnih 14 dana, uključujući rad u zdravstvenim ustanovama (bliski kontakt uključuje boravak oko dva metra od osobe oboljele od koronavirusne bolesti duže od nekoliko minuta) (19).

Ne postoje specifične kliničke značajke koje mogu pouzdano razlikovati COVID-19 od drugih virusnih respiratornih infekcija, ali neke značajke mogu opravdati višu razinu kliničke sumnje. Nekoliko je istraživanja pokazalo da su gubitak okusa ili mirisa simptomi koji su najviše povezani s pozitivnim testom na SARS-CoV-2. Razvoj dispneje nekoliko dana nakon pojave početnih simptoma također ukazuje na COVID-19. Međutim, niti jedan od ovih nalaza definitivno ne postavlja dijagnozu COVID-19 bez mikrobioloških ispitivanja. Početno ispitivanje uključuje NAAT (engl. *nucleic acid amplification test*) koje podrazumijeva umnažanje nukleinske kiseline, najčešće metodom reverzne transkripcije s lančanom reakcijom polimeraze (RT-PCR), za otkrivanje SARS-CoV-2 RNA iz gornjih dišnih putova i poželjan je početni dijagnostički test za COVID-19 (20).

Mikrobiološka analiza provodi se na uzorcima gornjih dišnih putova, a uključuje sljedeće uzorak brisa nazofarinksa, uzorak brisa nosa iz obje prednje nosnice, bris srednjeg dijela hodnika nosa, aspirat nosa/nazofarinksa, uzorak brisa ždrijela i uzorak sline (1 do 5 ml) (19).

#### 1.2.4. Liječenje bolesti

Koronavirusna bolest uzrokovala je težak teret za zdravstveni sustav na globalnoj razini i dovela do neviđenog povećanja potražnje za liječenjem u jedinicama intenzivne skrbi. Prema dokumentaciji SZO-a, za kliničko liječenje teške akutne respiratorne infekcije i liječenje upale pluća uzrokovane COVID-19, prvi je izbor liječenja respiratorna potpora. Smjernice SZO-a preporučuju odraslima i djeci s teškom upalom pluća i teškom akutnom respiratornom infekcijom, sindromom akutnog respiratornog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) i hipoksemijom primjenu kisika putem nazalnih katetera ili maske. Kortikosteroidi su uključeni u ključne fiziološke procese poput imunološkog i upalnog odgovora i obično se propisuju u malim dozama bolesnicima s oslabljenim imunološkim sustavom. Primjena antivirusnih lijekova odmah nakon pojave simptoma bolesti COVID-19 može spriječiti infektivnost smanjenjem izlučivanja virusa u respiratornim sekretima, s obzirom da virus može biti u ispljuvku i do dva tjedna (20).

Antivirusni lijek izbora do sada je bio remdesivir koji pokazuje antivirusno djelovanje širokog spektra djelovanja protiv RNA virusa. Lijek također pokazuje veliku genetsku prepreku otpornosti na koronavirus i ima produljeno unutarstanično poluvrijeme koje dopušta doziranje jednom dnevno. Sigurnost i farmakokinetika remdesivira procijenjeni su u intravenoznim infuzijama u jednoj i više doza između 3 mg i 225 mg i dobro su se podnosili bez ikakvih dokaza o toksičnosti za bubrege ili jetru. Doza koja se primjenjuje za liječenje bolesti COVID-19 iznosi 200 mg intravenozno prvog dana, nakon čega slijedi 100 mg intravenozno dnevno do 10 dana, primijenjeno tijekom 30-60 minuta (21).

Krajem 2021. godine počinje primjena novog antivirusnog lijeka molnupiravira koji je smanjio rizik od prijema u bolnicu, ili smrti, za oko 50 % kod odraslih pacijenata koji nisu bili na bolničkom liječenju i imali su blagi do umjereni oblik COVID-19 bolesti, a bili su pod rizikom od loših ishoda (21).

Akutno hipoksemično respiratorno zatajenje (engl. *acute hypoxemic respiratory failure* – AHRF) najčešće je zatajenje organa i uzrok prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Budući da tradicionalna respiratorna podrška invazivne ventilacije, intubacija i spajanje pacijenta s mehaničkim ventilatorom, nose visoki morbiditet i mortalitet, desetljećima su proučavane

manje invazivne metode respiratorne potpore. Iznimno veliki zahtjevi za resursima intenzivne njege uočeni tijekom valova pandemije virusa SARS-CoV-2 povećali su interes za primjenjivost alternativne respiratorne potpore. Najčešće se primjenjuje kisik s visokim protokom (engl. *high-flow nasal oxygen* – HFNO) i neinvazivna ventilacija (engl. *noninvasive ventilation* – NIV) (22).

### 1.2.5. Komplikacije

Komplikacije koronavirusne bolesti uključuju oslabljenu funkciju srca, mozga, pluća, jetre, bubrega i sustava zgrušavanja. Infekcija SARS-CoV-2 virusom može uzrokovati miokarditis, kardiomiopatiju, ventrikularne aritmije i hemodinamske nestabilnosti. Akutna cerebrovaskularna bolest i encefalitis zabilježeni su kod teških kliničkih slika bolesti (do 8 % pacijenata). Venski i arterijski tromboembolijski poremećaji javljaju se kod 10 % do 25 % hospitaliziranih bolesnika oboljelih od COVID-19 bolesti. U jedinicama intenzivnog liječenja, venske i arterijske tromboembolijske komplikacije mogu se razviti kod 31 % do 59 % pacijenata s koronavirusnom bolesti (23). Infektivni miokarditis najčešća je srčana komplikacija infekcije virusom SARS-CoV-2. Tahiaritmija je također česta kardiovaskularna komplikacija u bolesnika s SARS-CoV-2 infekcijom (24).

Koronavirusi mogu napasti živčano tkivo uključujući mikrogliju, astrocite i makrofage te uzrokovati ozljede živaca izravnom infekcijom živca. Ozljede živčanog sustava mogle bi se manifestirati kao glavobolja, vrtoglavica, epileptički napadaji, poremećaj svijesti, akutna cerebrovaskularna zbivanja i ataksija. Virus također može utjecati na periferni živčani sustav i uzrokovati gubitak osjećaja mirisa, oštećenje vida i neuropatsku bol (24).

### 1.3. Povezanost bolesti COVID-19 i krvnih grupa

U prošlosti je istražen odnos infektivnih agenasa s ljudskim krvnim grupama. Utvrđeno je da antigeni krvnih grupa koji se nalaze u eritrocitima i drugim tkivima međusobno djeluju s mikroorganizmima kao što su bakterije, virusi, paraziti i gljivice. Razlike u ekspresiji antigena krvne grupe mogu povećati ili smanjiti osjetljivost domaćina na mnoge infekcije. To može imati izravnu ulogu u infekciji djelujući kao receptor i/ili koreceptor za antigene krvne grupe, mikroorganizme, parazite i viruse. ABO protutijela također se mogu smatrati dijelom urođenog imunološkog sustava protiv nekih bakterijskih patogena i virusa s omotačem koji nose ABO-aktivne antigene. *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*, virus hepatitisa C, virus ljudske

imunodeficijencije i SARS neki su od infektivnih agenasa za koje se pokazalo da su povezani s krvnim grupama čovjeka (14).

Još od pojave novog koronavirusa SARS-CoV-2, njegovo brzo širenje i ogroman utjecaj na zdravstvene sustave učinili su prioritetom identificiranje potencijalnih čimbenika rizika povezanih s osjetljivošću na infekciju i/ili ozbiljnost bolesti. Osim SARS-CoV-2 varijanti, brzo su identificirani višestruki medicinski i sociodemografski čimbenici rizika, kao što su dijabetes, hipertenzija, pretilost, muški spol, starija životna dob i etnička pripadnost. Rani dokazi iz Kine sugeriraju da ABO krvne grupe također mogu biti uključene u osjetljivost na COVID-19, pretpostavljajući da krvna grupa A povećava osjetljivost na infekciju SARS-CoV-2, dok krvna grupa O omogućuje smanjenu osjetljivost na infekciju. Rastući interes za odnos između ABO krvnih grupa i bolesti COVID-19 doveo je do nekoliko naknadnih studija koje su objavile kontroverzne rezultate (25).

