

Uzroci trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19

Causes of thrombocytopenia in COVID-19 patients

Dora Bežovan¹, Zdravko Mitrović^{1, 2*}

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

²Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Trombocitopenija je česta u virusnim infekcijama, prisutna je u prosječno 18 % oboljelih od bolesti COVID-19, a obično je blaga (u rasponu od 100 do 150 × 10⁹/L). Zastupljenija je među teže oboljelima i predstavlja neovisan čimbenik rizika za loš ishod i mortalitet. Trombocitopenija je rezultat smanjene proizvodnje i povećane potrošnje trombocita. Smanjenje proizvodnje trombocita može nastati zbog oštećenja hematopoetskih progenitora te zbog oštećenja kapilarne mreže pluća. Povećana je potrošnja trombocita zbog njihove hiperaktivacije i trombotske mikroangiopatije kod kritično bolesnih. U bolesti COVID-19 rjeđe se može razviti i imuna trombocitopenija (ITP) te trombocitopenija uzrokovana različitim lijekovima, uključujući i trombocitopeniju uzrokovanu heparinom (HIT).

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

Abstract. Thrombocytopenia is frequent in viral infections. Approximately 18% of COVID-19 patients have thrombocytopenia that is usually mild (ranging from 100 to 150 × 10⁹/L). It is more common among critically ill whereby it is an independent risk factor for poor outcome and mortality. Both decreased production and increased consumption of platelets may contribute. Decreased platelet production may occur due to a damage to hematopoietic progenitors and capillary network of the lungs. The consumption of platelets is increased due to their hyperactivation and thrombotic microangiopathy. Immune thrombocytopenia (ITP) and drug-induced thrombocytopenia including heparin-induced thrombocytopenia (HIT) can also develop during COVID-19 treatment.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; thrombocytopenia

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Zdravko Mitrović
Klinička bolnica Dubrava, Klinika za
unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju
Avenija G. Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: zdravko.mitrovic@kbd.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

GRAĐA I FUNKCIJA TROMBOCITA

Trombociti su mali stanični fragmenti bez jezgre diskoidnog oblika koji nastaju iz megakariocita. Trombocitna plazmatska membrana sastoji se od dvosloja fosfolipida u koji su uronjeni kolesterol, glikolipidi i glikoproteini (GP). Od površinskih glikoproteina ističu se GPIb-IX-V kompleks, GPVI i GPIIb/IIIa (α IIb β 3) jer posreduju u adheziji, aktivaciji i agregaciji trombocita, a i meta su križno reaktivnih protutijela. U unutrašnjosti trombocita se, osim organela, nalaze guste i α -granule u kojima su pohranjene biološki aktivne molekule koje se otpuštaju tijekom aktivacije trombocita. Guste granule sadrže hemostatski aktivne molekule: kateholamine, serotonin, kalcij, adenzin difosfat (ADP) i adenzin trifosfat (ATP). Od sastojaka α -granula ističu se faktor trombocita 4 (engl. *platelet factor 4*; PF4), β -tromboglobulini, fibrinogen, von Willebrandov faktor (vWF), fibronektin, trombospondin, faktor V, protein S, faktor XI, trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*; PDGF), transformirajući faktor rasta β (engl. *transforming growth factor β* ; TGF- β), inhibitor aktivatora plazminogena 1 i P-selektin¹. Glavna funkcija trombocita je postizanje primarne hemostaze. Oštećeni endotel krvne žile izlaže glikoproteine koji imaju hemostatsku aktivnost, poput vWF i kolagena. Adhezija trombocita odvija se interakcijom receptora GPIIb-V-IX i vWF-a. Nakon adhezije dolazi do aktivacije trombocita čime nastupa konformacijska promjena receptora GPIIb/IIIa koja omogućuje veći afinitet vezanja za proteine oštećenog endotela. Aktivirani trombociti aktiviraju susjedne trombocite interakcijom preko receptora GPIIb/IIIa, ali i preko medijatora koje oslobađaju, poput ADP-a i tromboxana A₂. Time dolazi do agregacije trombocita i stvaranja trombocitnog čepa¹. Aktivacija trombocita potaknuta je i odgovorom na patogen. Trombociti asistiraju i moduliraju upalnu reakciju i imunološki odgovor kroz izravnu interakciju s leukocitima te endotelnim stanicama otpuštanjem upalnih medijatora². Trombociti također imaju svoju funkciju u prirodnoj i stečenoj imunosti. U prirodnoj imunosti sudjeluju u prepoznavanju patogena preko Toll-like receptora (TLR) i Nod-like receptora te putem proinflammatoryh molekula (CD40 i serotonin), citokina (IL-1),

kemokina i antimikrobnih faktora koje sadrže u svojim granulama. U staničnoj imunosti sudjeluju tako što svojom aktivacijom na površini izražavaju CD40L i P-selektin³.

