

Povezanost krvnih grupa ABO i RhD sa smrtnošću od bolesti COVID-19 u pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac

The Association of ABO and RhD Blood Groups with COVID-19 Mortality of Patients Hospitalized in the COVID Ward at General Hospital Karlovac

Maja Kramberger¹, Zrinka Biloglav², Jasminka Talapko³, Ivana Škrlec^{3*}

Sažetak. Cilj: Cilj ovog istraživanja je ispitati povezanost krvnih grupa ABO i RhD sa smrtnošću od bolesti COVID-19 u pacijenata hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac. **Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 778 pacijenata oboljelih od bolesti COVID-19 hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac od 1. ožujka 2020. do 31. prosinca 2021. Za istraživanje su prikupljeni podatci iz bolničkog informacijskog sustava hospitaliziranih bolesnika o dobi, spolu, krvnim grupama i RhD statusu, komorbiditetima, primjeni kisika i respiratora, cijepljenju, tijeku i ishodu bolesti. Nadalje, ispitana je povezanost ABO i RhD krvnih grupa s brojem dana u bolnici i stopom mortaliteta. **Rezultati:** Najzastupljenija krvna grupa bila je O s 283 bolesnika (36,4 %), dok je krvna grupa A bila druga po zastupljenosti (35,8 %). Krvna grupa AB bila je najmanje zastupljena sa 7,6 %. U trenutku hospitalizacije procijepljenost je iznosila svega 8,1 %. Ukupna smrtnost povezana s COVID-om iznosila je 25,9 %. Stopa smrtnosti u osoba krvne grupe A bila je 39,7 %, krvne grupe B 24,2 %, krvne grupe AB 23,7 % i krvne grupe O 23,7 % (P = 0,588). Stopa smrtnosti od bolesti COVID-19 bila je veća u RhD-pozitivnih osoba (26,4 %) u odnosu na RhD-negativne osobe (23,7 %). Najveći udio bolesnika liječenih na respiratoru (16,5 %) imao je krvnu grupu A. **Zaključak:** U istraživanju nije pronađena značajna povezanost između ABO i RhD sustava krvnih grupa i težine i smrtnosti od bolesti COVID-19 među bolesnicima hospitaliziranim na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac.

Cljučne riječi: ABO sustav krvnih grupa; COVID-19; Hrvatska; Rh-Hr sustav krvnih grupa; SARS-CoV-2; smrtnost

Abstract. Aim: This study aimed to examine the association of ABO and RhD blood groups with COVID-19 mortality of patients hospitalized in the COVID ward at General Hospital Karlovac. **Participants and methods:** The study included data about 778 patients with COVID-19 hospitalized in the COVID ward at General Hospital Karlovac from March 2020 to the end of December 2021. Data about the hospitalized patients' age, sex, blood groups, RhD status, comorbidities, oxygen, respirator use, vaccination, and disease course and outcome were obtained from the Hospital Management System. Furthermore, the association of ABO and RhD blood groups with the number of days in the hospital and the mortality rate was examined. **Results:** The prevalent blood group was O, with 283 patients (36.4%), while the A blood group was the second most common (35.8%). The least common blood group was AB (7.6%). At the time of hospitalization, a small number of patients had been vaccinated, only 8.1%. The overall COVID-19-associated mortality of 25.9% was observed. The mortality rate was 39.7% in blood group A, 24.2% in group B, 23.7% in group AB and 23.7% in group O (P = 0.588). The mortality rate from the COVID-19 disease was higher in RhD-positive (26.4%) compared to RhD-negative individuals (23.7%). The largest number of patients on a respirator (16.5%) were A blood group. **Conclusion:** The study did

¹ Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

² Škola narodnog zdravlja 'Andrija Štampar' Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Zagreb, Hrvatska

³ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Ivana Škrlec
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo
Crkvena 21, 31000 Osijek, Hrvatska
E-mail: iskrlec@fdmz.hr

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

not find a significant association between the ABO and RhD blood group and the COVID-19 severity and mortality among patients hospitalized in the COVID ward at General Hospital Karlovac.

Keywords: ABO blood-group system; COVID-19; Croatia; mortality; Rh-Hr blood-group system; SARS-CoV-2

Pandemija bolesti COVID-19 potaknula je brojne znanstvenike na utvrđivanje povezanosti između krvnih grupa i stopa smrtnosti, ali rezultati su proturječni. Stope smrtnosti od bolesti COVID-19 između bolesnika različitih krvnih grupa u ovom istraživanju nisu se statistički značajno razlikovale, ali najbolje preživljavanje imali su bolesnici krvne grupe B, dok je rana smrtnost zabilježena kod krvne grupe AB. Temeljem ABO i RhD sustava krvnih grupa najbolje preživljavanje imala je B-grupa, a najlošije AB+ grupa.

