

Trombocitopenije u dječjoj dobi

Bolješić, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:207280>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Marta Bolješić

**TROMBOCITOPENIJE U DJEČJOJ
DOBI**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Marta Bolješić

**TROMBOCITOPENIJE U DJEČJOJ
DOBI**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je izrađen na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad sadrži: 40 listova, 12 tablica i 1 sliku.

ZAHVALE

*Velike zahvale mentorici, prof. dr. sc. Silviji Pušeljić bez čije pomoći ništa ne bi bilo moguće!
Hvala profesorici Kristini Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

Želim zahvaliti mojim CroMSIC-ovcima jer su bili najljepši dio mog studiranja. Mojim prijateljima Nikolini, Mariji, Eni, Ivani, Ani, Marti, Filipu, Veroniki, Ivi, Klepi i Tamari. Hvala što ste dijelili ovo iskustvo sa mnom. Zahvaljujem se i mom Hrvoju i njegovoj obitelji koji su u najtežim trenucima bili uz mene. Zahvaljujem cijeloj obitelji Brenner na vjerovanju u mene.

Također zahvaljujem mojoj baki koja je proplaka sa mnom sve ispite. Mojoj braći i nećaku Danijelu koji su mi olakšali sve brige i nedaće tijekom studiranja. Hvala Bogu na snazi!

I za kraj zahvaljujem se mojim najboljim roditeljima koji su bili moj najveći oslonac i najveća potpora tijekom studiranja.

Bako, uspjela sam!

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	2
1.2. Etiologija i patofiziologija	2
1.2.1. Povećano i ubrzano razaranje trombocita	2
1.2.2. Smanjena proizvodnja trombocita	5
1.3. Klinička slika	7
1.4. Dijagnostika	8
1.5. Liječenje	9
2. CILJ	1
3. ISPITANICI I METODE	12
3.1. Ustroj studije	12
3.2. Ispitanici	12
3.3. Metode	12
3.4. Statističke metode	14
4. REZULTATI	15
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČAK	31
7. SAŽETAK	32
8. SUMMARY	33
9. LITERATURA	34
10. ŽIVOTOPIS	39

POPIS KRATICA

AD – atopijski dermatitis

ADAMTS13 - dezintegrin i metaloproteinaza s motivima trombospondina 13, *engl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 13 motif*

ANKRD26 – anikrin ponavljajuća domena koja sadrži protein 26, *engl. Ankyrin Repeat Domain Containing 26*

ASH – Američko društvo hematologa, *engl. The American Society of Hematology*

ATA – antitrombocita protutijela

BIS – bolnički informatički sustav

C1s – komponentna komplementa 1s, *engl. Complement component 1s*

CD38 – klaster diferencijacije 38, *engl. Cluster of differentiation 38*

CD40 – klaster diferencijacije 40, *engl. Cluster of differentiation 40*

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija, *engl. extracorporeal membrane oxygenation*

FcγR – fragment kristalizirajući gama receptor, *engl. fragment crystallizable gamma receptor*

GATA1 - GATA-vezujući faktor 1, *engl. GATA Binding Protein 1*

GM-CSF – faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija, *engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

GPIIb/IX/V – glikoproteinski kompleks Ib-IX-V, *engl. glycoprotein (GP)Ib-IX-V complex*

HIV – virus humane imunodeficijencije

HOXA11 - homeobox A11 gen, *engl. homeobox protein 11*

HUS – hemolitično-uremični sindrom

IgG – imunoglobulin G

IKK – intrakranijsko krvarenje

IL-3 – interleukin 3

IL-6 – interleukin 6

ITP – imunološka trombocitopenija

IUGR – zastoj rasta fetusa, *engl. intrauterine growth restriction*

IVIG – intravenski imunoglobulini

IVK – intraventrikularno krvarenje

KBC – klinički bolnički centar

KKS – kompletna krvna slika

KMS – Kassabach-Merrittov sindroma

MAIPA - test imobilizacije trombocitnih antigena pomoću monoklonskih protutijela, *engl. Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen*

MYH9 – miozin 9, *engl. myosin-9*

NAIT – neonatalna aloimuna trombocitopenija

NEC – nekrotizirajući eneterokolitis

RUNX1 – transkripcijski faktor 1 povezan s Runtom , *engl. Runt-related transcription factor 1*

SLE – sistemski eritematozni lupus

TAR – trombocitopenija-agenezija radijusa sindrom

TTP – trombotična trombocitopenijska purpura

vWF – Von Willebrandov faktor

WAS – Wiskott-Aldrichov sindrom

1. UVOD

Trombocit je najmanja stanica, bez jezgre, koja se nalazi u krvi. Trombociti su neophodni za održavanje integriteta vaskularnog endotela i kontroliranje krvarenja prilikom ozljede malih krvnih žila stvaranjem trombocitnih čepova (primarna hemostaza). Opsežnije ozljede i zahvaćenost većih krvnih žila zahtijeva, osim trombocita, sudjelovanje i koagulacijskog sustava kako bi se osigurao čvrst, stabilan, fibrinski ugrušak (sekundarna hemostaza) (1). Trombocitopenija, stanje u kojem je broj trombocita manji od $150 \times 10^3/\mu\text{L}$, najčešći je uzrok neispravnosti primarne hemostaze koja može dovesti do značajnog krvarenja u djece (2). Trombocit ima promjer od 2 do 3 μm i citoplazmatski je fragment najvećeg staničnog elementa koštane srži, megakariocita. U svom zrelom obliku, megakariociti velike su, granulirane pluripotentne stanice s više jezgara (3, 4). Proizvodnju trombocita stimulira citokin trombopoetin, koji se većinski stvara u jetri i stanicama kore bubrega, u sinergizmu s IL-3, IL-6 i GM-CSF (5). Životni je vijek trombocita oko sedam dana, nakon čega propadaju pri procesu hemostaze ili ih fagocitiraju stanice retikuloendotelnog sustava (6). Kod poremećaja karakteriziranih povećanim i ubrzanim razaranjem trombocita te skraćenim životnim vijekom trombocita zdrava koštana srž može povećati proizvodnju trombocita (7). Adhezija trombocita započinje kontaktom s ekstravaskularnim komponentama kao što je kolagen. Lučenje medijatora hemostaze (npr. tromboksana, serotonina i histamina) uzrokuju čvrstu agregaciju vezanjem fibrinogena i vazokonstrikcije (1). Rizik od krvarenja raste proporcionalno sa smanjenjem broja trombocita. Normalan broj trombocita kreće se od 150 do $450 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4, 10). Rizik od krvarenja ne povećava se sve dok broj trombocita ne padne ispod $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Broj trombocita veći od $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ prikladan je za hemostazu u većini slučajeva. Pacijenti koji imaju trombocitopeniju srednjeg stupnja, s brojem trombocita od 30 do $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, rijetko su simptomatski čak i kod značajnih trauma. Pacijenti koji imaju tešku trombocitopeniju i stalni broj trombocita između 10 i $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ češće su asimptomatski nego simptomatski, no postoji rizik od prekomjernog krvarenja kod značajne traume. Spontano krvarenje najčešće se očituje kod vrlo teške trombocitopenije kada je broj trombocita manji od $10 \times 10^3/\mu\text{L}$. Takvi pacijenti obično se prezentiraju s petehijama, epistaksom i spontanom modricama, ali mogu biti i potpuno asimptomatski. U većini slučajeva broj trombocita mora biti manji od $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ da bi uzrokovao spontano krvarenje (npr. atraumatsko intrakranijsko krvarenje) (8). Mlađi cirkulirajući trombociti veći su i hemostatski aktivniji. Pacijenti koji imaju trombocitopeniju uzrokovanu povećanim razaranjem

trombocita imaju lakše simptome krvarenja od pacijenata koji imaju sličan stupanj trombocitopenije uzorkovane poremećenom proizvodnjom trombocita jer to rezultira starijom cirkulirajućom populacijom trombocita (9).

1.1. Epidemiologija

Tijekom posljednjeg desetljeća razvoj velikih kliničkih i populacijskih kohorti doveo je do novih otkrića u epidemiologiji trombocitopenije. Incidencija se procjenjuje na 3 – 4 na 10 000 stanovnika godišnje s blagom povećanom incidencijom u žena i vrhuncem u djece i pacijenata nakon 60 godina. ITP najčešća je imunološki posredovana trombocitopenija u djece s godišnjom incidencijom simptomatskih slučajeva koja se procjenjuje na između 3 – 8 slučajeva na 100 000 djece. Kod pedijatrijskih bolesnika koji razviju ITP, bolest se obično javlja u dobi od dvije do deset godina s vršnom incidencijom od druge do pete godine. Čini se da ne postoji značajna spolna pristranost kod ITP-a u djetinjstvu (10, 11). Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NAIT) jest sindrom čija je procijenjena incidencija u općoj populaciji 1 na 1 000 do 5 000 rođenih. Devedeset posto dojenčadi rođenih od majke koje imaju ITP imaju normalan broj trombocita (12).