TROMBOCITOPENIJA

Trombocita u cirkulaciji normalno ima 150-400 $\times 10^9/L^1$. Pad broja trombocita ispod 150 $\times 10^9/L$ definira trombocitopeniju, iako je za prepoznavanje klinički značajne trombocitopenije prikladnija

Trombocitopenija je učestala u virusnim bolestima, kao i kod kritično bolesnih. U bolesti COVID-19 incidencija je oko 18 % i obično je blaga. Kod teže oboljelih trombocitopenija je izraženija i ima prognostičko značenje. Uzroci trombocitopenije u bolesti COVID-19 mnogostruki su, a svode se na defekt proizvodnje i povećanu potrošnju trombocita.

granica od 100 $\times 10^9/L$. Kod broja trombocita u rasponu 50-100 $\times 10^9/L$ možemo očekivati tek umjerenije produljeno trajanje krvarenja nakon ozljede, kod 20-50 $\times 10^9/L$ moguća je pojava purpura te dolazi do jačeg krvarenja nakon ozljede, a kod broja trombocita manjeg od 20 $\times 10^9/L$ purpura je uobičajena, dolazi do spontanog krvarenja sa sluznica, a životno ugrožavajuće krvarenje može se dogoditi kada je broj trombocita niži od 10 $\times 10^9/L^4$. Trombocitopenija je učestala u virusnim infekcijama, a do nje može doći utjecajem virusa na mnoge korake u proizvodnji trombocita, ali i povećanim uništavanjem trombocita koje može biti izravno ili putem sistemskog upalnog odgovora². S druge strane, trombocitopenija je česta u pacijenata kojima je potrebna intenzivna skrb s prevalencijom od 8,3 % do 67,6 %. Uzrok može biti multifaktorijalan, a često ga je zahtjevano izdiferencirati⁵. Trombocitopenija je neovisan čimbenik rizika za smrtni ishod u kritično bolesnih⁶. Cilj je ovog rada prikazati mnogostruke mehanizme koji dovode do trombocitopenije i njihove terapijske implikacije, posebno u teških bolesnika s bolešću COVID-19.

COVID-19

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) je bolest uzrokovana virusom *severe acute respiratory*

syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)⁷. Virus se prenosi interhumano respiratornim sekretom. Virus SARS-CoV-2 veže se svojim *spike* (S) proteinom za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*; ACE-2) koristeći staničnu transmembransku serinsku proteazu 2 (engl. *transmembrane serine protease 2*; TMPRSS2)⁸. SARS-CoV-2 veže se za stanice respiratornog epitela, a zatim slijedi replikacija i širenje prema donjem respiratornom sustavu gdje inficira pneumocite. Brza replikacija virusa u plućima može uzrokovati snažan imunološki odgovor, odnosno dovesti do citokinske oluje koja uzrokuje akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), respiratorno zatajenje i višestruko zatajenje organa⁹. Što se tiče kliničke slike, predložena je podjela na tri stadija. Prvi (blagi) stadij označuje ranu infekciju karakteriziranu blagim konstitucijskim simptomima, vrućicom i suhim kašljem. Drugi (umjereni) stadij karakterizira zahvaćenost pluća bez hipoksije (IIa) ili s hipoksijom (IIb), a treći (teški) obilježava ekstrapulmonalni sistemski hiperinflamatorni sindrom. Kako klinička slika postaje teža, tako se povećava imunopatološki odgovor u odnosu na imunološki odgovor na sam virus¹⁰. U krvnoj slici teže oboljelih zabilježen je varijabilan broj leukocita, trombocitopenija, limfopenija, neutrofilija, povećan omjer neutrofila i limfocita, varijabilan broj monocita te sniženi eozinofili. Od parametara koagulacije, protrombinsko vrijeme (PV) je produženo, a povišeni su D-dimeri i fibrinogen¹¹. U studiji iz Kine od 72 314 slučajeva, 81 % označeno je blagim, 14 % teškim koji su zahtijevali nadoknadu kisika, respiratornu ventilaciju i intenzivnu skrb, a 5 % slučajeva bilo je kritično, odnosno imali su respiratorno zatajenje, septički šok ili višestruko zatajivanje organa¹². Pacijentima s teškom kliničkom slikom uglavnom je potrebna oksigenacijska potpora. U liječenju oboljelih od bolesti COVID-19 koristi se remdesivir kao antivirusni lijek u ranoj fazi bolesti, zatim kortikosteroidi (primarno deksametazon) u kasnijoj fazi. U težim slučajevima koriste se i drugi protuupalni lijekovi kao što su inhibitori IL-6 (npr. tocilizumab) i baricitinib. U novije vrijeme, u razvijenim zemljama dostupna su i monoklonska protutijela (poput casirivimaba-imdevimaba, bamlanivimaba-etesevimaba i sotrovimaba)¹³. Naposljetku,

primjenjuje se i konvalescentna plazma onih koji su preboljeli COVID-19, što se pokazalo korisnim u imunosuprimiranih bolesnika¹⁴. Zbog povezanosti bolesti COVID-19 s tromboembolijskim komplikacijama, svi hospitalizirani bolesnici primaju tromboprofilaksu, pri čemu su se terapijske doze niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparin*; LMWH) pokazale djelotvornijima u odnosu na profilaktičke¹⁵. U kontekstu teže trombocitopenije treba biti oprezan s primjenom LMWH jer raste opasnost od krvarenja^{4,15}.