UVOD

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2), uzročnik bolesti koronavirusa 2019. (COVID-19), pojavio se u kineskom gradu Wuhanu u prosincu 2019. nakon čega je zaraza ubrzo poprimila pandemijske razmjere¹. Prema kliničkom tijeku bolesti većina ljudi zaraženih virusom SARS-CoV-2 razvija klinički blagu do umjerenu respiratornu infekciju koja ne zahtijeva bolničko liječenje, dok se kod manjeg broja pacijenata razvija respiratorno zatajenje koje zahtijeva hospitalizaciju i rezultira smrtnim ishodom^{2,3}. Osim toga, pojavom novih sojeva virusa SARS-CoV-2 dio zaraženih bolesnika može biti asimptomatski^{2,3}. Virus SARS-CoV-2 na površini ima S-protein (engl. *spike*) za koji se smatra da određuje razinu infektivnosti. Sadrži dvije podjedinice od kojih S1 ima ulogu u vezanju receptora na staniци domaćina, a podjedinica S2 potrebna je za fuziju virusa sa staničnom membranom domaćina. Virus u stanice domaćina ulazi interakcijom s receptorom enzima koji konvertira angiotenzin tipa 2 (ACE2) na stanicama ljudskog tkiva. Veže se na ACE2 preko S1 glikoproteina te pomoću S2 glikoproteina ulazi u stanicu⁴.

ABO sustav krvnih grupa čine tri alela A, B i O na temelju kojih razlikujemo šest mogućih genotipova

i četiri fenotipa⁵. U znanstvenoj literaturi varijabilnost ABO krvne grupe već je ranije povezivana s osjetljivošću i ishodima raznih bolesti i infekcija, uključujući tumore, koronarnu bolest srca, tromboembolije, *Vibrio cholerae*, virus hepatitisa C i B, SARS-CoV i *Helicobacter pylori*⁶⁻⁹. Pretpostavlja se naime da antigeni krvnih grupa različitim mehanizmima izravno sudjeluju u infekcijama, pa tako i u infekciji virusom SARS-CoV-2¹⁰ i mogu imati ulogu u imunopatogenezi infekcije navedenog virusa¹¹. Sve više dokaza upućuje na moguću ulogu ABO krvne grupe u određivanju osjetljivosti domaćina i težini infekcije SARS-CoV-2¹²⁻¹⁴.

ABO antigene krvnih grupa, koji su inače po strukturi oligosaharidi, nalazimo pored eritrocita i na drugim tkivima, posebno endotelu. Razlike u razini ekspresije antigena krvne grupe povećavaju ili smanjuju osjetljivost domaćina na brojne infekcije⁵. U literaturi se navodi nekoliko mehanizama koji objašnjavaju razlike u infekciji virusom SARS-CoV-2 u odnosu na ABO sustav krvnih grupa. Tako se primjerice navodi da se anti-A i anti-B protutijela u osoba krvne grupe O mogu vezati za antigene na virusnoj ovojnici čime neutraliziraju virus i sprječavaju infekciju^{12,15}. Interakcija S-proteina virusa SARS-CoV-2 i njegovog membranskog receptora ACE2 može biti inhibirana anti-A protutijelima prisutnima kod osoba krvnih grupa O i B, što sprječava ulazak virusa u epitelne stanice pluća^{14,16,17}. Upravo ranije navedeni mehanizmi jednim dijelom objašnjavaju rezultate istraživanja prema kojima nositelji krvne grupe O imaju manji rizik od infekcije u usporedbi s osobama s krvnom grupom A kod kojih je zamijećena veća osjetljivost na infekcije i sklonost teškim oblicima bolesti COVID-19¹⁸⁻²⁰. Premda je interes za povezanost između ABO krvnih grupa i bolesti COVID-19 u novije vrijeme izrazito porastao, rezultati istraživanja i dalje nisu konzistentni^{19,21}. Određena istraživanja upućuju na više stope infekcije virusom SARS-CoV-2 u osoba krvne grupe AB, a niže u osoba krvne grupe O²². U drugim istraživanjima zamijećen je veći rizik od smrtnosti od bolesti COVID-19 kod krvne grupe AB, a manji rizik kod krvne grupe A i B²³.

Rezus-sustav (Rh) je nakon ABO sustava krvnih grupa drugi najpoznatiji sustav krvnih grupa koji je istraživao u smislu povezanosti s bolesti CO-

VID-19. Zbog iznimne brojnosti svojih antigena koji broje više od 50, ujedno se smatra najkompleksnijim sustavom. Od svih antigena u ljudskoj populaciji najzastupljeniji je D-antigen (RhD)²⁴. Različita istraživanja čiji je cilj bio kvantificirati povezanost RhD statusa i bolesti COVID-19 najčešće su utvrdila veću osjetljivost RhD-pozitivnih osoba na infekciju virusom SARS-CoV-2^{23, 25}.

Kako su rezultati istraživanja o povezanosti ABO i rezus-sustava krvnih grupa sa smrtnošću od bolesti COVID-19 oprečni, cilj ovoga istraživanja je ispitati povezanost infekcije virusom SARS-CoV-2 i ABO i RhD sustava krvnih grupa sa smrtnošću bolesnika hospitaliziranih na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac.