1.2. Etiologija i patofiziologija

Sustav koji se najčešće koristi za kategorizaciju različitih uzroka trombocitopenije temelji se na patološkim mehanizmima koji dovode do trombocitopenije. Stoga etiologiju trombocitopenije možemo podijeliti na trombocitopenije nastale uslijed povećanog razaranja trombocita i na trombocitopeniju nastalu zbog smanjenog stvaranja trombocita.

1.2.1. Povećano i ubrzano razaranje trombocita

Poremećaji koji uključuju povećano uništavanje ili uklanjanje trombocita iz cirkulacije rezultiraju pojavom uvećanih trombocita u perifernom razmazu krvi, što ukazuje na to da koštana srž proizvodi nove trombocite kako bi nadoknadila povećano razaranje (13). Pregled koštane srži pokazuje normalan ili povećan broj megakariocita. Nastali destruktivni mehanizmi kod trombocitopenije jesu:

- imunološki posredovano razaranje trombocita
- aktivacija i potrošnja trombocita
- mehaničko uništenje trombocita
- sekvestracija i izdvajanje trombocita u povećanoj slezeni.

Imunološki posredovano razaranje trombocita

Najčešći je uzrok trombocitopenije pojačano razaranje trombocita u dojenčadi i djece (14). Autoantitijela ili aloantitijela mogu posredovati uništavanju trombocita interakcijom s membranskim antigenima trombocita, što dovodi do povećanog klirensa trombocita. Primarni ITP stečeni je imunološki posredovan poremećaj koji karakterizira izolirana trombocitopenija u odsutnosti bilo kakvog očitog inicijalnog ili temeljnog uzroka (15, 16). Kratica ITP nekada je značila *idiopatska trombocitopenična purpura*. Nova terminologija odražava trenutno razumijevanje imunološki posredovane prirode bolesti i odsutnost ili minimalne znakove krvarenja u većini slučajeva (13). Broj trombocita koji se sada rabi za definiranje ITP-a manji je od $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pojam *sekundarni ITP* odnosi se na imunološki posredovane trombocitopenije koje su posljedica osnovne bolesti ili izloženosti lijekovima. Razlika između primarnog i sekundarnog ITP-a klinički je relevantna i u pogledu prognoze i liječenja. ITP je klasificiran prema trajanju u akutni (u trajanju do 3 mjeseca), perzistentni (u trajanju od 3 do 12 mjeseci) i kronični (u trajanju više od 12 mjeseci). ITP u odraslih ima podmukao početak i često postane kronična bolest, dok je ITP u djece kratkotrajan s oko dvije trećine pacijenata koji se oporave u roku 6 mjeseci s liječenjem ili bez liječenja (15, 16). Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NAIT) stanje je koje se očituje izoliranom, prolaznom, ali potencijalno teškom trombocitopenijom u novorođenčadi koja nastaje zbog uništenja trombocita aloantitijelima majke. NAIT se javlja kada fetalni trombociti sadrže naslijeđeni antigen od oca (17). Fetalni trombociti koji prijeđu placentu i uđu u krvotok majke okidač su proizvodnje majčinog IgG antitrombocitnog antitijela protiv stranog antigena. Ta antitijela ponovno prolaze kroz placentu u fetalnu cirkulaciju i uništavaju trombocite, što rezultira neonatalnom trombocitopenijom (18). Najozbiljnija komplikacija NAIT-a jest IKK, koji se javlja u otprilike 10 % do 20 % zahvaćene novorođenčadi pri čemu se do 50 % događa u maternici. Majka je novorođenčeta koje ima NAIT asimptomatska. Oboljela novorođenčad pokazuju znakove koji su u skladu s teškom trombocitopenijom, uključujući petehije, modrice i krvarenje. Broj trombocita često je manji od $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ te on opada u prvih nekoliko dana nakon rođenja, ali se zatim diže tijekom sljedeća četiri tjedna kako koncentracija aloantitijela opada (17 – 19). Također postoji i neonatalna autoimuna trombocitopenija. Taj je poremećaj posredovan majčinim antitijelima koja reagiraju na trombocite majke i djeteta. Patološki mehanizam javlja se kada majka ima autoimuni poremećaj kao što su ITP ili sistemski eritematozni lupus (SLE). Rizik od teške trombocitopenije i intrakranijskog krvarenja veći je u aloimunih nego u autoimunih trombocitopenija novorođenčadi. Rizik za tešku trombocitopeniju u dojenčadi općenito korelira s težinom ITP-a u majke. Broj trombocita dojenčadi rođene od majki koji

imaju ITP često se naglo smanjuje tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja (19, 20). Autoimuno posredovane citopenije javljaju se često s trombocitopenijom, posebno Evansov sindrom koji karakterizira Coombs-pozitivna hemolitička anemija s imunološki posredovanom trombocitopenijom (21). Trombocitopenija posredovana antitijelima također se javlja u antifosfolipidnom sindromu i autoimunom limfoproliferativnom sindromu (20). Trombocitopenija uzrokovana lijekovima rijetka je u djece. Uzrok heparinom inducirane trombocitopenije, koja može biti povezana s teškom trombozom, jest stvaranje antitijela protiv heparina i kompleksa trombocita faktora 4. Broj trombocita u trombocitopeniji induciranoj heparinom najčešće je samo umjereno smanjena (22). Iako se ovo stanje češće viđa u odraslih, heparinom inducirana trombocitopenija opisana je i kod djece. Ostali lijekovi koji se rabe u pedijatriji i koje mogu uzrokovati trombocitopeniju uključuju karbamazepin, fenitoin, valproat, trimetoprim/sulfametoksazol i vankomicin (23).

Aktivacija i potrošnja trombocita

Kod pacijenata koji imaju diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) i trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP), trombocitopenija nastaje zbog sistemske aktivacije, agregacije i potrošnje trombocita. U dojenčadi koja imaju Kassabach-Merrittov sindroma (KMS), trombocitopenija je rezultat skraćenog preživljavanja trombocita uzrokovanog sekvestriranjem trombocita i aktivacijom koagulacije zbog velikih vaskularnih malformacija. Kožne vaskularne lezije bilježe se pri rođenju u otprilike 50 % bolesnika. Svi bolesnici s KMS-om imaju tešku trombocitopeniju, hipofibrinogenemiju, povišene produkte razgradnje fibrina i fragmentacija crvenih krvnih stanica na perifernom razmazu krvi (24). Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) sindrom je gastrointestinalne nekroze koji se javlja u 2 – 10 % dojenčadi čija je porođajna masa manja od 1 500 g. Trombocitopenija je čest nalaz i može rezultirati značajnim krvarenjem. U ranim fazama NEC-a pad broja trombocita korelira s prisutnosti nekrotiziranog crijeva i pogoršanju bolesti (25). Tromboza u dojenčadi i novorođenčadi često je popraćena trombocitopenijom. Tromboembolijski poremećaj treba razmotriti ako se trombocitopenija ne može drukčije objasniti.

Mehaničko uništenje trombocita

Upotreba izvantjelesnih terapija, kao što su membranska oksigenacija (ECMO), kardiopulmonalna prenosnica, hemodijaliza i afereza, povezana je s mehaničkim razaranjem trombocita, što može dovesti do trombocitopenije (26). Teška krvarenja zahtijevaju brze i

ponovljene transfuzije crvenih krvnih stanica, no to može dovesti do trombocitopenije zbog *wash-out* fenomena (27).

Sekvestracija trombocita

Oko jedne trećine trombocita normalno se sekvestrira u slezeni. U pacijenata koji imaju ekstremnu splenomegaliju do 90 % trombocita može biti zarobljeno u slezeni, što smanjuje broj trombocita u cirkulaciji. Životni vijek i veličina trombocita kod hipersplenizma normalni su. Leukopenija i/ili anemija također mogu pratiti nizak broj trombocita uzrokovan hipersplenizmom. Bolesti koje mogu uzrokovati ovu etiologiju jesu kronična bolest jetre s portalnom hipertenzijom i kongestivna splenomegalijom, tip IIB Von Willebrandove bolesti i malarija s hipersplenizmom. Dijagnoza malarije trebala bi se razmatrati kod svakog djeteta koje ima groznicu, splenomegaliju, trombocitopeniju te povijest nedavnih putovanja u endemsko područje (28).

1.2.2. Smanjena proizvodnja trombocita

Poremećaj proizvodnje trombocita može biti posljedica gubitka funkcije koštane srži zbog infiltracije, supresije ili zbog defekta u razvoju megakariocita. U tim slučajevima u koštanoj je srži smanjen broj megakariocita.

Uzroci su disfunkcije srži:

- infekcije
- cijanotična bolest srca
- zatajenje ili infiltracija koštane srži
- nutritivni nedostaci
- genetski defekti.

Infekcije

Najčešći su infektivni agensi povezani s trombocitopenijom Epstein-Barrov virus, citomegalovirus, parvovirus, virus varičele i rikecije. U većini je slučajeva trombocitopenija prolazna s oporavkom unutar tjedan dana. Trombocitopenija je čest nalaz i kod pacijenata koji su zaraženi HIV-om (29).

Cijanotična bolest srca

Urođena cijanotična bolest srca povezana je s trombocitopenijom. Uzrok još nije jasan. Zasad dokazi upućuju na smanjenje proizvodnje megakariocita.