COVID-19 I TROMBOCITOPENIJA

Trombocitopenija u bolesti COVID-19 zabilježena je u 18 % (13–23 %) oboljelih, a većinom je bila blaga, u rasponu $100 - 150 \times 10^9/L$ ^{16,17}. Broj trombocita u teže oboljelih bio je prosječno niži za $23-31 \times 10^9/L$ u odnosu na blaže oboljele^{11,16}. Primijećena je povezanost trombocitopenije u bolesti COVID-19 s lošijim ishodom, mortalitetom i razvojem težeg oblika bolesti^{11,16,18}. Trombocitopenija u bolesti COVID-19 pokazana je kao neovisan čimbenik rizika progresije bolesti ($P = 0,015$)¹⁹. Trombocitopenija kao prognostički marker u bolesti COVID-19 ima osjetljivost 26 %, a specifičnost 89 %¹⁶. Nadalje, trombocitopenija ima prediktivnu vrijednost za komplikacije u smislu krvarenja (OR 2,9; 95 % CI, 1,05–7,99), ali je njihova učestalost (4,8 %) manja od trombotskih komplikacija (9,5 %)²⁰. Trombocitopenija je bila prisutna i u drugim koronavirusnim epidemijama, kod SARS-a je učestalost bila 47 %, a kod MERS-a 37 %²¹. Nije poznato u kojoj mjeri različiti sojevi virusa SARS-CoV-2 koji su uzrokovali COVID-19 u protekle dvije godine, utječu na učestalost i stupanj trombocitopenije.

Točni mehanizmi nastanka trombocitopenije u bolesti COVID-19 još nisu u cijelosti poznati, već se pretpostavljaju na temelju mehanizama nastanka trombocitopenije u drugim virusnim bolestima, patogeneze virusa SARS-CoV-2 i imunološkog odgovora domaćina. Do smanjene proizvodnje trombocita može doći izravno zbog oštećenja hematopoetskih stanica virusom ili neizravno zbog štetnog učinka citokinske oluje na hematopoetske progenitore koštane srži, ali i zbog oštećenja pluća jer se smatra da se tamo di-

Tablica 1. Prikaz pretpostavljenih uzroka trombocitopenije u oboljelih od bolesti COVID-19. Izrađeno prema^{20, 21, 27-30}.

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

jelom stvaraju trombociti²²⁻²⁴. Povećano uništavanje i potrošnja trombocita mogu biti imunomno posredovani, što rezultira imunom trombocitopenijom, ali i neimunomno hiperaktivacijom trombocita i trombotskom mikroangiopatijom^{17, 21}. Trombocitopenija može biti izazvana i lijekovima, osobito onima koji se koriste u bolničkom liječenju, poput heparina ili antibiotika širokog spektra (npr. ceftriaksona). Takav je uzrok neposredan, odnosno neovisan o bolesti COVID-19 (Tablica 1)²². Također, uzroci mogu biti kombinirani⁶.

SMANJENA PROIZVODNJA TROMBOCITA KAO UZROK TROMBOCITOPENIJE

Izravno oštećenje hematopoetskih stanica virusom

Ovaj mehanizam razmatra se zbog sličnosti virusa SARS-CoV-2 s drugim koronavirusima, osobito HCoV-229E kod kojeg je dokazan. SARS-CoV-2 mogao bi izravnom infekcijom progenitorskih stanica i megakariocitne linije u koštanoj srži preko CD13 ili CD66a receptora dovesti do njihove inhibicije rasta i apoptoze, čime bi došlo do poremećaja u hematopoezi, time do smanjenja proizvodnje trombocita i, konačno, trombocitopenije²⁴. Također, *ex vivo* je primijećeno da SARS-CoV-2 može putem ACE-2 ući u hematopoetske matične i progenitorske stanice te dovesti do njihove inhibicije rasta²⁵.

Citokinska oluja

Citokinska oluja je stanje u kojem postoji prekomjerna proizvodnja citokina, što dovodi do imunopatološkog odgovora²⁶. Citokinska oluja

pojavljuje se u bolesti COVID-19 te pridonosi nastanku teže kliničke slike i povećane smrtnosti²⁷. U citokinskoj oluji u bolesti COVID-19 povišeni su IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A i TNF- α ²⁸. Smatra se da citokini dovode do poremećaja mikrookoliša koštane srži, čime dolazi do smanjene proizvodnje trombopoetina (TPO-a) te time narušene hematopoeze²³. Do poremećaja hematopoeze može doći i zbog citokinski posredovanog uništavanja hematopoetskih progenitora koštane srži²⁴. Patohistološkom analizom u koštanoj srži teško oboljelih uočena je hemofagocitoza²⁹. Tako međudjelovanjem hemofagocitoze i poremećaja hematopoeze dolazi do citopenije, odnosno trombocitopenije^{24, 30}.

Ozljeda pluća zarobljava megakariocite

Smatra se da trombociti dijelom nastaju fragmentacijom megakariocita u mikrovaskulaturi pluća, kamo dolaze iz koštane srži³¹. Ozljeda pluća česta je u bolesti COVID-19, a može biti uzrokovana izravnom infekcijom pneumocita tipa 2 virusom SARS-CoV-2 ili otpuštanjem proupalnih citokina^{28, 32}. Ozljeda pluća u bolesti COVID-19 ima karakteristike difuznog alveolarnog oštećenja (engl. *diffuse alveolar damage*; DAD)³². DAD uzrokuje oštećenje kapilarnih mreža, čime dolazi do promjene i poremećaja plućne mikrovaskulature. Navedeno dovodi do smanjene fragmentacije megakariocita iz pluća te smanjenog otpuštanje trombocita u cirkulaciju, što onda može pridonositi trombocitopeniji. Te tvrdnje potvrđuje nalaz povećanog broja mikrovaskularnih CD16+ megakariocita u plućima s DAD-om u odnosu na zdrava pluća³³.