Rh(D) pozitivna krvna grupa također je povezana s povećanom infekcijom i smrtnošću od bolesti COVID-19. Osnovni mehanizam još je uvijek nepoznat i potrebno ga je istražiti. Predloženo je nekoliko teorija kako bi se razradio mehanizam ove povezanosti. Genetski kodirani antigeni krvne grupe mogu biti predisponirajući čimbenik za infekciju SARS-CoV-2. Gen za ABO krvnu grupu nalazi se na kromosomu 9 (9q34.1-34.2). ABO krvne grupe povezane su s nekoliko bakterija, parazita i virusnih infekcija i također su pokazale veliku ulogu kao receptor i koreceptor. ABO krvne grupe predstavljaju polimorfnu osobinu koja ima antigene histokrvne grupe (HBGA) koji su prisutni na vanjskoj površini crvenih krvnih stanica. Ekspresija HBGA može smanjiti ili povećati osjetljivost na bolest (1).

Isto tako, istraživanja pokazuju da pacijenti oboljeli od COVID-19 bolesti s krvnim grupama A ili AB imaju veći rizik od potrebe za mehaničkom ventilacijom, kontinuiranom nadomjesnom bubrežnom terapijom (engl. *continuous renal replacement therapy* – CRRT) i produljenim boravkom u jedinici intenzivne njege u odnosu na druge krvne grupe. Dodatno, alel A krvne grupe ABO povezan je s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti općenito. Stoga COVID-19 pacijenti s krvnom grupom A, kojima su dijagnosticirane kardiovaskularne bolesti, posebice hipertenzija, imaju veću vjerojatnost da će razviti ozbiljnije infekcije od drugih (26).

Sada ima sve više dokaza koji pokazuju da je osjetljivost na SARS-COV-2 povezana s ABO krvnom grupom pojedinca. Također, postoje oprečni dokazi o odnosu između ABO krvne grupe i težine i kliničkog ishoda COVID-19 bolesti (27).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovoga istraživanja ispitati pojavnost infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na sustav krvnih grupa pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac.

### 2.1. Specifični ciljevi

1. Ispitati koja je krvna grupa najzastupljenija, odnosno najmanje zastupljena među pacijentima hospitaliziranim na COVID odjelu OB Karlovac;
2. Ispitati postoje li razlike u pojavnosti infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na RhD status pacijenata;
3. Ispitati postoje li razlike u pojavnosti infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na spol pacijenata;
4. Ispitati postoji li povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe u odnosu na ishod bolesti.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje (28).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice Karlovac (br. 19-9.12/2-22) te je provedeno u skladu sa smjernicama za sigurnost osoba koje sudjeluju u ovakvim istraživanjima uključujući Helsinšku deklaraciju.

U istraživanje su uključeni podatci pacijenta oboljelih od bolesti COVID-19 hospitaliziranih na COVID odjelu OB Karlovac od ožujka 2020. do prosinca 2021. godine. Ukupno je 778 pacijenata oboljelih od COVID-19 uključeno u istraživanje, a za demografske podatke, komorbiditete, epidemiološke podatke, boravak u bolnici i stope smrtnosti korišten je Bolnički informacijski sustav OB Karlovac. Svaki je pacijent bio pozitivan na SARS-CoV-2 na temelju rezultata lančane reakcije polimerazom s reverznom transkripcijom u stvarnom vremenu (RT-PCR).

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje su:

- pacijenti oboljeli od bolesti COVID-19
- poznata krvna grupa pacijenata
- poznati RhD status pacijenata.

Kriterij za isključivanje ispitanika iz istraživanja nedostatak je podataka o krvnoj grupi i RhD statusu.

### 3.3. Metode istraživanja

Za istraživanje su prikupljeni podaci iz Bolničkog informacijskog sustava hospitaliziranih pacijenata od ožujka 2020. do prosinca 2021. godine na COVID odjelu po dobi, spolu, dostupnim krvnim grupama i RhD statusu, komorbiditetima, primjeni kisika i respiratora, cijepljenju, tijeku i ishodu bolesti.

### 3.4. Statističke metode

Statistička analiza provedena je pomoću SPSS statističkog programa (22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Kvantitativne varijable predstavljene su kao aritmetička sredina i standardno raspršenje (SD). Kvalitativne varijable predstavljene su kao učestalost i postotci. Usporedba četiriju krvnih grupa analizirana je Chi kvadrat ( $\chi^2$ ) testom, dok je za kvalitativne varijable korišten Mann-Whitney test. Za procjenu preživljenja napravljene su Kaplan Meierove krivulje za sve četiri krvne grupe u odnosu na broj dana u bolnici. Omjer vjerojatnosti (OR) i 95 % interval pouzdanosti (CI) određeni su multivarijantnom analizom za smrtnost od COVID-19 bolesti. Za grafičko prikazivanje rezultata korišten je GraphPad Prism program (5.03, San Diego, CA, SAD). P vrijednost manja od 0,05 smatra se značajnom.



#### 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 778 pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje. Medijan životne dobi ispitanika bio je 72 godine, a kretao se od 64 do 82 godine. U prosjeku su pacijenti proveli osam dana na bolničkom liječenju, dok je raspon iznosio od pet do 14 dana. Među pacijentima s četiri krvne grupe (A, B, AB i O) nije bilo značajne razlike u zastupljenosti pacijenata oba spola. Značajna razlika uočena je u rasprostranjenosti RhD pozitivnih i negativnih pacijenata među krvnim grupama. Najveći broj RhD negativnih osoba imalo je krvnu grupu A (24,4 %), dok je najmanje RhD negativnih osoba bilo s krvnom grupom B (11,5 %) (tablica 1.).

Tablica 1. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na ABO krvnu grupu

Krvna grupa	A		B		AB		O		P*
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
<b>Dob (godine)</b>	71	13	72	14	71	13	72	15	0,26
<b>Broj dana na liječenju</b>	10	8	11	9	8	5	10	7	0,61
<b>Spol</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Muškarci</b>	146	52,3	81	51,6	28	47,5	136	48,1	0,72
<b>Žene</b>	133	47,7	76	48,4	31	52,5	147	51,9	
<b>RhD status</b>									
<b>Pozitivan</b>	311	75,6	139	88,5	49	83,1	248	87,6	<0,001
<b>Negativan</b>	68	24,4	18	11,5	10	16,9	35	12,4	

\*Chi kvadrat test

Iz tablice 2. vidljivo je da ne postoje značajne razlike među pacijentima s različitim krvnim grupama u odnosu na kliničke podatke tijekom bolesti. Međutim, vidljivo je da su najčešće pacijenti krvne grupe A bili na kisiku (13,6 %) dok su pacijenti krvne grupe O najmanje bili na kisiku (8,1 %). Također su potporu mehaničke ventilacije najviše zahtijevali pacijenti krvne grupe A (16,5 %), a najmanje pacijenti krvne grupe AB (8,5 %). Od pacijenata u trenutku

hospitalizacije na COVID odjelu najveći udio cijepljenih pacijenata imao je krvnu grupu AB (10,2 %). Najmanji udio cijepljenih pacijenata krvne je grupe A (7,2 %). Pacijenti su najčešće bili cijepljeni Pfizer cjepivom dok je najmanje zastupljeno cjepivo među hospitaliziranim pacijentima bilo Spikevax (Moderna).