Zatajenje ili infiltracija koštane srži

Trombocitopenija povezana s anemijom i leukopenijom ukazuje na disfunkciju ili infiltraciju koštane srži. Ozbiljni poremećaji kao što su leukemija, maligne bolesti, hemofagocitna limfohistiocitoza, stečena aplastična anemija, mijelodisplazija, Fanconijeva pancitopenija i kongenitalna diskeratoza mogu se prezentirati s pancitopenijom. Opća disfunkcija koštane srži također može biti uzrokovana izlaganjem kemoterapeuticima ili zračenjem. Česti je uzrok trombocitopenije i najčešća dječja leukemija – akutna limfoblastna leukemija. Stečena aplastična anemija rijedak je poremećaj koji ukazuje na gotovo potpuno zatajenje koštane srži. Specifično, simptomi povezani sa stečenom aplastičnom anemijom variraju, ali mogu uključivati groznicu, umor, vrtoglavicu, slabost, glavobolje, i epizode prekomjernog krvarenja (30).

Nutritivni nedostaci

Nedostatak folne kiseline, vitamina B12 i željeza povezani su s trombocitopenijom. Nedostatak folata i vitamina B12 obično rezultira pancitopenijom. Trombocitoza i nedostatak željeza mogu ukazivati na gastrointestinalni gubitak krvi.

Genetski defekti

Velik broj rijetkih nasljednih bolesti dolazi sa smanjenim brojem trombocita, a mnogi uključuju i oštećenje trombocita. Ta stanja proizlaze iz genetski uvjetovanih defekata loze megakariocita koji rezultiraju oštećenjem trombopojeza. Razmatranje kongenitalne trombocitopenije trebalo bi biti veće u bolesnika koji imaju dugu povijest asimptomatskih abnormalnosti broja trombocita ili trombocitopenije u obiteljskoj anamnezi. Bolesnici rođeni s kongenitalnom trombocitopenijom nekad se prate dugi niz godina s pretpostavljenom dijagnozom ITP-a dok se ne otkrije drugi član obitelji koji ima nizak broj trombocita (3, 31). Prema novijim istraživanjima iz Japana do sada je otkriveno 56 gena čijim su defektima uzrokovane kongenitalne trombocitopenije (32). Mikrodelecija 1q21.1 pronađena je u većini pacijenata koji imaju TAR sindrom (trombocitopeniju s agenezom radiusa). Nedavno je otkriveno da je složeni uzorak nasljeđivanja TAR sindroma uzrokovan još i niskofrekventnim nekodirajućim SNP-om i rijetkim nultim alelom RBM8A od kojih oba potiskuju transkripcijsku aktivnost. Radioulnarna sinostoza s kongenitalnom trombocitopenijom nastaje zbog mutacije u genu HOXA11 te ju karakterizira autosomno dominantna neonatalna amegakariocitna trombocitopenija i proksimalna fuzija radiusa i lakatne kosti. Obiteljski poremećaj trombocita s predispozicijom za akutnu mijeloidnu leukemiju uzrokovan je mutacijama u RUNX1 genu koji kodira α

podjedinicu kompleksa CBF transkripcije. CBF je bitan za uspostavljanje hematopoeze i za regulaciju održavanja, proliferacije i diferencijacije hematopoetskih matičnih stanica. Točkaste mutacije u 5' neprevedenoj regiji ANKRD26 uzrokuju autosomno dominantnu trombocitopeniju s predispozicijom za hematološke maligne bolesti. Jacobsenov sindrom i njegova varijanta, Paris-Trousseau trombocitopenija, kongenitalni su poremećaji uzrokovani parcijalnom delecijom 11q23. Naslijeđene GATA1 mutacije, koje su ključni regulator eritroidne i megakariocitne homeostaze, uzrokuju X-vezanu trombocitopeniju s diseritropoetskom anemijom ili β -talasemijom. Neki od sindroma nastali genetskim defekatima koji utječu na sazrijevanje megakariocita i oslobađanje trombocita jesu Wiskott-Aldrichov sindrom (X-vezana trombocitopenija uzrokovane WAS mutacijama), bolest povezana s MYH9 mutacijama (autosomno dominantna makrotrombocitopenija s inkluzijskim tijelima leukocita i rizikom od razvoja progresivnog nefritisa, gluhoće i katarakte) te Bernard-Soulierovim sindrom (kongenitalni nedostatak GPIb/IX/V, vWF receptora trombocita, rijetki poremećaj krvarenja koji je popraćen makrotrombocitopenijom) (33).

1.3. Klinička slika

Na trombocitopeniju treba posumnjati kada dijete u anamnezi ima česte pojave modrica ili krvarenja, osobito mukozno ili kožno krvarenje. Krvarenje sluznice obično se očituje kao epistaksa, gingivalno krvarenje, opsežno krvarenje oralne sluznice, hematurija ili prekomjerno menstrualno krvarenje. Kožna krvarenja obično se javljaju kao petehije ili površinske ekhimoze. Međutim najviše je novootkrivenih bolesnika koji imaju izoliranu trombocitopeniju odnosno neočekivano otkriven niski broji trombocita u kompletnoj krvnoj slici (KKS). Tipičan slučaj simptomatskog ITP-a u djetinjstvu karakterizira iznenadna pojava modrica ili mukokutanog krvarenja u inače zdravog djeteta, često nakon prethodne virusne bolesti. Povećan rizik od ITP-a također je povezan s imunizacijom protiv ospica, zaušnjaka, rubeole. Taj oblik ITP-a ima tendenciju brzog stabiliziranja te je krvarenje rijetko ozbiljno. Pacijent ne bi trebao imati sustavne simptome kao što su groznica, gubitak mase, bol u kostima, limfadenopatije ili hepatosplenomegalije. Osim mukokutanih krvarenja pacijenti se generalno dobro osjećaju. Ako je prisutan jedan ili više abnormalnih nalaza uz trombocitopeniju, treba ozbiljno razmotriti etiologiju. Ozbiljno krvarenje koje zahtijeva transfuziju nije uobičajeno. Djeca koja imaju broj trombocita veći od $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ obično imaju malo simptoma ili su asimptomatski i ne zahtijevaju nikakvo liječenje, osim ograničavanja aktivnosti i izbjegavanja lijekova koji imaju antitrombocitno ili antikoagulantno djelovanje (11, 34). Petehije veličine

glave pribadače, crvene, ravne, diskretne lezije uzrokovane ekstravazacijom eritrocita karakteristične su za smanjen broj trombocita. Petehije nisu bolne, ne blijede na dodir i nisu palpabilne te ih treba razlikovati od teleangiektazija i purpura. Taj obrazac krvarenja razlikuje se od onog kod pacijenata koji imaju poremećaj faktora koagulacije kao što je hemofilija. Pacijenti s trombocitopenijom manje krvare u mišiće i zglobove od pacijenata s hemofilijom. Pacijenti koji imaju poremećaj koagulacijskih faktora se prezentiraju ne s petehijama. Iako rijetko, krvarenje u središnji živčani sustav najčešći je uzrok smrti zbog trombocitopenije. Kada dođe do takvog krvarenja, često mu prethodi povijest traume glave (21).

1.4. Dijagnostika

Temeljita anamneza i fizikalni pregled te razborita uporaba laboratorijskih ispitivanja mogu dovesti do odgovarajuće dijagnoze kod većine bolesnika. Podaci o prošlim i trenutnim simptomima krvarenja vrlo su bitni, uključujući modrice s malo ili bez traume, krvarenje iz nosa, krv u mokraći ili stolici, krvarenje desni, krvarenje tijekom i nakon kirurških ili stomatoloških zahvata te velika menstruacijska krvarenja. Trajanje i početak simptoma krvarenja može pomoći pri utvrđivanju stečenosti ili urođenosti uzroka. Ako je trombocitopenija posljedica stečenog uzroka, početak simptoma može biti povezan s određenim okidačem (npr. infekcija). Kongenitalnu trombocitopeniju treba razmotriti u bolesnika koji imaju dužu povijest asimptomatskog abnormalnog broja trombocita ili kod obiteljske anamneze trombocitopenije. U djece za koju se sumnja da imaju trombocitopeniju kožu, gingivu i usnu šupljinu treba pažljivo pregledati radi dokaza krvarenja. U KKS-u možemo uz trombocitopeniju imati i druge citopenije (anemiju ili leukopeniju). Veliki trombociti u razmazu periferne krvi sugeriraju ili kontinuirani proces destrukcije trombocita koji vodi do proizvodnje mlađih i većih trombocita ili prisutnost sindroma kongenitalne makrotrombocitopenije (3). Drugi testovi mogu biti korisni u određivanju uzroka trombocitopenije, ali se općenito izvode na temelju anamneze, fizikalnog pregleda ili laboratorijskih ispitivanja. Pozitivan izravan Coombsov test ukazuje na autoimuni proces. Prema ASH smjernicama iz 2019. za djecu i adolescente koji imaju akutni oblik trombocitopenije testiranje na antinuklearna antitijela, serumske imunoglobuline i antifosfolipidna antitijela nije potrebno, ali testiranja mogu pomoći pri određivanju etiologije kod perzistentnog ili kroničnog oblika. Ako postoji klinička sumnja ili visoka lokalna prevalencija, treba napraviti testove za identifikaciju virusne infekcije hepatitisom C ili *Helicobacter pylori* (35). Testove za nasljedne poremećaje povezane s trombocitopenijom treba razmotriti u bolesnika koji imaju kroničnu trombocitopeniju, osobito uz prisutnost niskog rasta ili drugih urođenih anomalija (31). Iako mnogi od tih testova imaju

visoku osjetljivost, nedostaje im specifičnost i nisu indicirani niti se izvode rutinski za potvrdu dijagnoze akutne trombocitopenije u djece. Pregled koštane srži u većini slučajeva nije potreban niti se preporučuje (35). Postoji više skupina metoda koje se upotrebljavaju za određivanje antitrombocitnih antitijela. U prvu skupinu pripada tromboaglutinacija po Dussetu koja se zbog slabe osjetljivosti i specifičnosti više ne primjenjuje. U drugoj su skupini metode imunoblot, radio-imuno-esej, enzim-imuno-esej i imunoflorescencija. Test imunoflorescencije po Van dem Borneu može biti direktan i indirektan. U trećoj su skupini testovi „čvrste podloge“: MAIPA, određivanje prisutnosti i specifičnosti ATA te Luminex metoda imunoflorescencije. U nove metode pripada PCR, *microarray*, *surfaceplasmon resonance* i citometrijski niz zrna (36).