POVEĆANO UNIŠTAVANJE I POTROŠNJA TROMBOCITA KAO UZROK TROMBOCITOPENIJE

Hiperaktivacija trombocita

Aktivacija trombocita označava prelazak trombocita iz mirovanja u aktivnu fazu u kojoj vrše svoje funkcije. U infekciji i upali aktivacija je izraženija nego što je uobičajeno pa tako možemo reći da dolazi do hiperaktivacije, time pojačane agregacije trombocita i doprinosu citokinskoj oluji³⁴.

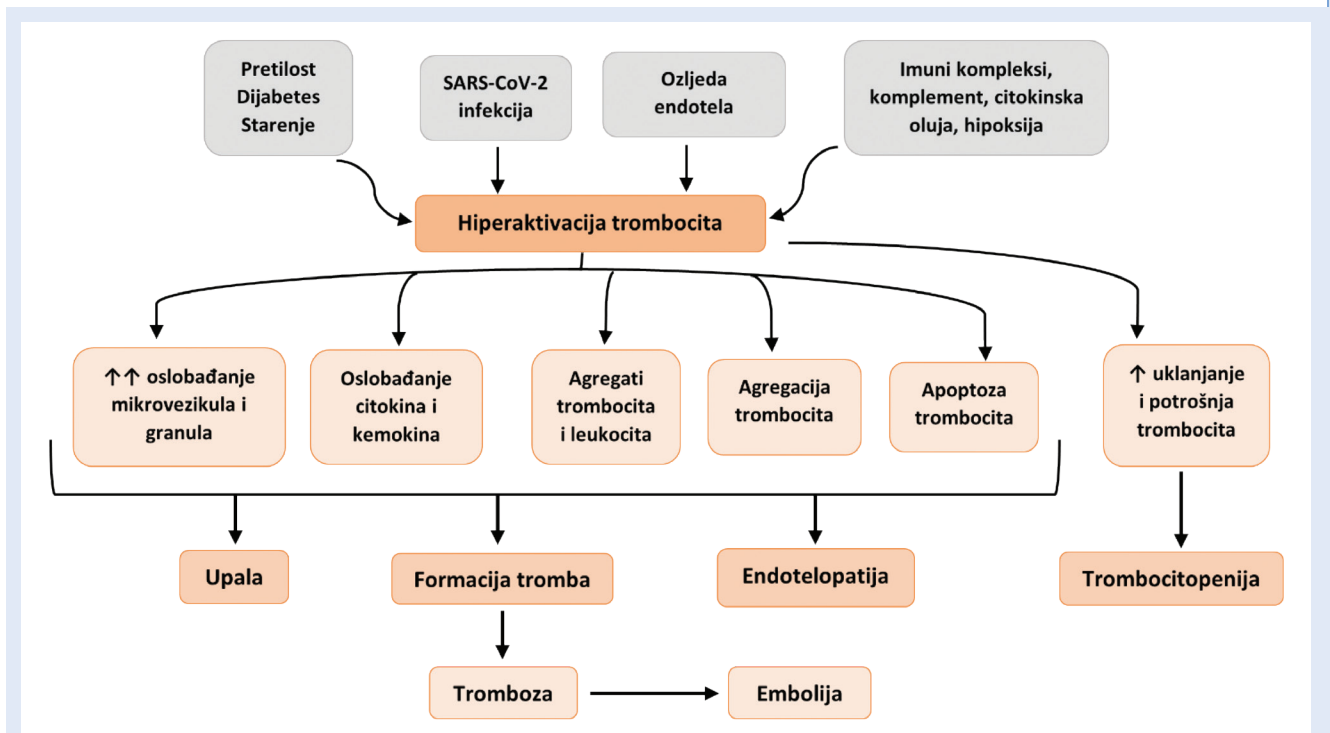
Terapija trombocitopenije u većini je slučajeva simptomatska, tj. svodi se na liječenje bolesti COVID-19. U rijetkim entitetima, kao što su ITP, TMA i HIT, može se primijeniti ciljano liječenje. No, dijagnozu nije lako postaviti u kontekstu mnogobrojnih uzroka trombocitopenije, posebno kod teško bolesnih. Transfuzije trombocita daju se u slučaju krvarenja.