Tablica 2. Klinički podatci pacijenata s obzirom na ABO krvne grupe

<b>Krvna grupa</b>	<b>A (n = 279)</b>		<b>B (n = 157)</b>		<b>AB (n = 59)</b>		<b>O (n = 283)</b>		<b>P*</b>
<b>Komorbiditet</b>	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Da</b>	111	39,8	59	37,6	20	33,9	97	34,3	0,65
<b>Ne</b>	10	3,6	3	1,9	3	5,1	9	3,2	
<b>Kisik</b>									
<b>Da</b>	38	13,6	15	9,6	5	8,5	23	8,1	0,38
<b>Ne</b>	66	23,7	37	23,6	10	16,9	68	24,0	
<b>Respirator</b>									
<b>Da</b>	46	16,5	16	10,2	5	8,5	41	14,5	0,57
<b>Ne</b>	67	24,0	38	24,2	10	6,9	71	25,1	
<b>Cjepivo</b>									
<b>Da</b>	20	7,2	14	8,9	6	10,2	23	8,1	0,93
<b>Ne</b>	42	15,1	30	19,1	13	22,0	60	21,2	
<b>Vrsta cjepiva</b>									
<b>Pfizer</b>	15	5,4	12	7,6	3	5,1	14	4,9	0,23
<b>Astra Zeneca</b>	4	1,4	1	0,6	1	1,7	3	1,1	
<b>Moderna</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Janssen</b>	0	0	1	0,6	0	0	0	0	
<b>Nepoznato</b>	1	0,4	0	0	2	3,4	5	1,8	

\*Chi kvadrat test

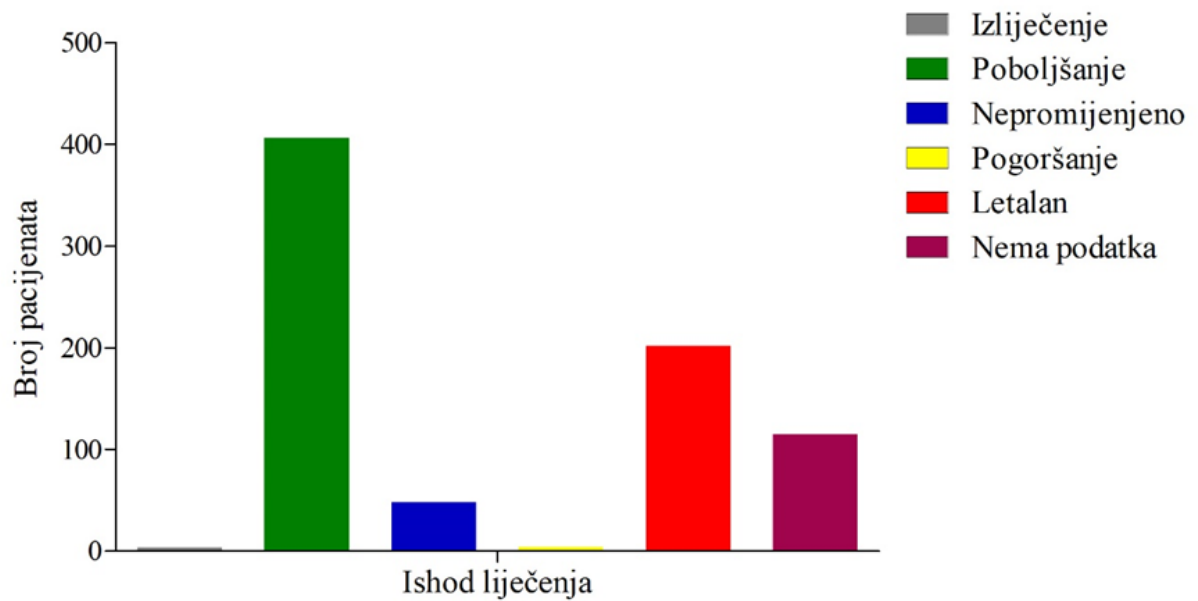
#### 4.1. Zastupljenost ABO krvnih grupa u kohorti pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu OB Karlovac

U tablici 3. prikazani su opći podatci svih pacijenata i zastupljenost krvnih grupa u istraživanoj kohorti pacijenata. Većina pacijenata imala je krvnu grupu O (36,4 %). Krvna grupa A bila je druga najzastupljenija krvna grupa s 35,8 % pacijenata, a najmanje zastupljena krvna grupa bila je AB (7,6 %).

Tablica 3. Opći podatci pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu

Varijabla	Artimetrička sredina	Standardno raspršenje
<b>Dob (u godinama)</b>	71	14
<b>Broj dana na bolničkom liječenju</b>	10	8
<b>Spol</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
	<b>Muškarci</b>	391
	<b>Žene</b>	387
<b>Krvna grupa</b>		
	<b>A</b>	279
	<b>B</b>	157
	<b>AB</b>	59
	<b>O</b>	283
<b>RhD status</b>		
	<b>Pozitivan</b>	647
	<b>Negativan</b>	131

Više od polovice pacijenata (52,2 %) preboljelo je bolest COVID-19 dok je letalan ishod uočen u 26 % pacijenata ovog istraživanja (slika 1.). Za 14,8 % pacijenata nema podataka o ishodu liječenja.



Slika 1. Ishod liječenja svih pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu (prikazane su apsolutne vrijednosti)

#### 4.2. Razlike u pojavnosti infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na RhD status pacijenata

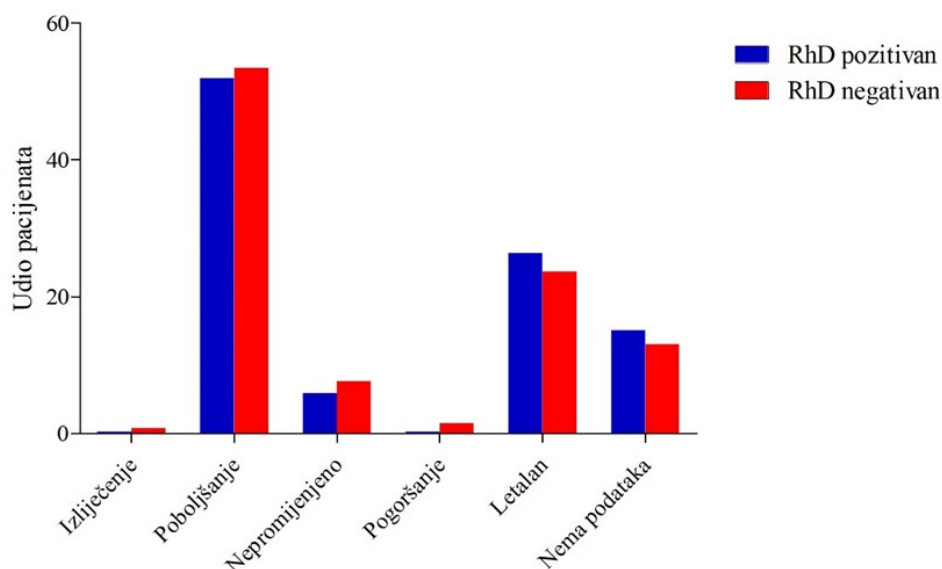
Uočene su određene razlike između pacijenata u odnosu na njihov RhD status. RhD pozitivni pacijenti bili su značajnije stariji od RhD negativnih pacijenata. Najveći broj RhD pozitivnih pacijenata imao je krvnu grupu O (38,3 %), dok je najmanje RhD pozitivnih pacijenata s krvnom grupom AB (7,6 %) (tablica 4.).

Tablica 4. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na Rh faktor

Varijabla	Pozitivan		Negativan		P*
	Aritmetička sredina	Standardno raspršenje	Aritmetička sredina	Standardno raspršenje	
<b>Dob (u godinama)</b>	72	14	69	14	<b>0,04</b>
<b>Broj dana na bolničkom liječenju</b>	10	8	10	7	0,98
<b>Spol</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Muškarci</b>	322	51,3	59	45	0,19
<b>Žene</b>	315	48,7	72	55	
<b>Krvna grupa</b>					
<b>A</b>	211	32,6	68	51,9	<0,001
<b>B</b>	139	32,6	18	13,7	
<b>AB</b>	49	7,6	10	7,6	
<b>O</b>	248	38,3	35	26,7	

\*Chi kvadrat test

Veći broj pacijenata s RhD negativnim statusom ozdravilo je nakon oboljenja od bolesti COVID-19 (53,4 %), za razliku od 51 % RhD pozitivnih pacijenata. Smrtnost je bila nešto veća u pacijenata s RhD pozitivnim statusom (26,4 %) u odnosu na pacijente s RhD negativnim statusom, gdje je iznosila 23,7 % (slika 2.). Podatci o ishodu liječenja nisu bili dostupni za 15,1 % RhD pozitivnih i 13 % RhD negativnih pacijenata.