1.5. Liječenje

Glavni je cilj liječenja kod svih pacijenata koji imaju trombocitopeniju održavanje sigurnog broja trombocita kako bi se spriječilo značajno krvarenje. Čimbenik koji predstavlja siguran broj trombocita kod bolesnika varira ovisno o uzroku trombocitopenije i razmatranje svih drugih aspekata hemostaze. Liječenje uzroka često neće biti moguće (npr. kongenitalne trombocitopenije) niti nužno. Asimptomatska ili minimalno simptomatska trombocitopenija najčešće se ne mora liječiti te ASH u smjernicama preporučuje praćenje umjesto kortikosteroida i imunoglobulina. Kada se dijagnosticira umjerena, $50 - 150 \times 10^3/\mu\text{L}$, do teška trombocitopenija, $10-30 \times 10^3/\mu\text{L}$, preporučuje se provođenje mjera opreza za minimiziranje rizika od krvarenja. Ti koraci uključuju mjere opreza kod traume (npr. izbjegavanje kontaktnih sportova ili pohađanja tjelesno zdravstvene kulture) i izbjegavanje lijekova koji imaju antitrombocitno ili antikoagulantno djelovanje (uključujući pripravke koji sadrže aspirin, ibuprofen i druge nesteroidne protuupalne lijekove) (35). Kod umjerene trombocitopenije većina je invazivnih zahvata sigurna. Ako postoji povećani rizik, tijekom kirurškog zahvata broj trombocita trebao bi biti veći od $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Za uobičajene manje zahvate često je dovoljan broj trombocita od $30 - 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8). Kratka primjena kortikosteroida (prednizona 2 mg/kg dnevno tijekom jednog tjedna) ili pojedinačna doza intravenskog imunoglobulina (IVIG) (1 g/kg) često je dovoljna za akutno povećanje broja trombocita i stabilizaciju kliničke slike. U hitnim slučajevima mogu se rabiti transfuzije trombocita. Iako je preživljavanje trombocita u cirkulaciji kod pacijenata koji imaju destruktivnu trombocitopeniju kraće, transfuzija trombocita gotovo uvijek osigurava brzu i zadovoljavajuću hemostazu. U djece s novodijagnosticiranom trombocitopenijom i brojem trombocita $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$, koja nemaju krvarenje ili imaju samo blago krvarenje u vidu petehija, smjernice ASH ne sugeriraju hospitalizaciju. Prijem u bolnicu poželjan je u slučaju

kada etiologija nije sigurna ili ako postizanje adekvatnog praćenja progressa trombocitopenije kod djeteta nije sigurno. Bolesnici koji imaju tešku ($10 - 30 \times 10^3/\mu\text{L}$) i vrlo tešku trombocitopeniju ($< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) češće zahtijevaju hitnu transfuziju trombocita. IKK najozbiljnija je posljedica teške trombocitopenije. Za pacijente koji imaju nestabilno ili progresivno intrakranijsko krvarenje može biti potrebna kraniotomija. Hitna splenektomija može se razmotriti u slučaju krvarenja opasnog po život (35). Trenutne terapije imunološke trombocitopenije (ITP) uspješne su u osiguravanju hemostatskog broja trombocita u više od dvije trećine pacijenata. Ipak neki pacijenti imaju neadekvatan odgovor te postoji potreba za drugim terapijama. Trenutno se razvija niz novih terapija za ITP na temelju patofiziologije. Mnoge terapije usmjerene su na smanjenje destrukcije trombocita smanjenjem proizvodnje antitrombocitnih protutijela imunosupresijom s monoklonskim antitijelima usmjerenim protiv CD40, CD38 i imunoproteasoma ili smanjenjem koncentracije inhibicijom neonatalnog fragment kristalizirajućeg receptora. Drugi je cilj fagocitni sustav inhibiranjem funkcije Fc γ R sa stafilokoknim proteinom A, hipersijaliranim IgG, polimernim kristalizirajućim fragmentima ili Bruton kinazom. Uz saznanje da je uništavanje trombocita također posredovano komplementom, testiraju se i inhibitori C1s. Druge nove terapije potiču proizvodnju trombocita s novim oralnim agonistima trombopoetinskih receptora ili uporabom laserskog svjetla niske razine za poboljšanje mitohondrijske aktivnosti i sprječavanje apoptoze megakariocita. Uspješni novi tretmani za ITP mogli bi pomoći i za liječenje drugih autoimunih poremećaja (37).

2. CILJ

Ciljevi su ovog istraživanja:

- ispitati učestalost trombocitopenije na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021.
- ispitati ishod liječenja trombocitopenije na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021.
- ispitati postojanje razlike u pojavnosti trombocitopenije u odnosu na dob, spol, postojeće komorbiditete, perinatalne čimbenike rizika (komplikacije u trudnoći, Apgar zbroj, način dovršenja poroda, novorođenačka žutica), hematološku obiteljsku anamnezu i obiteljsku anamnezu autoimunskih bolesti
- ispitati etiološke uzroke pojave trombocitopenije kao što su prethodne respiratorne infekcije, gastroenterološke infekcije, genetičke bolesti, neonatalna trombocitopenija i hematološke bolesti
- ispitati povezanost kliničke slike, broja trombocita i terapijske postupke kod djece s trombocitopenijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku (38).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pedijatrijskim pacijentima koji su hospitalizirani zbog trombocitopenije na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje su uključeni svi pacijenti s početnom dijagnozom trombocitopenije koji su hospitalizirani na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine. U studiju je uključeno 110-ero djece.

3.3. Metode

Podaci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS) za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljali su se:

- opći podatci o pacijentu
 - dob
 - spol
 - broj hospitalizacija zbog trombocitopenije
 - postojeći komorbiditeti
 - obiteljska hematološka anamneza
 - obiteljska anamneza autoimonsnih bolesti
 - krvna grupa

- perinatalni rizični čimbenici
 - niska porođajna masa
 - nizak Apgar zbroj

- način dovršetka poroda
 - novorođenačka žutica
 - intrauterini zastoj rasta
 - blizanačka trudnoća
 - perinatalna asfiksija
-
- laboratorijski podaci
 - broj trombocita prvog dana hospitalizacije
 - broj leukocita prvog dana hospitalizacije
-
- klinička slika pacijenta prilikom hospitalizacije
 - prisutnost petehija
 - krvarenja
 - respiratorne bolesti
 - gastrointestinalne bolesti
 - febrilitet
 - splenomegalija.

Dijagnoza imunološke trombocitopenije potvrđena je dokazivanjem direktnih i/ili indirektnih antitrombocitnih protutijela u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu na Odjelu za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu u Laboratoriju za ispitivanje trombocita i leukocita. Metoda kojom se koriste jest EIA, enzim-immuno-esej.

Laboratorijske pretrage krvi provedene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Centralnom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a mikrobiološke pretrage provedene su u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Zbog raspodjele numeričkih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, a između triju i više nezavisnih skupina Kruskal-Wallisovim testom (post hoc Conover) (38). ROC analiza (engl. *Receiver Operating Characteristic*) primijenila se za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, i osjetljivosti broja leukocita pri hospitalizaciji s obzirom na primjenu terapije ili s obzirom na promatranje. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu rabljen je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*)

4. REZULTATI

U razdoblju od 2017. do 2021. godine hospitalizirano je ukupno 110-ero djece s trombocitopenijom, a njihov udio u ukupnom broju hospitalizirane djece na pedijatriji kretao se od 1,26 % tijekom 2017. godine do 0,75 % tijekom 2021. godine (Tablica 1).

Tablica 1. Udio djece s trombocitopenijom u ukupnom broju hospitalizirane djece na pedijatriji u razdoblju od 2017. do 2021. godine.