Hiperaktivacija trombocita u bolesti COVID-19 očituje se povećanom aktivacijom $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb/IIIa), ekspresijom P-selektina, povećanom formacijom agregata trombocita i leukocita (engl. *platelet-leukocyte aggregate*; PLA), povišenom razinom tromboksana B2 (TxB2) i topljivog liganda CD40 (sCD40L) u plazmi, povišenim MPV-om i agregacijom trombocita upotrebom nižih doza agonista (2MeSADP, trombin i kolagen)^{35,36}. Uzroci hiperaktivacije trombocita u bolesti COVID-19 mogu biti: izravna infekcija trombocita virusom SARS-CoV-2, ozljeda endotela, djelovanje imunološkog sustava, citokinska oluja, djelovanje komplementa, hipoksija i postojeći komorbiditeti (slika 1)²¹. Virus SARS-CoV-2 preko ACE-2 i TMPRSS2 receptora može inficirati i aktivirati trombocite što je opaženo po silaznoj aktivaciji puta mitogenom aktivirane protein-kinaze (MAPK) i posljedičnoj produkciji tromboksana³⁵. Aktivacija i disfunkcija endotela također dovodi do povećane aktivacije trombocita u bolesti COVID-19^{21,37}. Do ozljede endotela može doći izravnom infekcijom endotelne stanice virusom preko ACE-2 receptora, zatim citokinskom olujom, djelovanjem komplementa i utjecajem komorbiditeta poput dijabetesa i dislipidemije³⁸. Ozljeda endotela u

bolesti COVID-19 vidljiva je iz nalaza patohistološke analize, zatim iz porasta biomarkera endotelne disfunkcije, poput trombomodulina, von Willebrandova faktora, angiopoetina 2, PAI-1 i broja cirkulirajućih endotelne stanice^{37,39,40}. Hiperaktivacija trombocita u teško oboljelih od bolesti COVID-19 može biti posredovana imunokompleksima, odnosno IgG protutijelima preko Fc γ IIa receptora. Imunokompleksi nisu specifičniji, a smatra se da bi mogli biti sastavljeni od virusa SARS-CoV-2 i protutijela⁴¹. Hiperaktivaciji trombocita mogu pridonijeti aktivacija komplementa, citokinska oluja, hipoksija i postojeći komorbiditeti poput hipertenzije, dijabetesa i metaboličkog sindroma. Hiperaktivirani trombociti odstranjuju se retikuloendotelnim sustavom, troše se na stvaranje ugrušaka i agregata s leukocitima i podložni su apoptozi. To sve skupa dovodi do smanjenja broja cirkulirajućih trombocita te trombocitopenije (Slika 1)²¹.

Trombotska mikroangiopatija

Trombotskom mikroangiopatijom (TMA) opisuje se okluzivna mikrovaskularna ili makrovaskularna bolest kod koje je često prisutna tromboza, a klinički se definira trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA). TMA uključuje trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP), druga stanja povezana s TMA i hemolitičko-uremični sindrom (HUS) koji ima dvije forme – HUS povezan s infekcijom (engl. *infection-associated hemolytic-uremic syndrome*; IA-HUS) i komplementom posredovan HUS (engl. *complement-mediated hemolytic-uremic syndrome*; CM-HUS)⁴². Teški oblik bolesti COVID-19 pokazuje osobitosti TMA zbog prisutnosti kapilarne tromboze ciljnih organa poput pluća, srca i bubrega te povišenih vrijednosti LDH i D-dimera unatoč terapiji antikoagulansima⁴³. Virusne infekcije mogu uzrokovati TMA, pa tako i TTP čiji je uzrok stvaranje inhibitornih protutijela na ADAMTS-13. Navedeno je uočeno i u bolesti COVID-19, što bi potvrđivalo prisutnost TTP-a⁴⁴. Nadalje, uslijed ozljede endotela u bolesti COVID-19 može se razviti stanje nalik TTP-u. Do njega dođe povećana otpuštanja vWF-a i posljedična povećana potrošnja enzima ADAMTS-13, čime se mijenja njihov odnos i dolazi do relativne defici-



Slika 1. Shematski prikaz mogućih uzroka hiperaktivacije trombocita te posljedica koje njome nastaju. Nacrtno i prilagođeno prema Gu i sur., 2021.²⁷

jencije enzima ADAMTS-13. Za razliku od TTP-a, prisutna je tek blaža trombocitopenija^{45,46}. Zabilježeni su i slučajevi CM-HUS-a u oboljelih od bolesti COVID-19^{47,48}. U CM-HUS-u dolazi do poremećaja u regulaciji alternativnog puta aktivacije komplementa⁴². Nastanak CM-HUS-a objašnjava se teorijom dvostrukog udara. Prvo je potrebna genetska mutacija, prirođena ili stečena, a zatim jedan od okidača poput infekcije, trudnoće, operacije ili autoimunosti⁴⁹. Primijećena je povećana aktivnost komplementa u teškom obliku bolesti COVID-19, te se smatra da bi infekcija virusom SARS-CoV-2 mogla razotkriti već postojeći poremećaj komplementa⁴³. Nema puno prikaza slučajeva, ali u dostupnim nalazima se smanjene razine faktora komplementa H, povišeni CBb i C5b-9, i u jednom slučaju protutijelo na faktor komplementa H^{47,48}.