Slika 2. Ishod liječenja pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu u odnosu na RhD status (prikazana je frekvencija pacijenata, Mann-Whitney test P = 0,37)

Na temelju rezultata prikazanih u tablici 5. vidljivo je da nema značajnijih razlika između RhD pozitivnih i negativnih pacijenata na temelju podataka o kliničkom tijeku bolesti COVID-19. Zanimljivo je da je veći udio RhD pozitivnih pacijenata bio na respiratoru (14,4 %) u odnosu na 11,5 % RhD negativnih pacijenata.

Tablica 5. Klinički podatci pacijenata u odnosu na RhD status

Varijabla	Pozitivan (n = 647)		Negativan (n = 131)		P*
	N	%	N	%	
<b>Komorbidityet</b>					
Da	238	36,8	49	37,4	0,78
Ne	19	2,9	6	4,6	
<b>Kisik</b>					
Da	67	10,4	14	10,7	0,77
Ne	147	22,7	34	26,0	
<b>Respirator</b>					
Da	93	14,4	15	11,5	0,28
Ne	151	23,3	35	26,7	
<b>Cjepivo</b>					
Da	52	8,0	11	8,4	0,49
Ne	125	19,3	20	15,3	
<b>Vrsta cjepiva</b>					
Pfizer	38	5,9	6	4,6	0,70
Astra Zeneca	6	0,9	3	2,3	
Moderna	0	0	0	0	
Janssen	1	0,2	0	0	
Nepoznato	6	0,9	2	1,5	

\*Mann-Whitney test

#### 4.3. Povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe u odnosu na spol ispitanika

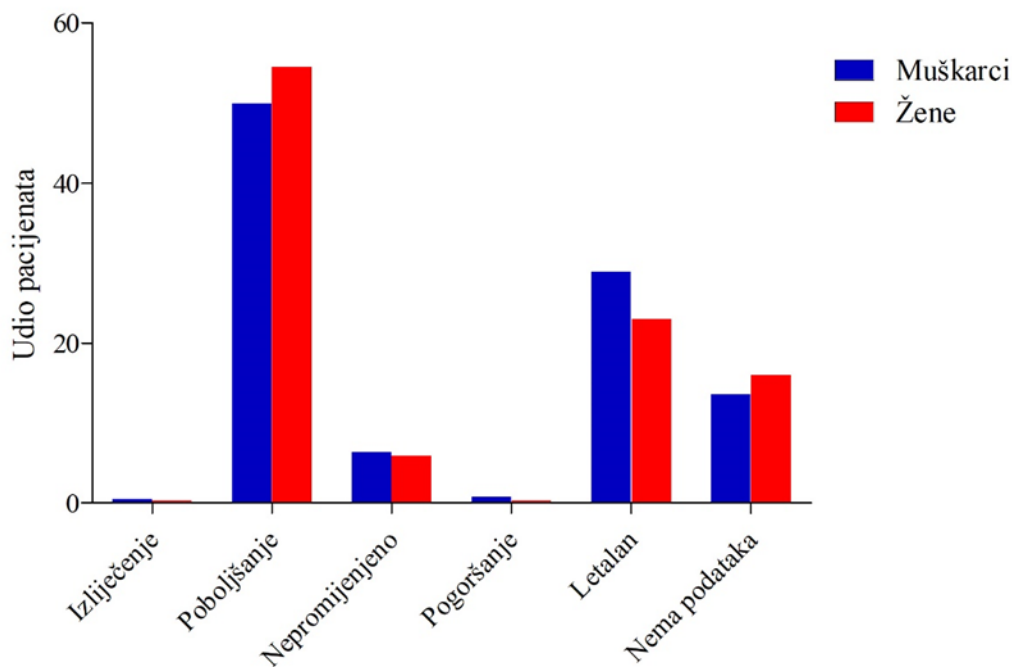
Iako su žene, hospitalizirane na COVID odjelu, bile značajnije starije od muškaraca, drugih razlika između spolova nije bilo. Udio žena s RhD negativnim statusom bio je nešto veći nego muškaraca (18,6 % u odnosu na 15,1 %). Najveći broj žena imao je krvnu grupu O (38 %) dok je kod muškaraca prevladavala krvna grupa A (37,3 %). Najmanje zastupljena krvna grupa u oba spola je AB s 7,2 % kod muškaraca i 8 % kod žena (tablica 6.).

Tablica 6. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata u odnosu na spol

Varijabla	Muškarci		Žene		P*
	Aritmetička sredina	Standardno raspršenje	Aritmetička sredina	Standardno raspršenje	
<b>Dob (u godinama)</b>	69	13	74	14	<b>&lt;0,001</b>
<b>Broj dana na bolničkom liječenju</b>	10	8	10	8	0,43
<b>RhD faktor</b>	N	%	N	%	
<b>    Pozitivan</b>	332	84,9	315	81,4	0,19
<b>    Negativan</b>	59	15,1	72	18,6	
<b>Krvna grupa</b>					
<b>    A</b>	146	37,3	133	34,4	0,28
<b>    B</b>	81	20,7	46	19,6	
<b>    AB</b>	28	7,2	31	8,0	
<b>    O</b>	136	34,8	147	38,0	

\*Chi kvadrat test

Na slici 3. prikazan je ishod liječenja pacijenata ABO sustava krvnih grupa na temelju spola. Ne postoje značajne razlike u ishodima između muškaraca i žena iako je veći udio žena (59,5 %) imalo poboljšanje kliničkih simptoma za razliku od 49,9 % muškaraca. Smrtnost od COVID-19 bolesti bila je veća u muškaraca (28,9 %), nego u žena (23 %). Bez podataka o ishodu liječenja bilo je 13,6 % muškaraca i 16,5 % žena.



Slika 3. Ishod liječenja pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu u odnosu na spol (prikazana je frekvencija pacijenata, Mann-Whitney test P = 0,58)

Što se tiče kliničkog tijeka bolesti COVID-19 postoje značajne razlike između žena i muškaraca. Značajnije veći broj muškaraca bio je na kisiku i respiratoru tijekom bolničkog liječenja. Podatci o cijepljenju hospitaliziranih muškaraca i žena slični su (8,7 % i 7,5 %) te je najzastupljenije cjepivo Pfizer (tablica 7.).

Tablica 7. Klinički podatci pacijenata u odnosu na spol

Varijabla	Muškarci (n = 391)		Žene (n = 387)		P*
	N	%	N	%	
<b>Komorbiditet</b>					
Da	146	37,3	141	36,4	0,17
Ne	13	3,3	12	3,1	
<b>Kisik</b>					
Da	52	13,3	29	7,5	<b>0,01</b>
Ne	76	19,4	105	27,1	
<b>Respirator</b>					
Da	70	17,9	38	9,8	<b>&lt;0,001</b>
Ne	79	20,2	107	27,6	
<b>Cjepivo</b>					
Da	34	8,7	29	7,5	0,30
Ne	67	17,1	78	20,2	
<b>Vrsta cjepiva</b>					
Pfizer	22	5,6	22	5,7	0,98
Astra Zeneca	5	1,3	4	1,0	
Moderna	0	0	0	0	
Janssen	1	0,3	0	0	
Nepoznato	5	1,3	3	0,8	

\*Mann-Whitney test

#### 4.4. Povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe u odnosu na ishod bolesti

Nisu uočene razlike u ishodima liječenja od COVID-19 bolesti među pacijentima različitih krvnih grupa. Poboljšanje simptoma COVID-19 bolesti među pacijentima ABO sustava krvnih grupa kretalo se od 50,9 % za krvnu grupu A do 54,2 % za krvnu grupu AB. Najveća smrtnost zabilježena je među pacijentima krvne grupe A (29,7 %) dok je najmanja u pacijenata s krvnim grupama AB i O (23,7 %) (tablica 8.).