Godina	Broj djece hospitalizirane na pedijatriji	Broj hospitalizirane djece s trombocitopenijom	Udio (%) djece s trombocitopenijom u ukupnom broju hospitalizirane djece na pedijatriji
2017.	2773	35	1,26
2018.	2964	28	0,94
2019.	2966	14	0,47
2020.	1863	17	0,91
2021.	2123	16	0,75

S obzirom na spol nešto je više djece muškog spola. Medijan je dobi djece pri dijagnozi 7,5 godina (uz granice interkvartilnog raspona od 1,5 do 14 godina). Terapija je uvedena kod 27-ero (24,5 %) djece. Komorbiditeti se bilježe kod 20-ero (18,5 %), a adipozitet kod šestero (5,5 %) djece. Neki su od postojećih komorbiditeta hipotireoza, *diabetes mellitus* tip 1, atrijski septalni defekt II, hipoplastično lijevo srce i Cornelia de Lange sindrom. Medijan je broja hospitalizacija 1 (uz granice interkvartilnog raspona od 1 do 14) (Tablica 2).

Tablica 2. Opća obilježja djece.

Spol [n (%)]	
Muški	57 (51,8)
Ženski	53 (48,2)
Dob pri dijagnozi (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	7,5 (1,5 – 14)
Podjela s obzirom na terapiju [n (%)]	
Djeca na promatranju	83 (75,5)
Uvedena terapija	27 (24,5)
Postojeći komorbiditeti [n (%)]	20 (18,2)
Adipozitet (BMI > 30 kg/m ²) [n (%)]	6 (5,5)
Ukupan broj hospitalizacija [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 – 1) min: 1 max: 14

Najučestaliji je perinatalni čimbenik rizika kod 27-ero (24,5 %) djece novorođenačka žutica, dok se pozitivna obiteljska hematološka anamneza bilježi kod 18 (16,4 %) ispitanika, a kod 21 (19,1 %) ispitanika pozitivna obiteljska anamneza autoimunih bolesti. Apgar zbroj bio je veći od 8 kod 99-ero (90 %) djece. Ostali perinatalni čimbenici rizika bili su blizanačka trudnoća, perinatalna asfiksija, IVK, IUGR, bolesti majke i perinatalna infekcija (Tablica 3).

Tablica 3. Perinatalni čimbenici rizika i obiteljska anamneza.

Porođajna masa ispod 2500 g [n (%)]	6 (5,5)
Porod – carski rez [n (%)]	23 (20,9)
Porod prije 37. tjedna [n (%)]	9 (8,2)
Apgar zbroj [n(%)]	
≤ 8	5 (4,5)
9 i 10	99 (90)
Novorođenačka žutica	27 (24,5)
Ostali perinatalni čimbenici rizika	24 (21,8)
Pozitivna obiteljska hematološka anamneza	18 (16,4)
Pozitivna obiteljska anamneza autoimunih bolesti	21 (19,1)

Značajno su mlađa djeca kod kojih je uvedena terapija od djece koja su na promatranju, medijana dobi 4 godine (interkvartilnog raspona od 1 do 8 godina) (Mann-Whitney U test, $P = 0,009$). Također djeca koja su na terapiji imaju značajnije višu prisutnost komorbiditeta (Fisherov egzakti test, $P = 0,04$) i značajno ih je više adipoznih (Fisherov egzakti test, $P = 0,03$). U ostalim općim obilježjima nema značajnih razlika u odnosu na djecu koja su na terapiji ili su na promatranju (Tablica 4).

Tablica 4. Usporedba općih obilježja djece, perinatalnih čimbenika rizika te obiteljska anamneza kod djece na promatranju i djece s uvedenom terapijom.

	Djeca na promatranju	Uvedena terapija	Razlika (95 % CI)	P^*
Spol [n (%)]				
Muški	42 (51)	15 (56)		0,66
Ženski	41 (49)	12 (44)		
Dob pri dijagnozi (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	10 (2 – 14,5)	4 (1 – 8)	-3,5 (-6,5 do -0,5)	0,009 [‡]
Postojeći komorbiditeti [n (%)]	11 (13)	9 (33)		0,04 [†]
Adipozitet (BMI > 30 kg/m ²) [n (%)]	2 (2)	4 (15)		0,03 [†]
Porodajna masa ispod 2500 g [n (%)]	65 (93)	21 (96)		> 0,99 [†]
Porod – carski rez [n (%)]	15 (19)	8 (32)		0,16
Porod prije 37. tjedna [n (%)]	7 (9)	2 (8)		>0,99 [†]
Apgar zbroj [n(%)]				
≤ 8	3 (4)	2 (8)		0,59 [†]
9 i 10	76 (96)	23 (92)		
Novorođenačka žutica	22 (28)	5 (20)		0,44
Ostali perinatalni čimbenici	17 (21)	7 (27)		0,49
Pozitivna obiteljska hematološka anamneza	13 (16)	5 (19)		0,76 [†]
Pozitivna obiteljska anamneza autoimunih bolesti	14 (17)	7 (27)		0,26

CI (eng. *Confidence Interval*) – raspon pouzdanosti; * χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test; [‡]Mann-Whitney U test

Najučestaliji je uzrok trombocitopenije imunološka trombocitopenija, kod 60-ero (54,5 %) djece, zatim respiratorne infekcije, kod 40-ero (36,4 %) djece, dok samo dva (1,8 %) djeteta imaju genetičku trombocitopeniju ili akutnu limfoblastičnu leukemiju. Genetičke su trombocitopenije u radu TAR i WAS. Uzrok trombocitopenije nije otkriven kod 20-ero (18,2 %) djece (Tablica 5).

Tablica 5. Uzroci trombocitopenije.

	Broj (%) ispitanika
Prisustvo respiratorne infekcije	40 (36,4)
Prisustvo gastroenterološke infekcije	7 (6,4)
Genetička trombocitopenija	2 (1,8)
Neonatalna autoimuna trombocitopenija	3 (2,7)
Akutna limfoblastična leukemija	2 (1,8)
Imunološka trombocitopenija	60 (54,5)
Ostalo	20 (18,2)

Negativna direktna i indirektna antitrombocitna protutijela imalo je 50-ero (45,5 %) djece. Imunološka je trombocitopenija kod 53-oje (48,2 %) djece akutna, odnosno trajala je kraće od tri mjeseca (Tablica 6).

Tablica 6. Imunološke trombocitopenije.

	Broj (%) ispitanika
Negativna antitrombocitna protutijela	50 (45,5)
Imunološka trombocitopenija	
Akutna	53 (48,2)
Perzistentna	2 (1,8)
Kronična	5 (4,5)

Djeca kod koje je uvedena terapija značajnije češće imaju dijagnosticiranu imunološku trombocitopeniju (χ^2 test, $P = 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba uzroka trombocitopenije kod djece na promatranju i djece s uvedenom terapijom.

	Broj (%) djece		P*
	Djeca na promatranju	Uvedena terapija	
Prisustvo respiratorne infekcije	31 (37)	9 (33)	0,71
Prisustvo gastroenterološke infekcije	5 (6,1)	2 (7,4)	>0,99 [†]
Genetička trombocitopenija	0	2 (7)	0,06 [†]
Neonatalna autoimuna trombocitopenija	2 (2)	1 (4)	>0,99 [†]
Akutna limfoblastična leukemija	1 (1)	1 (4)	0,43 [†]
Imunološka trombocitopenija	38 (46)	22(81)	0,001
Ostalo	18 (22)	2 (7,4)	0,09

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Negativna antitrombocitna protutijela češće imaju djeca na promatranju (Fisherov egzakti test, P = 0,002), a djeca na terapiji imunološku trombocitopeniju (Fisherov egzakti test, P = 0,001) (Tablica 8).

Tablica 8. Vremenska podjela imunološke trombocitopenije povezana s uvođenjem terapije.

	Broj (%) djece		P*
	Djeca na promatranju	Uvedena terapija	
Negativna antitrombocitna protutijela	45 (54,2)	5 (18,5)	0,002[†]
Imunološka tromboctopenija			
Akutna	38 (45,8)	15 (55,6)	0,001[†]
Perzistentna	0	2 (7,4)	
Kronična	0	5 (18,5)	

*Fisherov egzakti test

Prema kliničkoj slici, po 43-oje (39,1 %) djece ima petehije i febrilitet, a 20-ero (18,2 %) djece ima prisutne hematome. Najviše djece ima umjerenu trombocitopeniju (broj trombocita $50 - 150 \times 10^3/\mu\text{L}$), 80-ero (72,7 %) djece, a slijedi ju vrlo teška trombocitopenija (broj trombocita $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$). S obzirom na terapiju, 83-oje (75,5 %) ih je bilo samo na promatranju, a po petero (4,5 %) djece primilo je samo kortikosteroide, intravenske imunoglobuline i koncentrate trombocita ili intravenske imunoglobuline i kortikosteroide i koncentrate trombocita (Tablica 9).

Tablica 9. Klinička slika, broj trombocita i terapijski postupak.