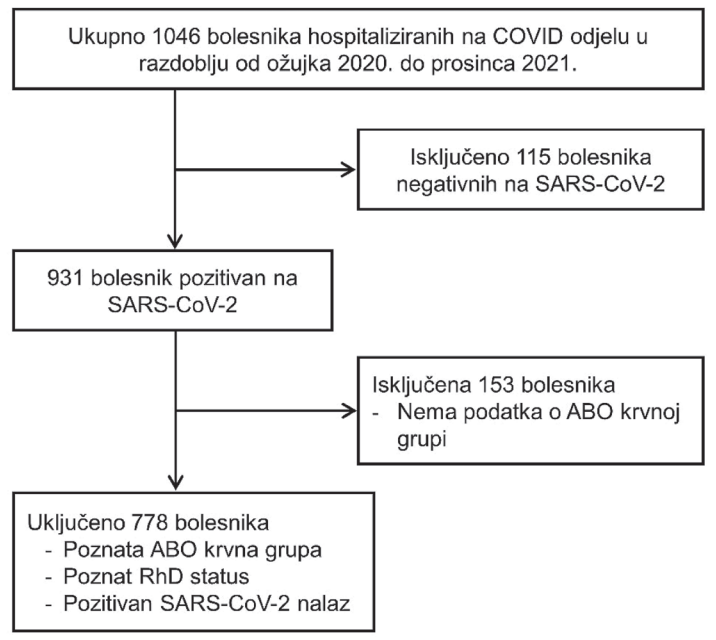
ISPITANICI I METODE

Ovo presječno istraživanje provedeno je na temelju sekundarne upotrebe podataka iz bolničkog informacijskog sustava Opće bolnice Karlovac. U istraživanje su uključeni svi bolesnici oboljeli od bolesti COVID-19 hospitalizirani na COVID odjelu OB Karlovac od ožujka 2020. do kraja prosinca 2021. Istraživanu populaciju u konačnici je činilo ukupno 778 bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 kojima su pridruženi demografski podatci (dob i spol), krvna grupa i RhD status, komorbiditeti, primjena kisika i liječenje na respiratoru, cijepljenje, tijek i ishod bolesti, trajanje boravka u bolnici i smrtni ishod. Proces uključivanja i isključivanja bolesnika u istraživanje prikazan je na Slici 1.

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

Statističke metode

Statistička analiza provedena je pomoću SPSS statističkog programa (22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Numeričke varijable predstavljene su kao aritmetička sredina i standardno raspršenje (SD) ili kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Nominalne i ordinalne varijable predstavljene su kao učestalost i postotci. Usporedba četiriju krvnih grupa analizirana je Kruskal-Wallis ili Hi-kvadrat testom. Za procjenu preživljavanja napravljene su



Slika 1. Shematski prikaz procesa uključivanja i isključivanja bolesnika u istraživanje

Kaplan-Meierove krivulje za krvne grupe u odnosu na broj dana u bolnici. Omjer vjerojatnosti (engl. *odds ratio*; OR) i interval pouzdanosti (CI) 95 % određeni su multivarijatnom analizom za smrtnost od bolesti COVID-19. P-vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

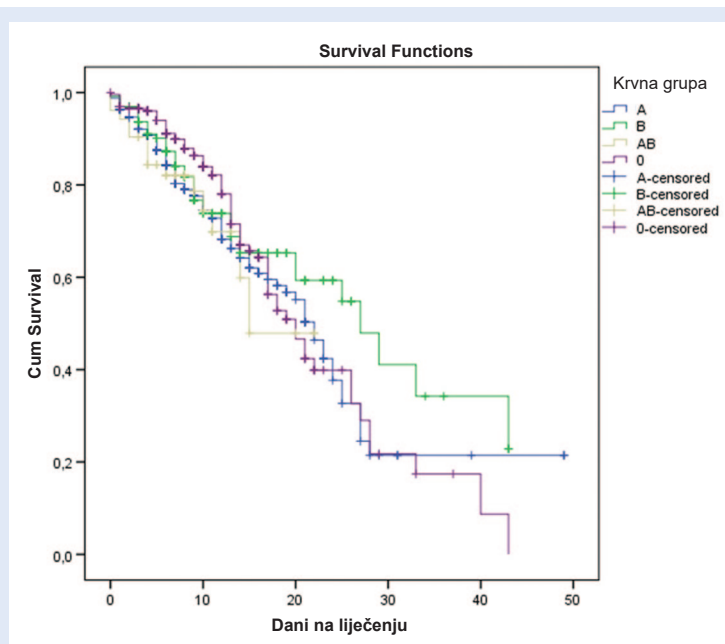
REZULTATI

Dobiveni rezultati upućuju na to da je većina bolesnika imala krvnu grupu O (36,4 %), dok je krvna grupa A s 35,8 % bila druga najzastupljenija krvna grupa, a najmanje zastupljena krvna grupa sa 7,6 % bila je AB. Značajna razlika zamijećena je u broju RhD-pozitivnih među bolesnicima različitih krvnih grupa oboljelima od bolesti COVID-19 ($P < 0,001$; Hi-kvadrat 18,588). Najveći broj RhD-pozitivnih bolesnika imao je krvnu grupu O (38,3 %), dok je najmanje RhD-pozitivnih bolesnika bilo s krvnom grupom AB (7,6 %) (Tablica 1). Bolesnici su u prosjeku na bolničkom liječenju proveli osam dana pri čemu je raspon iznosio od pet do 14 dana. Bolesnici krvne grupe A najčešće su bili na terapiji kisikom (13,6 %), za razliku od bolesnika krvne grupe O koji su najrjeđe primali navedenu terapiju (8,1 %), međutim te razlike među bolesnicima različitih krvnih grupa nisu bile