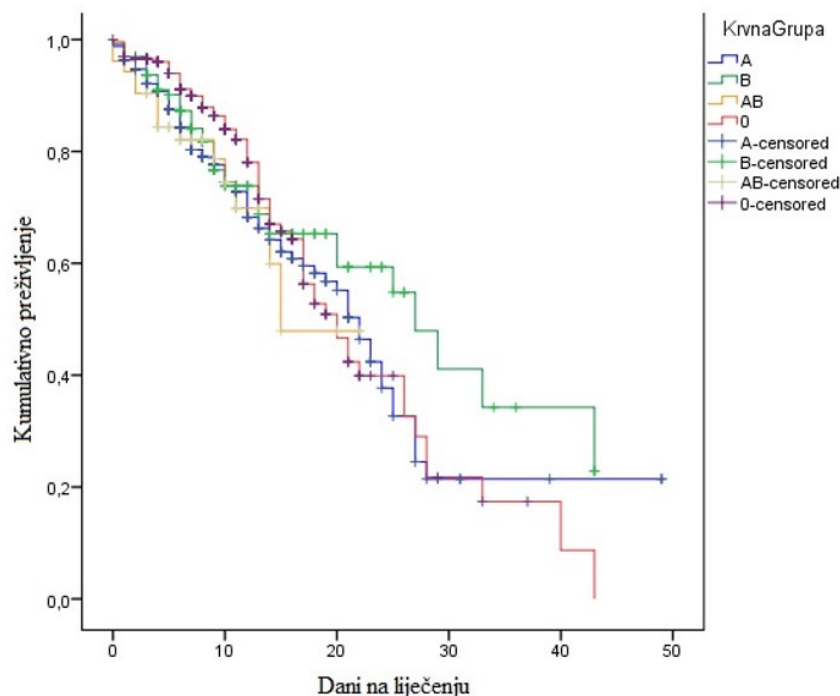


Tablica 8. Karakteristike hospitaliziranih pacijenata ABO krvnih grupa u odnosu na ishod liječenja

Krvna grupa	A		B		AB		O		P*
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Izliječene	2	0,7	0	0	0	0	1	0,4	0,58
Poboljšanje	142	50,9	83	52,9	32	54,2	149	52,7	
Nepromijenjeno	18	6,5	11	7,0	6	10,2	13	4,6	
Pogoršanje	2	0,7	0	0	0	0	2	0,7	
Letalan	83	29,7	38	24,2	14	23,7	67	23,7	
Nema podataka	32	11,5	25	15,9	7	11,9	51	18,0	

\*Chi kvadrat test

Kumulativno preživljenje nakon preboljena COVID-19 bolesti u odnosu na krvne grupe pacijenata prikazano je na slici 4. Iako ne postoji statistički značajna razlika u smrtnosti između pacijenata različitih krvnih grupa od COVID-19 bolesti ( $P = 0,26$ ), najbolje preživljenje imali su pacijenti krvne grupe B. U početku je zabilježeno više preživljavanja pacijenata s krvnom grupom O, ali s boravkom u bolnici dužim od 15 dana, preživljavanje se eksponencijalno smanjilo kod pacijenata krvne grupe O, dok je rana smrtnost zabilježena kod pacijenata krvne grupe AB.



Slika 4. Kaplan Meierova krivulja preživljavanja pacijenata ABO krvnih grupa hospitaliziranih na COVID odjelu

Multivarijantna analiza (nakon prilagodbe dobi, spola i komorbiditeta) nije pokazala da je bilo koja krvna grupa značajno povezana sa smrtnošću u ovom istraživanju (tablica 9.).

Tablica 9. Multivarijantna analiza ABO krvnih grupa za smrtnost povezanu s COVID-19 bolesti

<b>Krvna grupa</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald (t<sup>2</sup>)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P*</b>
<b>A</b>	0,01	0,28	0,002	1,21 (0,89-1,63)	0,22
<b>B</b>	-0,47	0,60	0,61	0,91 (0,61-1,36)	0,65
<b>AB</b>	0,01	0,76	0,01	0,59 (0,32-1,05)	0,09
<b>O</b>	-0,36	0,43	0,72	0,88 (0,64-1,22)	0,45

B – beta, SE – standardna pogreška, OR – omjer vjerojatnosti, CI – interval pouzdanosti, \*Chi kvadrat test s jednim stupnjem slobode

## 5. RASPRAVA

Ovo presječno istraživanje provedeno je na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac, a uključivalo je 778 pacijenata. Među pacijentima nije bilo značajne razlike u zastupljenosti krvnih grupa među spolovima, međutim, značajna razlika uočena je u rasprostranjenosti RhD pozitivnih i negativnih pacijenata među krvnim grupama. Većina oboljelih pacijenata imala je krvnu grupu O (36,4 %) dok je krvna grupa A bila druga najzastupljenija krvna grupa s 35,8 %. Zastupljenost krvnih grupa u pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu približno je jednaka zastupljenosti krvnih grupa u općoj populaciji u Hrvatskoj. U ovom je istraživanju nešto više pacijenata s krvnom grupom B – 20,1 % u odnosu na 16,5 % u općoj populaciji, dok je krvna grupa A nešto manje zastupljena u ovom istraživanju – 35,8 % u odnosu na 38 % u općoj populaciji (29).

Također su uočene određene razlike između pacijenata u odnosu na njihov RhD status. RhD pozitivni pacijenti bili su značajnije stariji od RhD negativnih pacijenata. Najveći broj RhD pozitivnih pacijenata imao je krvnu grupu O (38,3 %), dok je najmanje RhD pozitivnih pacijenata s krvnom grupom AB (7,6 %). Rezultati istraživanja pokazali su da, iako ne postoji statistički značajna razlika u smrtnosti između pacijenata različitih krvnih grupa od bolesti COVID-19 ( $P = 0,26$ ), najbolje preživljenje imali su pacijenti krvne grupe B.

Od početka pandemije bolesti COVID-19 provedena su različita istraživanja kako bi se razjasnili čimbenici rizika koji su u osnovi osjetljivosti na viruse i bolesti. Među tim istraživanjima, određeni broj studija odnosio se na povezanost između krvne grupe i infekcije virusom SARS-CoV-2. Svaka od tih studija omogućava važne informacije u pogledu razumijevanja procesa osnovne bolesti. Iako studije mogu biti nedosljedne u svojim nalazima, evidentni su određeni trendovi.

Jukić i suradnici proveli su istraživanje kojem je cilj bio utvrditi distribuciju fenotipova ABO i RhD krvnih grupa u općoj populaciji u Republici Hrvatskoj i među hospitaliziranim bolesnicima s teškim oblikom bolesti COVID-19. Podatci o ABO i RhD krvnim grupama svih darivatelja krvi u Hrvatskoj (koji su darivali krv u razdoblju 2015. – 2020.) te bolesnika i trudnica testiranih u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu tijekom dvogodišnjeg razdoblja, 2019. – 2020, dobiveni su iz informacijskog sustava banke krvi e-Delphyn. U ovoj skupini analizirano je ukupno 614 673 rezultata. Drugu skupinu činilo je 780 pacijenata oboljelih od COVID-19 hospitaliziranih s teškim COVID-19. Rezultati su pokazali da je

najčešći ABO fenotip u općoj populaciji A (38 %), zatim O (37 %), B (18 %) i AB (7 %). RhD pozitivni pojedinci činili su 81 % opće populacije, a RhD negativni ostalih 19 %. Među oboljelima od COVID-19 bolesti, fenotip A bio je najčešći (42 %), a slijede fenotipovi O (32 %), B (17 %) i AB (9 %). Tako je krvna grupa A bila značajno češća među oboljelima od COVID-19 nego među općom populacijom, dok je krvna grupa O bila značajno rjeđa (30).