Imuna trombocitopenija

Imuna trombocitopenija (ITP) imunološki je posredovana stečena bolest obilježena prolazno ili trajno smanjenim brojem trombocita, manjim od $100 \times 10^9/L$. Primarni ITP obilježen je izoliranom trombocitopenijom koja nije povezana s nekim

uzrokom, a sekundarni je uzrokovan drugom podliježućom bolesti, infekcijama ili lijekovima⁵⁰. U bolesti COVID-19 zabilježeni su slučajevi sekundarnog ITP-a koji se može pojaviti u tijeku infekcije, najčešće u drugom tjednu, ali i odgođeno nakon prestanka simptoma⁵¹. U bolesti COVID-19 molekularnom mimikrijom moglo bi doći do stvaranja križno reaktivnih protutijela na glikoproteine trombocita te time do trombocitopenije, kao što je opisano kod varicella zoster virusa, virusa HIV-a, virusa hepatitisa C i bakterije *Helicobacter pylori*^{3,51}. Nadalje, SARS-CoV-2 može izravnom infekcijom trombocita preko ACE-2 receptora dovesti do ekspresije skrivenih antigena te posljedičnog prepoznavanja od imunskog sustava⁵¹. Može doći i do fenomena širenja epitopa zbog pojačane ekspresije skrivenih antigena pod upalnim okruženjem i zbog otpuštanja vlastitih antigena uzrokovanim oštećenjem tkiva⁵¹. Ulogu u pojavi ITP-a mogao bi imati i poremećaj funkcije i/ili broja CD8⁺ i CD4⁺ stanica^{51,52}. Pojačanom autoimunom odgovoru na trombocite mogu pridonositi C-reaktivni protein (CRP) i heterozigotna mutacija gubitka funkcije gena supresora citokinske signalizacije 1⁵¹. Također, otkrivena je homo-

lognost više od jedne trećine imunogenih proteina u virusu SARS-CoV-2 s proteinima koji su esencijalni za stečeni imunski sustav. Autoimunost na te proteine može utjecati na određene funkcije stečene imunosti^{51, 53}. ITP je izvan konteksta bolesti COVID-19 dijagnoza isključivanja, a u COVID-u je to posebno izazovno, naročito kod teških bolesnika^{50, 51}. Srećom, teški bolesnici ionako dobivaju kortikosteroide, a često i druge oblike imunosupresivne terapije¹⁵.

TROMBOCITOPENIJA UZROKOVANA LIJEKOVIMA

Heparinom izazvana trombocitopenija

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) komplikacija je terapije heparinom. Heparin se veže na PF4 koji trombociti otpuštaju, čime se stvara kompleks PF4-heparin. U HIT-u dolazi do stvaranja IgG protutijela na taj kompleks, a zatim se kompleks protutijelo-PF4-heparin veže na FcγIIa receptor trombocita čime dolazi do aktivacije trombocita⁵⁴. Za procjenu rizika razvoja HIT-a u onih koji primaju heparin koristi se 4T sustav bodovanja u kojem se promatraju: trombocitopenija, *timing*, tromboza i isključenje drugih mogućih uzroka trombocitopenije⁵⁵. Za dijagnozu HIT-a potrebna je sumnja preko 4T sustava bodovanja, serološka detekcija protutijela i konačno funkcionalno ispitivanje⁵⁶. Izostavljanje funkcionalnog ispitivanja može krivo navesti na postojanje HIT-a samo na temelju trombocitopenije i serološki potvrđenih (nepatogenih) protutijela⁵⁷. Budući da se heparin koristi i preporučuje za tromboprofili-

laksu u oboljelih od bolesti COVID-19 koji su hospitalizirani, potrebno je razmotriti HIT kao uzrok trombocitopenije u COVID-u⁵⁸. Primijećena je povećana pojavnost kompleksa protutijelo-PF4-heparin u oboljelih od bolesti COVID-19, ali bez prisutnosti ili s manje učestalom prisutnošću protutijela koja aktiviraju trombocite. U mnogim istraživanjima nije korišten funkcionalni test za dokaz HIT-a, zbog čega ona moguće precjenjuju učestalost HIT-a u oboljelih od bolesti COVID-19⁵⁹. Potrebna su daljnja istraživanja za utvrđivanje stvarne učestalosti HIT-a u COVID-u⁶⁰.

Trombocitopenija uzrokovana drugim lijekovima

Trombocitopenija uzrokovana lijekovima može nastati zbog utjecaja lijeka na proizvodnju trombocita, zatim zbog apoptoze trombocita neovisno o protutijelima i zbog povećanog uništavanja cirkulirajućih trombocita koje može biti imunski i neimunski posredovano⁶¹. Kao što je već rečeno, trombocitopenija u bolesti COVID-19 može biti uzrokovana heparinom. Prisutnost bakterijske koinfekcije rijetka je u COVID-u, a iznosi oko 8 %, dok pripisivanje antibiotika iznosi 72 % te u tom smislu treba razmotriti i antibiotike kao uzročnike trombocitopenije⁶². Trombocitopenija može biti nuspojava ceftriaksona, piperacilina/tazobaktama, linezolida, vankomicina, levofloksacina, amokisicilina i doksiciklina^{63, 64}. U simptomatskom liječenju bolesti COVID-19 koriste se nesteroidni antireumatici koji rijetko mogu uzrokovati trombocitopeniju. Uz navedeno, do trombocitopenije može doći i zbog drugih lijekova koje pacijent inače prima u svojoj terapiji (Tablica 2)⁶¹.

Tablica 2. Prikaz lijekova koji bi u liječenju bolesti COVID-19 mogli uzrokovati trombocitopeniju. Izrađeno prema¹¹⁵⁻¹²⁰.