Tablica 1. Demografski i klinički podatci bolesnika u odnosu na ABO krvnu grupu

Varijable	Krvna grupa A (n = 279)	Krvna grupa B (n = 157)	Krvna grupa AB (n = 59)	Krvna grupa O (n = 283)	Ukupno (N = 778)	Hi-kvadrat	P
Starost, godine, srednja vrijednost ± SD	71 ± 13	72 ± 14	71 ± 13	72 ± 15	71 ± 14	2,276	0,517*
Spol, n (%)	Muškarci 146 (52,3 %)	81 (51,6 %)	28 (47,5 %)	136 (48,1 %)	391 (50,3 %)	1,325	0,723**
	Žene 133 (47,7 %)	76 (48,4 %)	31 (52,5 %)	147 (51,9 %)	387 (49,7 %)		
Komorbiditet, n (%)	111 (39,8 %)	59 (37,6 %)	20 (33,9 %)	97 (34,3 %)	287 (36,9 %)	4,151	0,656**
Rh-pozitivan, n (%)	211 (75,6 %)	139 (88,5 %)	49 (83,1 %)	248 (87,6 %)	647 (83,2 %)	18,588	<0,001**
Bolesnici na kisiku, n (%)	38 (13,6 %)	15 (9,6 %)	5 (8,5 %)	23 (8,1 %)	81 (10,4 %)	3,041	0,385**
Bolesnici na respiratoru, n (%)	46 (16,5 %)	16 (10,2 %)	5 (8,5 %)	41 (14,5 %)	108 (13,9 %)	2,016	0,569**
Duljina liječenja (dani), medijan (IQR)	8 (5–14)	8 (5–16)	8 (5–11)	9 (5–14)	5 (5–14)	1,514	0,679*
Cijepljeni bolesnici, n (%)	20 (7,2 %)	14 (8,9 %)	6 (10,2 %)	23 (8,1 %)	63 (8,1 %)	0,439	0,932**
Smrtnost, n (%)	83 (29,7 %)	38 (24,2 %)	14 (23,7 %)	67 (23,7 %)	202 (26 %)	13,187	0,588**

SD – standardno raspršenje, IQR – interkvartilni raspon, *Kruskal-Wallis test, **Hi-kvadrat test



Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja bolesnika ABO krvnih grupa hospitaliziranih na COVID odjelu

značajne. Također, iako nisu zamijećene statistički značajne razlike, potporu mehaničke ventilacije najčešće su trebali bolesnici krvne grupe A (16,5 %), a najmanje bolesnici krvne grupe AB (8,5 %) (Tablica 1). Više od polovine bolesnika (52,2 %) preboljelo je COVID-19, a letalan ishod zabilježen je u 26 % bolesnika. Kod dijela bolesnika (21,8 %) zdravstveno stanje je bilo nepromijenjeno te su takvi bolesnici ili bili premješteni u drugu ustanovu ili otpušteni kući.

Nisu zamijećene razlike u udjelima letalnih ishoda liječenja od bolesti COVID-19 među bolesnicima različitih krvnih grupa. Najveća smrtnost zabilježena je među bolesnicima krvne grupe A (29,7 %), a najmanja u bolesnika s krvnim grupama AB i O (23,7 %). Smrtnost od COVID-a bila je nešto veća, ali statistički neznačajno, u bolesnika s RhD-pozitivnim statusom u odnosu na bolesnike s RhD-negativnim statusom: 26,4 % prema 23,7 % (P = 0,418; Hi-kvadrat 4,987).

Tablica 2. Multivarijatna analiza ABO krvnih grupa za smrtnost povezanu s bolesti COVID-19

Krvna grupa	B	SE	Wald (t ²)	OR (95 % CI)	P*
A	0,01	0,28	0,002	1,21 (0,89-1,63)	0,223
B	- 0,47	0,60	0,61	0,91 (0,61-1,36)	0,646
AB	0,01	0,76	0,01	0,59 (0,32-1,05)	0,087
O	- 0,36	0,43	0,72	0,88 (0,64-1,22)	0,448

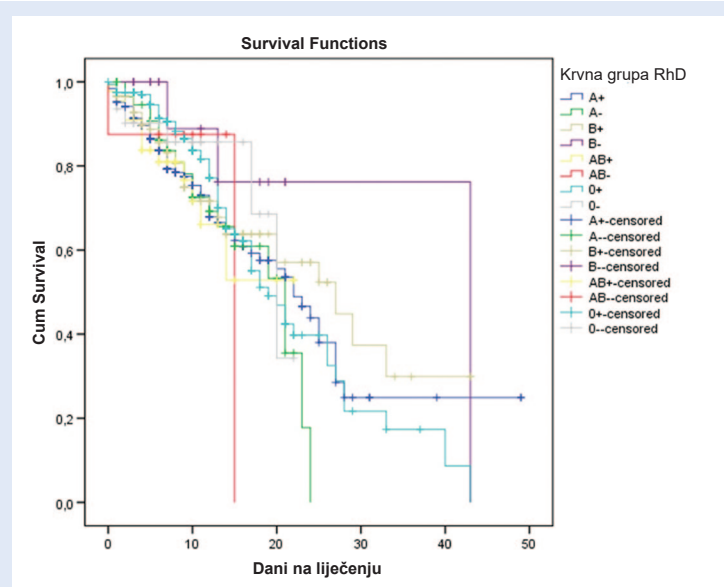
B – beta, SE – standardna pogreška, OR – omjer vjerojatnosti, CI – interval pouzdanosti, *Chi-kvadrat test s jednim stupnjem slobode