Acik i Bankir tijekom 2020. godine proveli su istraživanje u Istanbulu o odnosu pandemije SARS-CoV-2 s krvnim grupama s ciljem usporedbe distribucije krvnih grupa pacijenata s infekcijom SARS-CoV-2 primljenih u bolnicu i zdravih darivatelja krvi. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 823 bolesnika s pozitivnim testom na SARS-CoV-2 i kliničkim simptomima. Rezultati su uspoređeni s normalnom raspodjelom krvnih grupa u regiji. Rezultati su pokazali da je prevalencija bolesti COVID-19 u pacijenata s krvnim grupama A, B i AB bila veća od one u zdravih darivatelja krvi, ali niža u krvnoj grupi O ( $P = 0,009$ ). Distribucija demografskih i kliničkih karakteristika na temelju krvnih grupa nije se značajno razlikovala. Nakon obrade podataka, autori su zaključili da njihovi rezultati sugeriraju da su osobe krvne grupe O nešto otpornije na klinički očitu infekciju SARS-CoV-2 virusom od drugih krvnih grupa. Međutim, ova tendencija nije dovoljno utvrđena da bi omogućila posebne preporuke za profilaksu za osobe koje nisu krvne grupe O (14). Rezultati studije nisu u potpunosti u skladu s rezultatima ovog istraživanja jer je najviše pacijenata hospitaliziranih u OB Karlovac bilo upravo krvne grupe O.

Bokhary i suradnici od ožujka do lipnja 2020. godine u Sveučilišnoj bolnici Jeddah, Saudijska Arabija, proveli su istraživanje kako bi utvrdili postoje li varijacije u ozbiljnosti bolesti COVID-19 i kliničkim ishodima između različitih ABO krvnih grupa. Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 363 pacijenta s potvrđenim virusom bolesti COVID-19 kojima je krvna grupa evidentirana u bolničkoj medicinskoj dokumentaciji. Prikupljeni su podaci koji predstavljaju demografiju, kliničke značajke, vitalne znakove, laboratorijske nalaze i ishode bolesti COVID-19. Prosječna dob pacijenata bila je 50 godina, a od 363 bolesnika, 30 % bilo je krvne grupe A, 22,3 % krvne grupe B, 8,8 % krvne grupe AB, a 38,8 % krvne grupe O. Bivarijatna analiza pokazala je da je veća vjerojatnost da će pacijenti s krvnom grupom AB biti na neki način zaštićeni od bilo kojih medicinskih bolesti (65,6 %) u usporedbi s drugim krvnim grupama ( $P = 0,007$ ). Povišena temperatura bila je najčešća tegoba (66,7 %), a nije značajno varirala s promjenama ABO krvnih grupa ( $P = 0,23$ ). Što se tiče laboratorijskih karakteristika, samo su razine C-reaktivnog proteina bile značajno povezane s krvnim grupama, pri čemu su visoke razine uočene u krvnim grupama A, B i O ( $P = 0,036$ ). Nadalje, nije pronađena korelacija

između smrti i različitih ABO krvnih grupa. Autori su zaključili da je bolest COVID-19 najraširenija među pacijentima s krvnom grupom O, a najmanje među onima s krvnom grupom AB. Niti jedna određena krvna grupa nije imala lošiju težinu i ishode bolesti COVID-19 od drugih krvnih grupa. Stoga vjeruju da se ABO krvna grupa ne bi trebala koristiti kao glavni alat za procjenu težine i ishoda bolesti COVID-19 te da treba istražiti druge poznate čimbenike rizika (26). Rezultati navedene studije u skladu su s rezultatima pacijenata hospitaliziranih u OB Karlovac.

Rana i suradnici proveli su jednocentrično, retrospektivno istraživanje u bolnici Sir Ganga Ram u Delhiju. Istraživali su povezanost ABO i Rh krvnih grupa s osjetljivošću na infekciju koronavirusnom bolesti 2019., ozbiljnošću bolesti, razdobljem oporavka i smrtnošću pacijenata. Istraživanje je provedeno od travnja do listopada 2020. godine, a uključivalo je ukupno 2586 pacijenata s potvrđenom koronavirusnom bolesti 2019. (COVID-19) pomoću RT-PCR-a. Podatci su analizirani korištenjem hi-kvadrat testa, omjera izgleda i Mann-Whitneyjevog testa kako bi se utvrdila povezanost krvnih grupa. Rezultati su pokazali da je u 2586 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti, učestalost A, B, O i AB krvne grupe bila 29,93 %, 41,80 %, 21,19 %, odnosno 7,98 %. Od ukupnog broja pacijenata, 98,07 % bilo je Rh pozitivno. Uočeno je da su krvne grupe A i B značajno povezane s osjetljivošću na bolest COVID-19, pri čemu krvne grupe O i AB imaju nizak rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2. Obradom rezultata, autori su zaključili da su krvne grupe A, B i Rh+ osjetljiviji na infekciju virusom SARS-CoV-2, dok krvne grupe O, AB i Rh- imaju nešto manji rizik od razvoja COVID-19 bolesti. Nije pronađena povezanost između krvnih grupa i osjetljivosti na težinu bolesti i smrtnost (1). Rezultati ovoga istraživanja ne podudaraju se s nalazima dobivenima u ovom istraživanju u OB Karlovac, osim u podatku da krvne grupe nisu značajno utjecale na težinu i ishod bolesti.

Ray i suradnici objavili su najveću studiju do sada u Kanadi, istražujući povezanost krvne grupe s bolesti COVID-19. Ova populacijska kohortna studija iz Ontarija uključila je ukupno 225 556 pacijenata koji su bili podvrgnuti testiranju lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu s reverznom transkripcijom (RT-PCR) na SARS-CoV-2 virus. Među njima je 7071 (3,1 %) pacijenata bilo pozitivno na virus. Prilagođeni relativni rizici izračunati su nakon prilagodbe za demografske podatke pacijenata i medicinske komorbiditete. Autori su otkrili da osobe s krvnom grupom O imaju manju vjerojatnost infekcije virusom SARS-CoV-2 u usporedbi s drugim krvnim grupama. Rezus (Rh) negativnim osobama također je manja vjerojatnost da će biti dijagnosticiran SARS-CoV-2. Zanimljivo je da su osobe s O-negativnom krvnom grupom

dodatno zaštićene od virusne infekcije. Osobe krvne grupa O imale su smanjeni rizik u odnosu na osobe koje nisu krvne grupe O s obzirom na sekundarne ishode, kao što su teška bolest i smrt. Rh-negativne osobe također su imale manji rizik od teške bolesti i smrtnosti u usporedbi s Rh-pozitivnim pacijentima. Zajedno, autori su zaključili da krvne grupe O i Rh-negativan status mogu štiti od infekcije i bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom (31).

Zietz i suradnici također su otkrili da su krvne grupe povezane s rizikom od intubacije i smrti, provedši retrospektivnu kohortnu analizu koristeći podatke iz elektroničkih zdravstvenih kartona iz baze podataka New York Presbyterian/Columbia University. Od ožujka do kolovoza 2020. godine testiran je ukupno 13 051 pacijent, a među kojima je kod 2394 dijagnosticiran virus SARS-CoV-2. Sveukupno, 399 pacijenata (16,7 %) zahtijevalo je mehaničku ventilaciju, a 331 pacijent (13,8 %) je umro od bolesti povezane s COVID-19. U multivarijantnoj analizi, nakon prilagodbe za rasu i etničku pripadnost, pokazali su da osobe s krvnom grupom A imaju povećani rizik od infekcije u usporedbi s osobama krvne grupe O, a pacijenti grupe B također su imali povećani rizik od infekcije. Rh-negativni pacijenti imali su manji rizik od infekcije u usporedbi s Rh-pozitivnima pacijentima. S obzirom na intubaciju i smrt, krvna grupa A ima smanjeni rizik od intubacije i smrti. Osobe krvne grupe AB imaju povećani rizik od intubacije i smrti. Osobe krvne grupe B imaju povećani rizik od intubacije, ali manji rizik od smrti. U usporedbi s Rh-pozitivnim pacijentima, Rh-negativni pacijenti imaju smanjeni rizik od intubacije i smrti, što odgovara nižem riziku od početne infekcije. Autori su zaključili da krvna grupa igra značajnu ulogu u infekciji i ishodima bolesti COVID-19 (32).