	Broj (%) ispitanika
Klinička slika	
Prisustvo petehija	43 (39,1)
Febrilitet	43 (39,1)
Splenomegalija	17 (15,5)
Krvarenje	
Nema krvarenja	86 (78,2)
Krvarenje epistaksa	4 (3,6)
Hematomi	20 (18,2)
Trombocitopenija	
Vrlo teška	13 (11,8)
Teška	11 (10,0)
Srednji stupanj trombocitopenije	6 (5,5)
Umjerena trombocitopenija	80 (72,7)
Terapija	
Promatranje	83 (75,5)
IVIg	9 (8,2)
Kortikosteroidi	5 (4,5)
Koncentrat trombocita	3 (2,7)
IVIg + koncentrat trombocita	5 (4,5)
IVIg + kortikosteroidi + koncentrat trombocita	5 (4,5)

IVIg – intravenski imunoglobulin

Prisustvo petehija značajno je češće kod djece koja imaju vrlo tešku trombocitopeniju (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), kao i kombinirana terapija intravenskog imunoglobulina i koncentrata trombocita ili intravenskog imunoglobulina i kortikosteroda i koncentrata trombocita (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 10).

Tablica 10. Povezanost kliničke slike i terapijskog postupka s obzirom na broj trombocita.

	Broj / ukupno (%) ispitanika prema trombocitopeniji				P*
	Vrlo teška	Teška	Srednji stupanj	Umjerena	
Klinička slika					
Prisustvo petehija	11 / 13	7 / 11	3 / 6	23 / 80 (29)	<0,001
Febrilitet	1 / 13	5 / 11	3 / 6	34 / 80 (43)	0,07
Splenomegalija	2 / 13	0	2 / 6	13 / 80 (16)	0,28
Krvarenje					
Nema krvarenja	8 / 13	7 / 11	4 / 6	67 / 80 (84)	0,08
Krvarenje epistaksa	2 / 13	0	0	2 / 80 (3)	
Hematomi	3 / 13	1 / 11	2 / 6	11 / 80 (13)	
Terapija					
Promatranje	0	4 / 11	3 / 6	76 / 80 (95)	<0,001
IVIG	5 / 13	1 / 11	1 / 6	2 / 80 (2,5)	
Kortikosteroidi	1 / 13	2 / 11	1 / 6	1 / 80 (1,3)	
Koncentrat trombocita	1 / 13	1 / 11	0	1 / 80 (1,3)	
IVIG + koncentrat trombocita	2 / 13	3 / 11	0	0	
IVIG + kortikosteroidi + koncentrat trombocita	4 / 13	0	1 / 6	0	

*Fisherov egzakti test, IVIG – intravenski imunoglobulin

S obzirom na krvnu grupu, najviše djece je s krvnog grupom A+, a najmanje djece (po jedno dijete) ima krvnu grupu B-, AB+ i 0- (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela krvnih grupa u djece s trombocitopenijom.

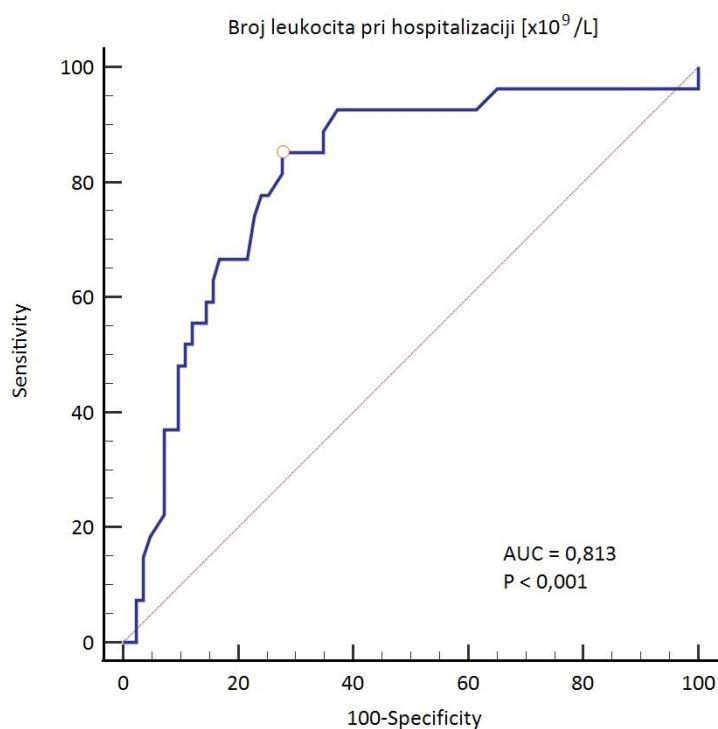
Broj (%) ispitanika	
Krvne grupe (n = 29)	
A+	15 (52)
B-	1 (3)
B+	5 (17)
AB+	1 (3)
0+	6 (22)
0-	1 (3)

Prema dobivenim podacima *cut-off* vrijednost broja leukocita pri hospitalizaciji veća je od $7 \times 10^9/L$ (AUC = 0,813, senzitivnost = 85,2, specifičnost = 72,3; $P < 0,001$) (Tablica 12 i Slika 1).

Tablica 12. Vrijednosti ROC krivulje broja leukocita pri hospitalizaciji s obzirom na primjenu terapije ili promatranje.

	AUC	95% CI	Senzitivnost	Specifičnost	cut-off [†]	Youden index	P vrijednost
Broj leukocita pri hospitalizaciji [$\cdot 10^9/L$]	0,813	0,727 – 0,881	85,2	72,3	> 7	0,575	< 0,001

AUC (eng. *Area under the ROC curve*) – površina ispod krivulje; CI (eng. *Confidence Interval*) – raspon pouzdanosti; [†] točka razlučivanja



Slika 1. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti broja leukocita pri hospitalizaciji u odnosu na to primaju li terapiju ili su na promatranju.

5. RASPRAVA

Provedena je studija presječnog tipa s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek. U istraživanje je uključeno 110-ero djece hospitalizirano s vodećom dijagnozom trombocitopenije na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine.

U promatranome petogodišnjem razdoblju, analizirajući svu djecu hospitaliziranu na Klinici za pedijatriju, postotak djece hospitalizirane pod vodećom dijagnozom trombocitopenije na Odjelu za dječju kardiologiju, nefrologiju, hematologiju i onkologiju kretao se oko 1 % ukupno hospitaliziranih. Prema istraživanjima vodeći uzrok hospitalizacije na pedijatriji respiratorne su i gastrointestinalne bolesti koje zajedno mogu uzrokovati i do 50 % hospitalizacija (39, 40). Taj podatak pokazuje da su trombocitopenije ne tako rijedak razlog koji u dječjoj dobi zahtijeva bolničko liječenje na pedijatriji. Tijekom COVID-19 pandemije broj ukupno hospitalizirane djece pada, a samim time i broj djece koja su hospitalizirana zbog trombocitopenije, što kazuje i novije istraživanje o pedijatrijskim hospitalizacijama (41).

Smanjenje trombocita nije spolno specifično, odnosno distribucija je trombocitopenije kod muške i ženske djece jednaka, a tek u odrasloj dobi postoji blago veća incidencija kod žena. U tom je istraživanju spolna distribucija jednaka s tek blago većim brojem hospitalizirane muške djece, što se podudara s dosadašnjim istraživanjima o spolnoj nepristranosti. Trombocitopenija je češća bolest u djece u odnosu na odraslu populaciju, a prema literaturi obično se javlja prije desete godine života. Medijan je dobi pri dijagnozi trombocitopenije u istraživanju 7,5 godina što odgovara podacima iz literature (10, 11). Usporedbom djece na promatranju i djece kojoj je uvedena terapija zbog trombocitopenije uočena je značajna statistička razlika. U tom istraživanju djeca mlađe dobi, do 5 godina, češće su zahtijevala aktivan pristup trombocitopeniji odnosno liječenje. To se može objasniti podatkom da je vršna incidencija trombocitopenije u dječjoj dobi 2 – 5 godina. Također na broj hospitalizacija mlađe djece može utjecati i veći strah od teških komplikacija kao što su retinalna krvarenja i intrakranijalna krvarenja (10, 11, 42).

Od postojećih komorbiditeta najviše je djece imalo adipozitet, točnije šestero djece. Ostali komorbiditeti bili su prisutni tek kod jednog ili dva pacijenta. Neki od ostalih komorbiditeta su bili hipotireoza, *diabetes mellitus* tip 1, atrijski septalni defekt II i Cornelia de Lange sindrom.

Iako je broj adipozne djece bio mali u odnosu na broj hospitalizirane djece, rad Hanafy i suradnika istražuje tu povezanost kod djece koja imaju kroničnu imunološku trombocitopeniju te je prepoznata korelacija debljine i trombocitopenije, a debljina je navedena kao mogući rizični faktor refrakternosti trombocitopenije (43). Uspoređivanjem djece na promatranju i djece kojima je uvedena terapija može se uvidjeti da djeca na terapiji imaju značajnije više postojećih komorbiditeta i značajno su više adipozni što se podudara s navedenim istraživanjem (43). Na temelju tih podataka ostavlja se prostor za dodatna istraživanja povezanosti adipoziteta i trombocitopenije u djece.