Kumulativno preživljavanje nakon preboljenog COVID-a prema ABO krvnim grupama bolesnika prikazano je na Slici 2. Najbolje preživljavanje imali su bolesnici krvne grupe B, ali bez statistički značajne razlike u stopi smrtnosti između bolesnika različitih krvnih grupa (Log rank test – $P = 0,257$; Hi-kvadrat 1,283). U početku je zabilježeno više preživljavanja bolesnika s krvnom grupom O, ali boravkom u bolnici dužim od 15 dana preživljavanje se eksponencijalno smanjilo kod bolesnika s ovom krvnom grupom, dok je rana smrtnost zabilježena kod bolesnika krvne grupe AB. Također, nema razlike u smrtnosti od COVID-a između bolesnika na temelju ABO i RhD sustava krvnih grupa (Log rank test – $P = 0,318$; Hi-kvadrat 0,997), premda je najbolje preživljavanje zapaženo u bolesnika s B– grupom, a najlošije u bolesnika s AB+ grupom (Slika 3).

Multivarijatna analiza, nakon prilagodbe na čimbenike zabune (engl. *confounder*) koji su uključivali dob, spol i komorbiditet, nije pokazala da je bilo koja krvna grupa značajno povezana sa smrtnošću od COVID-a (Tablica 2).

RASPRAVA

Ovo presječno istraživanje provedeno je na COVID odjelu Opće bolnice Karlovac na ukupnom uzorku od 778 bolesnika. Većina bolesnika imala je krvnu grupu O (36,4 %), dok je krvna grupa A s 35,8 % bila druga po zastupljenosti. Zastupljenost krvnih grupa u bolesnika hospitaliziranih na COVID odjelu približno je jednaka zastupljenosti u općoj populaciji u Hrvatskoj ($P = 0,226$; Hi-kvadrat 4,350). U ovom istraživanju bilo je nešto više pacijenata s krvnom grupom B – 20,1 % u odnosu na 16,5 % u općoj populaciji, dok je krvna grupa A u ovom istraživanju bila manje zastupljena – 35,8 % u odnosu na 38 % u općoj populaciji²⁶. Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički zna-



Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja bolesnika ABO i RhD sustava krvnih grupa hospitaliziranih na COVID odjelu

čajne razlike u smrtnosti od bolesti COVID-19 između bolesnika različitih krvnih grupa, ali najbolje preživljavanje imali su pacijenti krvne grupe B i RhD-negativni.

Od početka pandemije COVID-19 provedena su različita istraživanja kako bi se identificirali čimbenici rizika i pojasnila njihova povezanost s osjetljivosti na viruse i razvojem bolesti. Određeni broj odnosio se na povezanost između krvne grupe i infekcije virusom SARS-CoV-2 i svako od takvih istraživanja pridonijelo je razumijevanju dinamike osnovne bolesti. Premda su se istraživanja u određenoj mjeri pokazala nedosljedna po pitanju rezultata, ipak se ne može zanemariti prisutnost određenih trendova koji upućuju na postojanje asocijacije čiju uzročno-posljedičnu povezanost treba dodatno kritički razmotriti.

U najvećem broju istraživanja u odjeljku rezultati uspoređivala se zastupljenost krvnih grupa izme-