Shibeb i Khan objavili su članak u časopisu *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* s ciljem pregleda objavljenih podataka o potencijalnom učinku ABO sustava krvnih grupa na osjetljivost za razvoj bolesti COVID-19 te napredovanje i ishode bolesti. Ustanovili su da pregledani podatci sugeriraju da su osobe krvne grupe A pod većim rizikom od infekcije SARS-CoV-2 virusom i da mogu razviti teške ishode bolesti COVID-19, dok se krvna grupa O u određenoj mjeri smatra zaštitnom od infekcije. Međutim, utvrdili su i da su na neke od dostupnih studija utjecale neobjašnjene zbunjujuće stvari i pristranosti. Na kraju su zaključili da su opravdane daljnje primjereno kontrolirane studije kako bi se u potpunosti istražila moguća povezanost između ABO krvnih grupa i osjetljivosti i težine bolesti COVID-19 (33).

Ishaq i suradnici objavili su rezultate retrospektivne studije o povezanosti krvnih grupa i težine kliničkog ishoda bolesti COVID-19 u časopisu *PLoS One, Association of ABO blood group with COVID-19 severity, acute phase reactants and mortality*. Kohorta je uključivala 1067

pacijenata: 521 sudionik (48,8 %) imao je krvnu grupu O kao prevladavajuću krvnu grupu. Sveukupno, opaženo je 10,6 % smrtnosti od COVID-19. Smrtnost je bila 13,9 % u krvnoj grupi A, 9,5 % u skupini B, 10 % u skupini O i 10,2% u AB krvnoj grupi. Što se tiče težine bolesti COVID-19, nije uočena značajna razlika između krvnih grupa. Promjena reaktanata akutne faze nije bila pozitivno povezana ni s jednom specifičnom krvnom grupom. Autori su zaključili da njihovo istraživanje nije pokazalo značajnu povezanost krvnih grupa s težinom bolesti COVID-19 i smrtnosti povezane s COVID-19 (34).

Pandemija COVID-19 bolesti utječe na ljudsko zdravlje i gospodarstvo diljem svijeta. Od prvog potvrđenog slučaja, milijuni su ljudi zahvaćeni diljem svijeta, s različitim kliničkim manifestacijama, u rasponu od asimptomatske infekcije do smrti. Mnoge su studije istraživale povezanost između ABO krvnih grupa i osjetljivosti i težine bolesti COVID-19. Podatci iz tih studija upućuju na to da bi ABO krvna grupa mogla biti jedan od čimbenika koji bi mogli imati ulogu u određivanju osjetljivosti, težine i smrtnosti od bolesti COVID-19.

Važno je napomenuti kako su različita istraživanja, ovisno o državi, pokazala i različite rezultate. U nekim od njih rezultati su pokazali da je krvna grupa A povezana s većim rizikom od infekcije virusom SARS-COV-2, dok je rizik od infekcije manji u ispitanika krvne grupe O. S druge strane, neka istraživanja pokazuju kako je upravo krvna grupa povezana s većim rizikom od razvoja bolesti. Niti u jednom istraživanju nije pronađena statistički značajna povezanost između ABO krvnih grupa i težine i smrtnosti od bolesti COVID-19. Točna uloga ABO krvne grupe u osjetljivosti, ozbiljnosti i smrtnosti od COVID-19 zahtijeva daljnja istraživanja radi dodatnih pojašnjenja.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najzastupljenija krvna grupa među pacijentima hospitaliziranim na COVID odjelu OB Karlovac bila je O, dok je najmanje zastupljena bila krvna grupa AB.
2. Zastupljenost krvnih grupa među hospitaliziranim pacijentima odgovara zastupljenosti krvnih grupa u općoj populaciji Republike Hrvatske.
3. U istraživanju su prevladavali pacijenti s RhD-pozitivnim statusom (83,2 %), međutim nisu uočene značajne razlike u pojavnosti infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na RhD status pacijenata.
4. U istraživanju je sudjelovalo podjednako muškaraca i žena te je utvrđeno da je značajnije veći broj muškaraca bio na kisiku i respiratoru tijekom bolničkog liječenja u odnosu na broj žena.
5. Temeljem rezultata multivarijantne analize nije uočena povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i krvne grupe na ishod bolesti.



## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Ispitati pojavnost infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na sustav krvnih grupa pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje su uključeni podatci 778 pacijenta oboljelih od bolesti COVID-19 hospitaliziranih na COVID odjelu OB Karlovac od ožujka 2020. do prosinca 2021. godine. Za istraživanje su prikupljeni podatci iz Bolničkog informacijskog sustava hospitaliziranih pacijenata po dobi, spolu, dostupnim krvnim grupama i RhD statusu, komorbiditetima, primjeni kisika i respiratora, cijepljenju, tijeku i ishodu bolesti. Statistička analiza provedena je pomoću SPSS statističkog programa (22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

**REZULTATI:** U istraživanje je uključeno 778 pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključivanje. Većina pacijenata imala je krvnu grupu O (36,4 %), dok je krvna grupa A bila druga najzastupljenija krvna grupa (35,8 %). Najmanje zastupljena krvna grupa bila je AB (7,6 %). Pacijenti krvne grupe A najčešće su bili na kisiku (13,6 %), dok su pacijenti krvne grupe O najmanje bili na kisiku (8,1 %). Potporu mehaničke ventilacije najviše su zahtijevali pacijenti krvne grupe A (16,5 %), a najmanje pacijenti krvne grupe AB (8,5 %). Od pacijenata u trenutku hospitalizacije na COVID odjelu najveći udio cijepljenih pacijenata imao je krvnu grupu AB (10,2 %). Nije bilo dokaza da je bilo koja krvna grupa značajno povezana sa smrtnošću u ovom istraživanju.

**ZAKLJUČAK:** U istraživanju nije pronađena statistički značajna povezanost između ABO i RhD sustava krvnih grupa i pojavnosti, težine i smrtnosti od bolesti COVID-19 među pacijentima hospitaliziranim na COVID odjelu OB Karlovac.

**Ključne riječi:** COVID-19; ishod bolesti; krvna grupa; RhD status; SARS-CoV-2.

## 8. SUMMARY

### **COVID-19 incidence with regard to blood group of patients admitted to the COVID ward at General Hospital Karlovac**

**OBJECTIVES:** To examine the incidence of SARS-CoV-2 infection with regard to the blood group of patients hospitalised in the COVID ward at General Hospital Karlovac.

**STUDY DESIGN:** Cross-sectional study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study included data about 778 patients with COVID-19 hospitalised in the COVID ward at General Hospital Karlovac from March 2020 to December 2021. Data about the hospitalised patients' age, sex, available blood groups, RhD status, comorbidities, oxygen, respirator use, vaccination, and disease course and outcome were obtained from the hospital information system. Statistical analysis was performed using the SPSS statistical software (22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**RESULTS:** The study included 778 patients who met the inclusion criteria. Most patients had O blood group (36.4%), while A blood group was the second most common (35.8%). The least common blood group was AB (7.6%). Patients with A blood group required supplemental oxygen the most (13.6%) and O blood group patients the least (8.1%). Mechanical ventilation was needed the most by A blood group patients (16.5%) and the least by AB blood group patients (8.5%). At the time of hospitalisation in the COVID ward, the majority of vaccinated patients had AB blood group (10.2%). There was no evidence that any blood group was significantly associated with mortality in this study.

**CONCLUSION:** The study did not find a statistically significant association between the ABO and RhD blood group system and the COVID-19 incidence, severity, and mortality among patients hospitalised in the COVID ward at General Hospital Karlovac.