Po smjernicama ASH, vezanim za hospitalizaciju trombocitopenija u dječjoj dobi, zagovara se što manji broji hospitalizacija (34, 35) osim kada su one nužne, kao u npr. jako teškim trombocitopenijama i trombocitopenijama gdje je veliki rizik od komplikacija. Ishod liječenja može se promatrati i kod imunoloških trombocitopenija gdje je od ukupno 60-ero djece kojima je dijagnosticiran ITP samo dvoje imalo perzistentni oblik, što znači da su imali trombocitopeniju duže od tri mjeseca, ali kraće od šest mjeseci. Kronični ITP imalo je petero djece, odnosno stanje trombocitopenije bilo je duže od šest mjeseci. Analiza tijeka liječenja pacijenata nije pokazala nijednog ispitanika s težim komplikacijama u sklopu trombocitopenije.

Analiza perinatalnih čimbenika rizika pokazuje da je gotovo 1/4 djece imala novorođenačku žuticu, odnosno 27-ero djece. Pojavnost je novorođenačke žutice u terminski rođene djece oko 50 %, a kod nedonoščadi taj se udio penje na 80 % (44). U tom istraživanju samo 24,5 % djece imalo je u anamnezi novorođenačku žuticu, što je znatno manje nego što je zapisano u literaturi. Na taj podatak moglo je utjecati naknadno prikupljanje podataka o rođenju, nakon više godina, te možda samim tim nisu precizni. Istraživanje Khera i suradnika analizira povezanost perinatalne žutice i trombocitopenije samo kod novorođenčadi koja je bila na fototerapiji. Premda je incidencija trombocitopenije bila značajna, klinički je dolazilo i do spontane regresije (45). Kod dvoje djece u toj studiji majke su imale ITP i SLE, a poznato je da majčina protutijela mogu prouzročiti patološki mehanizam i neonatalnu autoimunu trombocitopeniju (18 - 20). Prema literaturi samo 10 % djece koje je rođeno od majke koja ima ITP imaju smanjen broj trombocita (12). Porođajna masa ispod 2500 grama, nedonesenost, način poroda i smanjeni Apgar zbroj nisu ukazali na povezanost s kasnijim razvojem trombocitopenije u djetinjstvu. Usporedbom perinatalnih čimbenika rizika kod djece na promatranju i djece s uvedenom terapijom ne uviđa se statistički značajna razlika.

Roditelji djece s trombocitopenijama često si postavljaju pitanje mogućeg nasljeđivanja trombocitopenije, bila ona imunološke ili druge etiologije. Zbog toga je pregledana obiteljska anamneza kod hospitalizirane djece te je u istraživanju utvrđeno da većina djece nema pozitivnu hematološku obiteljsku anamnezu u pravcu trombocitopenije. Samo 18-ero djece od 110-ero u toj studiji ima pozitivnu obiteljsku hematološku anamnezu. Iako je po najnovijim istraživanjima u Japanu otkriveno 56 gena čijim defektom može nastati kongenitalna trombocitopenija od kojih se neki defekti mogu naslijediti, većina mutacija i defekata nastaje de novo, što objašnjava smanjen broj pozitivnih hematoloških anamneza. U istom istraživanju navodi se kao problem i otkrivanje defekata na svim genima te problem razlikovanja imunološke od hereditarne trombocitopenije (32, 33). Novije istraživanje u Kini proučava tehnike otkrivanja hereditarnih trombocitopenija koje bi mogle dovesti do većeg broja novootkrivenih trombocitopenija koje se ne prezentiraju s burnom kliničkom slikom (46). Podatak da je incidencija trombocitopenije najveća u dječjoj dobi i nakon 60. godine života govori u prilog malom broju pozitivne hematološke obiteljske anamneze jer članovi obitelji često ne znaju ili se ne sjećaju da su u djetinjstvu imali akutnu, perzistentnu ili kroničnu trombocitopeniju.

Pozitivna obiteljska anamneza autoimunih bolesti također se nije pokazala statistički značajnom. Najčešće su autoimune bolesti u obiteljskoj anamnezi bolesti štitnjače te *diabetes mellitus* tip 1 i tip 2. Samo postojanje autoimunih bolesti u obitelji nema značajnu ulogu za razvoj trombocitopenije kod djeteta. Iako se ne pronalaze studije koje povezuju bolesti štitnjače i *diabetes mellitus* s trombocitopenijom, pogotovo ne kod djece, postoji kohortna studija u kojoj se gledala povezanost atopijskog dermatitisa (AD) i imunološke trombocitopenije. Vremenska interakcija između alergijskih bolesti posredovanih T pomoćnim stanicama tipa 2 (Th2) i ITP-a posredovanih stanicama T pomoćnim stanicama tipa 1 (Th1) ostaje nepoznata. Kohortnom analizom cilj je bio istražiti rizik od ITP-a u djece s AD-om u usporedbi s kontrolnom grupom bez AD-a. Naknadno su usporedili pojavu i drugih autoimunih bolesti u djece s ITP-om. U studiju je bilo uključeno 120 704-ero djece s novodijagnosticiranim AD-om te 241 408-ero nasumično odabranih kontrola bez AD-a. Zaključeno je da je incidencija ITP-a tijekom razdoblja istraživanja bila 1,72 puta veća u skupini s AD-om nego u skupini bez AD-a. Djeca s atopijskim dermatitisom i imunološkom trombocitopenijom imala su veći rizik od razvoja i drugih autoimunih bolesti (47). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga alergije u patogenezi ITP-a i ostalih uzroka trombocitopenije.

Uspoređivanjem pozitiviteta obiteljskih hematoloških anamneza i obiteljskih anamneza autoimunih bolesti kod djece na promatranju i djece s uvedenom terapijom ne uviđa se statistički značajna razlika.

Trombocitopenija se javlja ili kao posljedica povećanog i ubrzanog razaranja trombocita ili zbog smanjenog stvaranja trombocita. U tom je istraživanju najviše djece (54,5 %) imalo imunološku trombocitopeniju. Taj se podatak podudara s literaturom koja navodi da je najčešći uzrok trombocitopenije kod djece pojačano razaranje trombocita autoantitijelima ili aloantitijelima (14). U našem istraživanju nijedno dijete nije imalo dokazanu neonatalnu aloimunu trombocitopeniju, a troje je djece imalo dokazanu neonatalnu autoimunu trombocitopeniju. Kod uzroka trombocitopenije dolazi do preklapanja uzroka, odnosno neka su djeca imala dokazanu imunološku trombocitopeniju ili akutnu limfoblastičnu leukemiju te uz to i prisustvo infekcije. Pojavi trombocitopenije prethodila je respiratorna infekcija kod 40 (36,4 %) djece, a gastroenterološka infekcija kod 7 (6,4 %) djece. Postotak respiratornih infekcija veći je nego po istraživanjima na općoj populaciji (48, 49). Infekcije, bile one respiratorne, urološke ili gastroenterološke, prema literaturi uzrokuju između 5 % do 10 % trombocitopenija. Kod djece su respiratorne infekcije češće prethodile pojavi trombocitopenije nego kod odraslih što se može objasniti općenito češćoj izloženosti respiratornim infekcijama u dječjoj dobi. Jedan je od najčešćih uzroka respiratornih infekcija gripa, a prema radu A. J. Gerard Jansen i suradnika bitno je odrediti koji je tip influence i stupanj trombocitopenije, jer što je teži stupanj trombocitopenije, to je lošija i klinička slika gripe (49).

Jedan je od uzroka smanjene proizvodnje trombocita disfunkcija koštane srži. Najčešća dječja leukemija jest akutna limfoblastična leukemija koja također može uzrokovati trombocitopeniju. U ovom radu dvoje je djece imalo ALL kao uzrok trombocitopenije. U radu Di Paola i suradnika ukazuje se na nova saznanja o mutacijama gena ETV6 koji je odgovoran za obiteljsku trombocitopeniju i sindrom predispozicije za leukemiju. Trombocitopenija je u tom slučaju potpuno penetrantna i obično blaga. Leukemija se javlja u oko 30 % nositelja i najčešće je ALL B-stanica, a sam mehanizam još uvijek nije razriješen. To je saznanje bitno zbog skrbi pacijenata s predispozicijom koja uključuje genetsko savjetovanje, liječenje i nadzor razvoja hematološkog maligniteta. U tom je smislu kritična povećana svijest kliničara o tom i drugim nasljednim sindromima predispozicije za trombocitopeniju i leukemiju, kao i pristup visokokvalitetnim dijagnostičkim laboratorijima.

Sve je veća dostupnost multigenetskog panelnog testiranja za predispozicije za rak i poremećaje trombocita, ali ne uključuju sva testiranja ETV6. U tijeku je razvoj smjernica za varijantnu klasifikaciju gena, kroz suradnju između ClinGena i Američkog društva za hematologiju, povezanim s nasljednom predispozicijom za trombocitopeniju i leukemiju, uključujući ETV6 (50).