đu bolesnika s COVID-om i dobrovoljnih darivatelja krvi. Rezultati sličnog istraživanja provedenog u Turskoj upućuju na veću prevalenciju bolesti COVID-19 u pacijenata s krvnim grupama A, B i AB u odnosu na zdrave darivatelje krvi te nižu učestalost krvne grupe O, čime je zaključeno da su osobe krvne grupe O nešto otpornije na klinički očitu infekciju virusom SARS-CoV-2 od drugih krvnih grupa⁹. Slični rezultati dobiveni su i drugim istraživanjima gdje je utvrđen povećan rizik od infekcije osoba s krvnom grupom A, dok se krvna grupa O u određenoj mjeri smatra zaštitnom od infekcije virusom SARS-CoV-2^{23,27}. Istraživanje provedeno u Kanadi također je utvrdilo da nositelji krvne grupe O imaju manju vjerojatnost infekcije virusom SARS-CoV-2 u odnosu na nositelje drugih krvnih grupa²⁸. Značajna povezanost s osjetljivošću na bolest COVID-19 zapažena je u osoba krvnih grupa A i B u istraživanju Rana i suradnika, pri čemu je uočeno da osobe krvnih grupa O i AB imaju nizak rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2¹. Za razliku od navedenih istraživanja, istraživanje provedeno u Saudijskoj Arabiji utvrdilo je kako su osobe krvne grupe AB najmanje podložne infekciji virusom SARS-CoV-2, dok su osobe krvne grupe O najzastupljenije među oboljelima od COVID-a¹⁵. Iako su u ovom istraživanju bili najzastupljeniji bolesnici krvne grupe O, nije pokazano da je navedena grupa niti zaštitni niti rizični čimbenik za infekciju virusom SARS-CoV-2 te nije povezana sa smanjenom smrtnošću od bolesti COVID-19. Slično istraživanje provedeno u Hrvatskoj pokazalo je značajno češću učestalost krvne grupe A među oboljelima od klinički teškog oblika COVID-a u odnosu na opću populaciju, dok je krvna grupa O bila značajno rjeđa²⁹. Navedeno istraživanje razlikuje se od ovoga po tome što su kontrolnu skupinu činili dobrovoljni darivatelji krvi, bolesnici i trudnice primljene u Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu radi određivanja krvne grupe prije operativnog zahvata ili tijekom trudnoće, dok su drugu skupinu činili samo bolesnici s teškim oblikom bolesti COVID-19. Isključenje bolesnika s lakšim oblicima COVID-a iz istraživanja te puno veći broj ispitanika u kontrolnoj skupini mogli su pridonijeti navedenim rezultatima.

Upravo se u antigenima krvnih grupa nalaze moguća znanstvena objašnjenja rezultata većine istraživanja koja upućuju na zaštitni učinak krvne

grupe O od infekcije virusom SARS-CoV-2. Naime, prisutnost dodatnog šećera N-acetil-galaktozamina na površini stanica krvne grupe A može dovesti do učinkovitijeg kontakta između virusa i epitelne stanice pluća³⁰. Kao alternativno objašnjenje navodi se da bi anti-A protutijela prisutna u serumu krvne grupe O također mogla inhibirati proces vezanja virusa na stanice te funkcionirati kao neutralizacijska protutijela virusa³¹. S1 podjedinica S-proteina virusa SARS-CoV-2 koja veže receptor mogla bi biti vezana ljudskim anti-A protutijelima, što bi blokiralo interakciju s receptorom ACE2 čime bi se spriječio ulazak virusa u epitelne stanice pluća¹⁴. Osim navedenog, S-protein virusa SARS-CoV-2 može izražavati glikoproteine ABH koji mogu povećati afinitet virusa SARS-CoV-2 za receptor ACE2. Glikoproteini ABH na epitelnim stanicama mogu biti alternativni receptori nižeg afiniteta za S-protein virusa SARS-CoV-2. Do povećane aktivnosti receptora ACE2 može doći zbog varijabilnosti gena ABH koji inače nije prisutan u osoba krvne grupe O^{14,27}. Također, kod osoba krvne grupe A zamijećene su povećane razine von Willebrandovog faktora i faktora VIII, što se povezuje s težim oblicima bolesti COVID-19²⁷. To bi moglo objasniti razlike u početnoj osjetljivosti na infekciju virusom SARS-CoV-2 između različitih krvnih grupa¹⁹. Ipak, točan mehanizam povezan s različitom osjetljivošću ABO krvnih grupa na infekciju najvećim dijelom ne može se u cijelosti objasniti.

RhD-pozitivna krvna grupa povezana je također s težom infekcijom i većom smrtnosti od bolesti COVID-19^{23,28}. Isti rezultati dobiveni su i u drugim istraživanjima gdje je pokazano kako su RhD-pozitivne osobe osjetljivije na infekciju virusom SARS-CoV-2, no RhD status nije bio povezan s težom kliničkom slikom^{1,19,25}. Međutim, iako je u ovom istraživanju zamijećena značajna razlika u broju RhD-pozitivnih među bolesnicima različitih krvnih grupa, ono nije dokazalo povezanost između RhD statusa i bolesti COVID-19, kao ni povećanu smrtnost u RhD-pozitivnih osoba. Temeljni mehanizam do danas nije u cijelosti razjašnjen, što neupitno zahtijeva i objašnjava potrebu za daljnjim istraživanjima.

Istraživanja o povezanosti krvnih grupa i težine kliničkog ishoda bolesti COVID-19 nisu dokazala statistički značajnu povezanost ABO krvnih grupa