**Keywords:** COVID-19; disease outcome; blood group; RhD status; SARS-CoV-2

## 9. LITERATURA

1. Rana R, Ranjan V, Kumar N. Association of ABO and Rh Blood Group in Susceptibility, Severity, and Mortality of Coronavirus Disease 2019: A Hospital-Based Study From Delhi, India. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11(767771):1-7.
2. North Estonia Medical Centre Blood centre. Brief overview of the history of blood donation; 2022. Dostupno na adresi: <https://verekeskus.ee/en/donate-blood/history/>. Datum pristupa: 27. 2. 2022.
3. Ayatollahi AA, Aghcheli B, Amini A, Nikbakht H, Ghassemzadehpirsala P, Behboudi E, i sur. Association between blood groups and COVID-19 outcome in Iranian patients. *Future Virol.* 2021;16(10):657-665.
4. Mitra R, Mishra N, Prasad Rath G. Blood groups systems. *Indian J Anaesth.* 2014;58:524-528.
5. Watkins WM. The ABO blood group system: historical background. *Transfus Med.* 2011;11:243-265.
6. Farhud DD, Zarif Yeganeh M. A Brief History of Human Blood Groups. *Iranian J Publ Health.* 2013;42(1):1-6.
7. Schwarz HP, Dorner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology: Historical Review. *B J Haem.* 2003;121:556-565.
8. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 248-258.
9. Smart E, Armstrong B. Blood group systems. *ISBT Science Series.* 2020;15:123-150.
10. Grgičević D, Vuk T. *Imunohematologija i transfuzijska medicina.* Zagreb: Medicinska naklada, 2000. str. 34-43.
11. Labar B, Hauptmann E i suradnici. *Hematologija.* Zagreb: Školska knjiga; 2007. str. 62-74.
12. Deshmukh A. Visualizing The Most Widespread Blood Types in Every Country. *Visual Capitalist;* 2021. Dostupno na adresi: <https://www.visualcapitalist.com/visualizing-the-most-widespread-blood-types-in-every-country/>. Datum pristupa: 1. 3. 2022.
13. Martin MP, Detzel SM. A laboratory exercise to determine human ABO blood type by noninvasive methods. *Biochem Mol Biol Educ.* 2008;36(2):139-146.
14. Acik DY, Bankir M. Relationship of SARS-CoV-2 Pandemic with Blood Groups. *Transfus Med Hemother.* 2021;48:161-167.

15. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *PNAS*. 2020;117(26):1-7.
16. Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Rutgers New Jersey Medical School; 2022. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview#a9>. Datum pristupa: 5. 3. 2022.
17. Karia R, Gupta I, Khandait H, Yadav A, Yadav A. COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-4.
18. Zhang H, Du F, Cao X-J, Feng X-L, Zhang H-P, Wu Z-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients out of Wuhan from China: a case control study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(207):1-7.
19. Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: Diagnosis. *UpToDate*; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>. Datum pristupa: 7. 3. 2022.
20. Hadisi Z, Walsh T, Hossein Dabiri SM, Seyfoori A, Hamdi D, Mirani B, i sur. Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: From Diagnosis to Treatment Strategies. *Adv Ther*. 2021;4(3):1-21.
21. Hendaus MA. Remdesivir in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a simplified summary. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(10):3787-3792.
22. Munshi L, Hall JB. Respiratory Support During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;325(17):1723-1725.
23. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
24. Seyed Alinaghi S, Masoud Afsahi A, Mohsseni Pour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, i sur. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9(1):1-16.
25. Kerbage A, Haddad SF, Nasr L, Riachy A, Mekhael E, Nassim N, i sur. Impact of ABO and Rhesus blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A case-control study. *J Med Virol*. 2021;94(3):1162-1166.
26. Bokhary DH, Bokhary NH, Seadawi LE, Moafa AM, Khairallah HH, Bakhsh AA. Variation in COVID-19 Disease Severity and Clinical Outcomes Between Different ABO Blood Groups. *Cureus*. 2022;14(2):1-10.
27. Chinaza Ikeagwulonu R, Thecla Ezeonu C, Uchejeso Obeta M, Immaculata Ugwu N, Sunday Etukudoh N, Chukwuemeka Uro-Chukwu H, i sur. ABO Blood Group is Associated

- with COVID-19 Susceptibility: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iberoam J Med.* 2021;3(1):71-4.
28. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
29. Jukić I, Bingulac-Popović J, Samardžija M, Lampalo M, Hećimović A, Đogić V, i sur. Raspodjela glavnih alela sustava ABO krvnih grupa u hrvatskoj populaciji. *Acta Med Croatica.* 2017;71:235-244.
30. 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 Transfus.* 2022;1-6.
31. Kim Y, Latz CA, DeCarlo CS, Lee S, Maximilian Png CJ, Kibrik P, i sur. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. *Semin Vasc Surg.* 2021;34:125-131.
32. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun* 2020;11:5761.
33. Shibeel S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(1):70-75.
34. Ishaq U, Malik A, Malik J, Mehmood A, Qureshi A, Laique T. Association of ABO blood group with COVID-19 severity, acute phase reactants and mortality. *PLoS One.* 2021;16(12):1-9.

## 11. PRILOZI

## Prilog 1. Odluka Etičkog povjerenstva

OPĆA BOLNICA KARLOVAC  
**Etičko povjerenstvo**  
 Broj: 12-02-1212-22  
 Karlovac, 18.01.2022.

Na temelju članka 95. Zakona o zdravstvenoj zaštiti (NN br. 100/18, 125/19, 147/20), na temelju članka 37. Statuta Opće bolnice Karlovac i Poslovnika o radu Etičkog povjerenstva, a sukladno odredbama Zakona o lijekovima (NN br. 76/13, 90/14, 100/18) i odredbama Pravilnika o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN br. 25/15, 124/15, 32/21), Etičko povjerenstvo je na 33. sjednici, održanoj 18.01.2022.godine jednoglasno donijelo sljedeću


**ODLUKU**

1. Maja Kramberger, bacc.med.techn., zaposlenoj u Odjelu za transfuzijsku medicinu Opće bolnice Karlovac, odobrava se uvid u podatke Bolničkog informacijskog sustava pacijenata liječenih u Odjelu za infektologiju – COVID odjelu u razdoblju od 2020.g. do 2021.g., radi prikupljanja podataka zbog provođenja retrospektivnog istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada na Sveučilištu J.J.Strossmayer u Osijeku - Studij sestrinstva, dislocirani studij u Svetoj Nedjelji, čiji je izvođač nastave Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, pod nazivom: „Pojavnost bolesti COVID-19 u odnosu na krvne grupe kod pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac“ pod mentorstvom doc.dr.sc. Ivane Škrlec.

2. Prikupljanje podataka u istraživanju iz točke 1. ove Odluke mora se provoditi u skladu sa važećim propisima za istraživanja, moraju se poštivati temeljni etički i bioetički principi sukladno pozitivnim međunarodnim dokumentima, načela dobre kliničke prakse i dobrovoljnosti sudjelovanja ispitanika, te se mora osigurati privatnost i tajnost podataka zaposlenika uključenih u istraživanje, a za što je odgovorna Maja Kramberger, bacc.med.techn.

3. Maja Kramberger, bacc.med.techn., obvezuje se, nakon završetka istraživanja dostaviti rezultate istraživanja Općoj bolnici Karlovac.

NAZOČNI ČLANOVI ETIČKOG POVJERENSTVA:

	prim.Zorica Alerić, dr.med., predsjednik _____ Mateja Miletić, mag.pharm.spec., član _____ prim.dr.sc.Hrvoje Cvitanović, dr.med., zamjen.člana _____ Sandra Bičanić Dobrinić, dr.med., zamjenik člana _____ Ivanka Volarić, dipl.ing.sig., zamjenik člana _____
---	---

Dostaviti:

1. Maja Kramberger, bacc.med.techn., Odjel za transfuzijsku medicinu
2. Odjel za infektologiju
3. Odsjek za informatiku
4. Etičko povjerenstvo – odluke
5. Arhiva