Antikoagulansi	Heparin
Antibiotici	Ceftriakson
	Piperacilin/tazobaktam
	Linezolid
	Vankomicin
	Levofloksacin
	Amokisicilin
	Doksiciklin
Simptomatski lijekovi	Nesteroidni antireumatici

LIJEČENJE TROMBOCITOPENIJE U BOLESTI COVID-19

Liječenje trombocitopenija uzrokovanih drugim uzrocima, poput poremećaja u proizvodnji trombocita, hiperaktivacije trombocita ili ozljede pluća, svodi se na liječenje osnovne bolesti, COVID-a⁹. Na trombocitopeniju koja nastaje posljedično na ozljedu endotela, može se djelovati preventivno antikoagulansima zbog njihovog protuupalnog učinka^{39, 65}. Transfuzije trombocita mogu se primijeniti kao simptomatska terapija u slučaju krvarenja⁶⁶.

U liječenju TMA u oboljelih od bolesti COVID-19 koriste se kortikosteroidi i plazmafereza ili COVID-

konvalescentna plazma. Kod TTP-a, ukoliko je dostupan, može se koristiti i kaplacizumab, a kod CM-HUS-a eculizumab. Također se ne preporučuje upotreba rituksimaba u tijeku aktivne bolesti COVID-19⁴³.

Prema važećim smjernicama, prva linija liječenja ITP-a su kortikosteroidi, a njih bolesnici ionako dobivaju u kasnijoj fazi COVID-a. Druga linija liječenja kod bolesnika koji nemaju COVID-19, podrazumijeva rituksimab i agoniste trombopoetinskih receptora (TPO-RA). Kod bolesnika s COVID-om (ili sindromom POSTCOVID-a) i ITP-om, osim kortikosteroida, dolaze u obzir još jedino TPO-RA. Rituksimab je kontraindiciran jer zbog jakog djelovanja na B-limfocite može produljiti tijek bolesti COVID-19. Za nagli pad trombocita, a posebno u kontekstu sistemskog upalnog odgovora kakav se vidi u drugoj fazi COVID-a, daju se intraveniski imunoglobulini (IVIG). Transfuzija trombocita kod ITP-a ne dovodi do povećanja njihovog broja jer brzo bivaju opsonizirani i fagocitirani. Kako je ITP dijagnoza isključivanja, pogotovo kod teško bolesnih gdje su mogući razni uzroci trombocitopenije, to može biti jedan od pokazatelja da se zaista radi o ITP-u^{67, 68}.

Terapija trombocitopenije uzrokovane lijekovima je prekidanje provocirajućeg lijeka. Ako se primjenjuje mnogobrojna terapija i nemoguće je otkriti lijek koji uzrokuje trombocitopeniju, potrebno je prekinuti svu terapiju uvedenu unazad dva tjedna i po potrebi dati zamjenski lijek. U slučaju teške trombocitopenije potrebno je primijeniti visoku dozu IVIG-a⁶⁹. Kod sumnje na HIT prekida se izlaganje heparinu te se uvodi alternativni antikoagulans poput fondaparinuksa (Arixtra), bivalirudina, argatrobana i novih oralnih antikoagulansa (engl. *novel oral anticoagulants*; NOAC). U dugotrajnoj terapiji koriste se oralni antikoagulansi (NOAC) ili, danas rjeđe, varfarin⁷⁰.

ZAKLJUČAK

Trombocitopenija u bolesti COVID-19 neovisan je čimbenik koji povećava rizik za pogoršanje bolesti, potrebu za intenzivnim liječenjem i mortalitet te može služiti kao biomarker za težinu bolesti i smrtni ishod. Do trombocitopenije u bolesti COVID-19 mogu dovesti brojni uzroci, poput djelovanja virusa na hematopoetske stanice, citokin-

ske oluje, zarobljavanja megakariocita ozljedom pluća, hiperaktivacije trombocita, TMA i ITP-a. Ozljeda endotela jedno je od obilježja patologije COVID-a. Njome dolazi do hiperaktivacije trombocita, tromboze i povećane potrošnje trombocita, a antikoagulansi mogu potencijalno ograničiti endotelnu disfunkciju. Nadalje, HIT nije toliko učestao u bolesti COVID-19 unatoč povećanoj pojavnosti kompleksa protutijelo-PF4-heparin. Zbog toga se u dokazivanju HIT-a ne bi trebao izostaviti funkcionalni test. Unatoč rijetkoj bakterijskoj koinfekciji u bolesti COVID-19 pripisivanje antibiotika je često, zbog čega treba i njih imati na umu kao moguće uzroke trombocitopenije.

U pravilu, terapija trombocitopenije uglavnom se svodi na liječenje osnovne bolesti, uz transfuzije trombocita samo u slučaju krvarenja. U kliničkoj praksi teško je razlikovati pojedine vrste trombocitopenija, a uzroci mogu biti kombinirani. Specifično liječenje moguće je kod ITP-a i TMA te izostavljanjem provocirajućeg lijeka u slučaju trombocitopenije uzrokovane lijekovima.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Lichtman MA, Williams WJ, Kipps TJ, Seligsohn U, Kauschansky K, Prchal J et al. Williams Hematology. 7th Edition. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2006; 1571-1783.
2. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* [Internet]. 2014;649. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00649>.
3. Li C, Li J, Ni H. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens. *Front Immunol* [Internet]. 2020;1962. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01962>.
4. Colvin BT. Disorders of haemostasis. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2004;32. [cited 2021 May 16]. Available from: [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(06\)70008-1/abstract](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(06)70008-1/abstract).
5. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2017.;2017. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/660/21175/Assessing-thrombocytopenia-in-the-intensive-care>.
6. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* [Internet]. 2017;177. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.14482>.