s težinom kliničke slike i smrtnosti od COVID-a^{1, 15, 32} što je u skladu s dobivenim rezultatima. Proturječni rezultati istraživanja djelomično su pripisivi različitoj znanstvenoj metodologiji. U tom smislu svakako treba naglasiti ulogu genetske različitosti populacija, odabir kontrola te odabir i prisutnosti čimbenika zabune u koje zasigurno ubrajamo komorbiditete koji ili nisu precizno mjereni ili za njih ne postoji prilagodba u procesu analize. Odabir dobrovoljnih darivatelja krvi kao prigodne kontrolne skupine mogao je također utjecati na rezultate zbog izostanka metode uzorkovanja koja se temelji na vjerojatnosti. Pri tumačenju povezanosti ABO i RhD krvnih grupa sa smrtnošću od bolesti COVID-19 u ovom istraživanju treba razmotriti i određena ograničenja istraživanja. Po dizajnu, radi se o presječnom istraživanju koje je, epidemiološki gledano, relativno slabo za dokazivanje uzročno-posljedične povezanosti u odnosu na metodološki zahtjevnije prospektivne dizajne opažajnih studija. Ono je u većoj mjeri podložno utjecaju sustavne pogreške (engl. *bias*) i čimbenika zabune. Uzorak je prikaldan, pri čemu ishodišnu populaciju predstavljaju stanovnici Karlovačke županije, a sama istraživana populacija jesu slučajevi, tj. bolesnici hospitalizirani na COVID odjelu. Bolesnici hospitalizirani u Općoj bolnici Karlovac najvećim su dijelom po mjestu stanovanja iz navedene županije, međutim ne postoje administrativna ograničenja pri hospitalizaciji bolesnika iz drugih županija i istraživana populacija ne mora u cijelosti pripadati ishodišnoj populaciji. Mjesto boravka u istraživanju nije utvrđivano, ali broj hospitaliziranih bolesnika s boravištem u županiji općenito je izrazito mali, što nije značajnije moglo utjecati na rezultate istraživanja. Također, teško je utvrditi stupanj reprezentativnosti istraživane populacije u smislu istraživanih obilježja. Naime, u ovom istraživanju nema kontrolne skupine s kojom bi se uspoređivale učestalosti krvnih grupa između istraživane i kontrolne skupine, što je slučaj sa sličnim istraživanjima gdje se ova skupina sastoji od dobrovoljnih darivatelja krvi. U takve se populacije dobrovoljnih davatelja krvi selektivno regrutiraju darivatelji krvne grupe O te pri procjeni reprezentativnost treba uzeti u obzir izostanak uzorkovanja koje se temelji na vjerojatnosti i strukturi ishodišne populacije.

Veličina uzorka nije procijenjena prije istraživanja jer su u istraživanje uključeni svi bolesnici koji su ispunili uključne kriterije i koji su u periodu kada je provedeno istraživanje bili hospitalizirani na odjelu zbog bolesti COVID-19. Konačan broj bolesnika može se općenito smatrati dostatnim za provođenje multivarijatne analize jer je broj ispitanika veći od 40 po prediktoru. Ipak, veći uzorak mogao bi dokazati statistički značajnu uzročno-posljedičnu povezanost krvnih grupa i ishoda

Retrospektivna narav istraživanja, genetska različitost populacija i prisutnosti čimbenika zabune, među kojima su brojni komorbiditeti, mogu značajno utjecati na rezultate povezanosti ABO i RhD sustava krvnih grupa i težine i smrtnosti od bolesti COVID-19. Virus SARS-CoV-2 zbog visoke stope mutacije ima brojne sojeve koje odlikuju i različita obilježja, uključujući virulenciju i patogenost, što otežava istraživanje. Ipak, biološki dokazi upućuju na mogućnost uzročno-posljedične povezanosti koja bi se prikladnim dizajnom istraživanja mogla prikazati kao čimbenik rizika čije značenje na populacijskoj razini nije zanemarivo.

istraživanja, čak uz relativno male mjere asocijacije. Uobičajeni komorbiditeti koje nalazimo kod kroničnih nezaraznih bolesti, kao što su primjerice pretilost, dijabetes, hipertenzija te kardiovaskularne bolesti, analizirani su kao bivarijatna kategorija jer retrospektivna narav istraživanja i cjelovitost medicinske dokumentacije nije omogućila drugačije kodiranje navedenih varijabli. Terapija za navedene bolesti mogla je utjecati na ishode liječenja, ali takvi podatci nisu bili dostupni. Prospektivni dizajn istraživanja, primjerice prospektivno kohortno istraživanje, zasigurno bi omogućilo preciznije i sveobuhvatnije mjerenje čimbenika rizika i precizniju kvantifikaciju i određivanje njihovog smjera djelovanja. Inače, utvrđivanje bolesti COVID-19 u kliničkom okruženju provedeno je višekratno i s visokom sigurnošću, pa je mogućnost pogreške (engl. *misclassification bias*) izrazito mala. Ipak, jedan dio bolesnika s lakšom kliničkom slikom, usprkos preporukama liječnika, nije pristao na hospitalizaciju što je sasvim izgledno povećalo udio bolesnika s težom

kliničkom slikom i posljedično broj letalnih ishoda (engl. *drop out bias*). Težina kliničke slike zasigurno je povezana i s drugim komorbiditetima koji mogu nezavisno biti povezani i s krvnim grupama i u tom slučaju teško je povezanost s određenom krvnom grupom opisati kao moguću uzročno-posljedičnu povezanost. Sam virus SARS-CoV-2 ima visoku stopu mutacije i različite sojeve odlikuju i različita obilježja, uključujući virulenciju i patogenost. Svojstva različitih sojeva zasigurno su mogla utjecati na stopu smrtnosti, ali genotipizacija virusa kod pojedinačnih slučajeva bolesti ne ubraja se u uobičajene procedure bolničkog liječenja, već se epidemiološki prati na razini populacije. Usprkos svim navedenim ograničenjima, metodološki pristup omogućuje usporedivost rezultata s ranije navedenim istraživanjima u smislu statističke asocijacije.

ZAKLJUČAK

Brojne su studije istraživale povezanost između ABO krvnih grupa i osjetljivosti i težine bolesti COVID-19. Podatci iz tih istraživanja upućuju na to da bi krvne grupe ABO i RhD mogle biti čimbenici koji određuju osjetljivost, težinu kliničke slike i stopu smrtnosti od bolesti COVID-19. Ovo istraživanje dokazalo je sličnu zastupljenost krvnih grupa među hospitaliziranim bolesnicima sa zastupljenošću krvnih grupa u općoj populaciji Republike Hrvatske. U konačnici nije pronađena istraživana povezanost, ali pojašnjenje precizne uloge ABO i RhD krvnih grupa u određivanju osjetljivosti, težini kliničke slike i smrtnosti od bolesti COVID-19 neupitno zahtijeva daljnja metodološki dobro utemeljena istraživanja s velikim brojem ispitanika.

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

LITERATURA

- 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.
- Malik J, Javed N, Naeem H, Sattar R, Ikram I. COVID-19 Associated Pneumonia and Pleural Effusion Masquerading as Heart Failure in Rheumatic Heart Disease. *Eur J case reports Intern Med* 2020;7:001842.
- Nandy S, Wan S-H, Brenes-Salazar J. Cardiovascular Manifestations of COVID-19. *Curr Cardiol Rev* 2021;17:230421187503.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-292.
- Mitra R, Mishra N, Rath GP. Blood groups systems. *Indian J Anaesth* 2014;58:524-8.
- Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2021;48:100785.
- Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:034114.
- Abegaz SB. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *Biomed Res Int* 2021;2021:6629060.
- Acik DY, Bankir M. Relationship of SARS-CoV-2 Pandemic with Blood Groups. *Transfus Med hemotherapy* 2021;48:161-7.
- Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010;115:4635-43.
- Wu BB, Gu DZ, Yu JN, Yang J, Wang-Qin S. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol* 2020;84:104485.
- Miotto M, Di Rienzo L, Gosti G, Milanetti E, Ruocco G. Does blood type affect the COVID-19 infection pattern? *PLoS One* 2021;16:0251535.
- Ayatollahi AA, Aghcheli B, Amini A, Nikbakht H, Ghassemzadehpisala P, Behboudi E et al. Association between blood groups and COVID-19 outcome in Iranian patients. *Future Virol* 2021;16:657-65.
- Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox Sang* 2021;116:849-61.
- 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;14:21838.
- Fan Q, Zhang W, Li B, Li DJ, Zhang J, Zhao F. Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:404.
- Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* 2008;18:1085-93.
- Takagi H. Down the Rabbit-Hole of blood groups and COVID-19. *Br J Haematol* 2020;190:268-70.
- Kerbage A, Haddad SF, Nasr L, Riachy A, Mekhael E, Nassim N et al. Impact of ABO and Rhesus blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A case-control study. *J Med Virol* 2022;94:1162-6.
- Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2021;48:100785.
- Ikeagwulonu RC, Ezeonu CT, Obeta MU, Ugwu NI, Etukudoh NS, Uro-Chukwu HC et al. ABO Blood Group is Associated with COVID-19 Susceptibility: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iberoam J Med* 2020;3:71-84.

22. Abdollahi A, Mahmoudi-Aliabadi M, Mehrtash V, Jafarzadeh B, Salehi M. The Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Vulnerability Association with ABO/Rh Blood Types. *Iran J Pathol* 2020;15:156.
23. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun* 2020;11:5761.
24. Choate JD. ABO and Rh Blood Groups. *Clin Princ Transfus Med* 2018;1:15-24.
25. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2020;99:2113-8.
26. Jukić I, Bingulac-Popović J, Samardžija M, Lampalo M, Hećimović A, Đogić V et al. Raspodjela glavnih alela sustava ABO krvnih grupa u hrvatskoj populaciji. *Acta medica Croat* 2017;71:235-40.
27. Shabeeb S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Hematol Transfus cell Ther* 2022;44:70-5.
28. Kim Y, Latz CA, DeCarlo CS, Lee S, Png CYM, Kibrik P et al. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. *Semin Vasc Surg* 2021;34:125.
29. Jukić I, Hećimović A, Vuk T, Vinković M, Kereš T, Lampalo M et al. Prevalence of ABO and RhD blood group phenotypes in the Croatian population and in patients with severe COVID-19 in Croatia. *Blood Transfus* 2022;20:489-494.
30. Silva-Filho JC, Melo CGF de, Oliveira JL de. The influence of ABO blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: A molecular hypothesis based on carbohydrate-carbohydrate interactions. *Med Hypotheses* 2020;144:110155.
31. Gérard C, Maggipinto G, Minon JM. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol* 2020;190:93-4.
32. Ishaq U, Malik A, Malik J, Mehmood A, Qureshi A, Laique T et al. Association of ABO blood group with COVID-19 severity, acute phase reactants and mortality. *PLoS One* 2021;16:0261432.