7. World Health Organization [Internet]. Geneva: Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, c2021 [cited 2021 May 16]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020;181. [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)30229-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)30229-4).
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>.
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* [Internet]. 2020;39. [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/abstract).
11. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020;144. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA>.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
13. Arthur YK, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. *In: UpToDate*, Hirsch MS ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2021 Aug 31] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults>.
14. Focosi D, Franchini M. Potential use of convalescent plasma for SARS-CoV-2 prophylaxis and treatment in immunocompromised and vulnerable populations. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2021;1. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8171015/>.
15. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105911>.
16. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Huang I, Nasution SA, Setiati S et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2021;149. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/thrombocytopenia-as-a-prognostic-marker-in-covid19-patients-diagnostic-test-accuracy-metaanalysis/5B886596AE138A435E0F754DF3350DFE>.
17. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol* [Internet]. 2021;88. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.karger.com/Article/Full-Text/512007>.
18. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* [Internet]. 2020;31. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>.
19. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets* [Internet]. 2020;31. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1760230>.
20. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* [Internet]. 2020;136. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
21. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021;18. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00469-1>.
22. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;99. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8295197/>.
23. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;193. [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30242-5/abstract](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30242-5/abstract).
24. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>.
25. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, Van't Hof W, Broxmeyer HE. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 2021;17. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577648/>.
26. Teijaro JR. Cytokine storms in infectious diseases. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017;39. [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0640-2>.
27. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* [Internet]. 2020;368. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abb8925>.
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2020;395. [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract).

29. Harris CK, Hung YP, Nielsen GP, Stone JR, Ferry JA. Bone Marrow and Peripheral Blood Findings in Patients Infected by SARS-CoV-2. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2021;155. [cited 2021 Sep 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7929437/>.
30. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas M-J, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021;40. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778844/>.
31. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* [Internet]. 2017;544. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663284/>.
32. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* [Internet]. 2020;251. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>.
33. Mandal RV, Mark EJ, Kradin RL. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage. *Exp Mol Pathol* 2007;83:327-31.
34. Rubenstein DA, Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. *Compr Physiol* 2018;8: 1117-56.
35. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020;136. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>.
36. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, Lin LH, Black M, Cotzia P et al. Platelet and Vascular Biomarkers Associate With Thrombosis and Death in Coronavirus Disease. *Circ Res* [Internet]. 2020;127. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESA-HA.120.317803>.
37. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020;7. [cited 2021 Sep 2]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30216-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30216-7/abstract).
38. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamatiki Z et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020;116. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
39. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14968>.
40. Pine AB, Meizlish ML, Goshua G, Chang C-H, Zhang H, Bishai J et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ* [Internet]. 2020;10. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691906/>.
41. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A, Häberle H et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood* [Internet]. 2021. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008762>.
42. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017;15. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.13571>.
43. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res* [Internet]. 2021;202. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055926/>.
44. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Kart-Yasar K. Covid-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case. *Thromb Res* [Internet]. 2020;195. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335418/>.
45. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15191>.
46. Falter T, Rossmann H, Menge P, Goetje J, Groenwoldt S, Weinmann A et al. No Evidence for Classic Thrombotic Microangiopathy in COVID-19. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/671>.
47. Breville G, Zamberg I, Sadallah S, Stephan C, Ponte B, Seebach JD. Case Report: Severe Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy in IgG4-Related Disease Secondary to Anti-Factor H IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.604759>.
48. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, Parikh R, Wanchoo R, Barilla-LaBarca ML et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020;98. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276225/>.
49. Gavriilaki E, Brodsky RA. Complementopathies and precision medicine. *J Clin Invest* [Internet]. 2020;130. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190924/>.
50. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009;113. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>.
51. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2020;1. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501509/>.

52. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2020;71. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
53. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2020;3. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142689/>.
54. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:1883-4.
55. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006;4. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>.
56. May JE, Siniard RC, Marques M. The challenges of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020;4. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rth2.12416>.
57. Warkentin TE, Sheppard J-Al. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006;20:259-72.
58. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [Internet]. 2020;135. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.202006000>.
59. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt J-D, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15262>.
60. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021;43. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8239595/>.
61. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:264-74.
62. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2020;71. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
63. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27. [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785281/>.
64. Loo AS, Gerzenshtein L, Ison MG. Antimicrobial drug-induced thrombocytopenia: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:818-29.
65. Castro P, Palomo M, Moreno-Castaño AB, Fernández S, Torramadé-Moix S, Pascual G et al. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2021;1. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07207-w>.
66. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* [Internet]. 2017;176. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.14423>.
67. Pulanić D, Zupančić-Šalek S, Boban A, Ostojić Kolonić S, Galušić D, Valković T. Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje imunosne trombocitopenije u odraslih. *Bilten Krohema* [Internet]. 2021;13. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.krohema.hr/wp-content/uploads/2021/05/ITP-nadopuna-smjernica.pdf>.
68. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;189. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16775>.
69. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 2018;2018. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.576>.
70. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med Lond Engl* [Internet]. 2020;25. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1177/1358863X19898253>.