Dvoje je djece imalo trombocitopeniju u sklopu složene genetičke bolesti, to su bili Wiskott-Aldrichovi sindrom (WAS) i trombocitopenija-agenezija radijusa sindrom (TAR). WAS je rijetka bolest s prevalencijom od 1 naprema 100 000 živorođene muške djece. Za TAR sindrom ne zna se točna prevalencija, ali je također rijetka bolest. Zbog rijetkosti sindroma još se uvijek istražuju sve kliničke slike (52). Razlika između tih dvaju sindroma nalazi se u tome što se djeca s TAR sindromom kasnije javljaju u hematološke ordinacije jer prilikom rođenja većinom imaju uredan broj trombocita. Djeci s dijagnosticiranim WAS-om od rođenja se bilježe izrazito niski brojevi trombocita te zbog toga budu opetovano hospitalizirani. Genetičke trombocitopenije ne reagiraju zadovoljavajuće na liječenje. Maksimalni broj hospitalizacija u ovom je istraživanju bio uzrokovan Wiskott-Aldrichovim sindromom (WAS). Iz tog primjera vidi se da, iako su ovo rijetke bolesti s jako malom prevalencijom, mogu se pojaviti u državi većine kao što je Hrvatska, u kojoj se primjerice u 2019. godini rodilo 36 135 djece prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, što je skoro tri puta manje od 100 000 (51).

Nadalje, malo više od pola djece imalo je dijagnosticiranu imunološku trombocitopeniju, točnije 60-ero djece. Kod većine je ona bila akutna, što se podudara s podacima iz literature. Kod pedijatrijske imunološke trombocitopenije veća je tendencija spontanih remisija i bolji je odgovor na terapiju za razliku od adultne imunološke trombocitopenije (53). Skoro 5 % od 110-ero djece imalo je kroničnu imunološku trombocitopeniju, što je nešto manje u usporedbi s najnovijim podacima koji govore o 10 % (54) djece. Retrospektivnom evaluacijom djece s ITP-om Güngör i suradnika dokazano je da u ženske djece i pacijenata bez ikakve povijesti infekcije u prošlosti, s brojem trombocita manjim od $20 \times 10^9/L$ i dob početne dijagnoze veće od 10 godina, povećavaju vjerojatnost kronične trombocitopenije (57).

Prilikom usporedbe uzroka trombocitopenije kod djece na promatranju i djece na uvedenoj terapiji ne uviđa se statistički značajna razlika, osim kod djece s dijagnozom imunološke trombocitopenije. Većina djece, točnije 22 od 27 djece kojoj je bila uvedena

terapija imala je imunološku trombocitopeniju i za to postoji nekoliko objašnjenja. Uvođenjem terapije smanjuje se strah od komplikacija trombocitopenije u dječjoj dobi te se eliminira genetička trombocitopenija koja ne bi reagirala na terapiju. Jedan je od mogućeg razloga prelaska akutnog ITP-a u kronični, o kojem se još 1997. započelo raspravljati, terapija. Osim što se raspravljalo o dobrobiti terapije gledao se i učinak terapija na broj trombocita. Tamminga i suradnici u svom istraživanju zaključuju da djeca liječena IVIG-om imaju smanjen rizik prelaska akutnog ITP u kronični ITP, a djeca liječena samo kortikosteroidima imaju povećan rizik prelaska iz akutne u kroničnu. Međutim potreban je oprez kod tumačenja te studije jer nije bilo randomizirano kontrolirano ispitivanje, a znatan broj pacijenata nije mogao biti uključen u konačne analize. Za potvrdu tih rezultata potrebna je prospektivna randomizirana studija (55).

Heitink-Pollé i suradnici objavili su randomizirano kontrolirano istraživanje u kojem se opovrgava zaključak da djeca liječena IVIG-om imaju smanjen rizik prelaska iz akutne u kroničnu ITP. Donesen je drukčiji zaključak, a to je da se primjenom IVIG terapije dolazi do bržeg oporavka pacijenta i manje incidenata krvarenja (56). Vremenskom podjelom imunološke trombocitopenije u tom istraživanju uviđa se da je svim pacijentima s kroničnom i perzistentnom trombocitopenijom uvedena terapija. Spomenutim se istraživanjem može objasniti da se davanjem terapije nastoji oporaviti pacijent i smanjiti vraćanje trombocitopenije u djece s kroničnom i perzistentnom imunološkom tromboctiopenijom.

Trombocitopeniju bez dokazanog uzroka imalo je 20-ero hospitalizirane djece, a najčešće se smanjeni broj trombocita slučajno našao. Jedan su od razloga pregledi prije nekih elektivnih operacijskih zahvata (tonzilektomija, strabizam, hernija). Estcourt i suradnici napisali su pregledni rad o profilaktičkoj primjeni koncentrata trombocita prije operacije kod ljudi koji imaju niže vrijednosti ili hereditarnu trombocitopeniju. Cilj je rada ukazati na dobrobit i važnost transfuzije koncentrata trombocita (66). Naši pacijenti nisu zahtijevali prijeoperacijsku primjenu trombocita nego su klinički obrađeni te se čekao spontani oporavak.

Trombocitopenija se može a i ne mora prezentirati sa simptomima. U djece se često otkrije sasvim slučajno prilikom pregleda kompletne krvne slike. U ovom istraživanju u kliničkoj slici najviše je bilo prisutno petehija i febriliteta. Samo 20-ero djece imalo je hematome, a tek četvero epistaksu. Petehije, hematomi i epistaksa jedni su od najčešćih simptoma trombocitopenije (58). Febrilitet nije čest simptom trombocitopenije prema literaturi, ali ove podatke možemo povezati s respiratornim i/ili gastroenterološkim infekcijama gdje febrilitet

često zna biti vodeći simptom. Iako postoji takozvana febrilna trombocitopenija uzrokovana najčešće denga groznicom i malarijom u ovom istraživanju nije bilo nijedne febrilne trombocitopenije (59). Splenomegaliju je imalo 17-ero djece. Unatoč velikom broju splenomegalije nijedna splenektomija kao mogućnost liječenja trombocitopenije nije učinjena.

U istraživanju najmanji broj djece, točnije 6, imao je trombocitopeniju srednjeg stupnja, broj trombocita između 30 i $50 \times 10^3/\mu\text{L}$. Najviše hospitalizirane djece, čak njih 80, bilo je s umjerenom trombocitopenijom, gdje je broj trombocita bio između 50 i $150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Nakon umjerene po broju hospitalizacija slijedi vrlo teška trombocitopenija, točnije 13-ero djece. Prema smjernicama ASH za liječenje imunološke trombocitopenije savjetuje se hospitalizacija djece koja su životno ugrožena i s brojem trombocita manjim od 10 , no uvijek se ostavlja prostora da liječnik sam procijeni (34, 35). Umjerene trombocitopenije i blaži oblici trombocitopenija najčešće se hospitaliziraju zbog otkrivanja etiologije iste i radi dodatnih pretraga te radi procjene potrebnosti liječenja.

Postoji više linija terapija za trombocitopeniju. IVIG je samostalno rabljen u terapiji kod devetero pacijenata. Najčešće rabljena terapija u ovom je istraživanju IVIG, a slijede ga kortikosteroidi, kombinacija IVIG-a s koncentratom trombocita i kombinacija IVIG-a s kortikosteroidima i koncentratom trombocita koji su korišteni kod petero pacijenata. Prema ASH smjernicama za djecu se preporučuje promatranje, a ne terapija. Smjernice uvijek ostavljaju prostor za terapiju u slučajevima kada se krvarenje pogoršava, kada postoji rizik od intrakranijskog krvarenja, u slučajevima promjene ponašanja, u slučaju anksioznih roditelja koji imaju strah od krvarenja kod djeteta te u slučaju postojanja popratnih komorbiditeta. Većina liječene djece u ovom istraživanju imaju ITP zbog čega je IVIG bio prva terapijska linija. Za razliku od liječenja kod odraslih, gdje je prva linija kortikosteroid, prva je linija za djecu s ITP-om IVIG. Iz podataka u ovom istraživanju može se uvidjeti da iako se skoro pa i poistovjećuju uporaba IVIG-a s uporabom kortikosteroida, liječnici se manje odlučuju za kortikosteroide. Razlog može biti u tome što roditelji često odbijaju terapiju kortikosteroida za dijete i u tome što kortikosteroidi imaju povećani broj kontraindikacija (60).

Pregledom povezanosti kliničke slike s obzirom na broj trombocita uviđa se da djeca koja imaju vrlo tešku trombocitopeniju, broj trombocita manji od $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, skoro sva djeca imaju petehije, a rijetko febrilitet. Očekuje se da kod djece s manjim brojem trombocita bude izraženija klinička slika krvarenja zbog smanjene hemostaze. Hematomi su najprisutniji kod

djece s umjerenom trombocitopenijom iako bi ih se više očekivalo kod manjih vrijednosti trombocita. Splenomegalija bila je najčešće prisutna kod umjerene trombocitopenije. Uzroci splenomegalije mogu biti razni. Prema istraživanju Curovic Rotbaina i suradnika najčešći uzrok splenomegalije jesu hematološke bolesti (61).

Pregledom literature pronalazi se samo nekolicina radova koji povezuju krvnu grupu s trombocitopenijom. Uvidom u anamnezu hospitalizirane djece indikacija za uzorkovanje krvne grupe bila je kod 29-ero djece. Primjećuje se da krvnu grupu A+ ima više od pola djece kojoj je uzorkovana krvna grupa (15-ero djece), druga najčešća krvna grupa bila je krvna grupa 0+ (šestero djece). Krvna grupa najčešće se određuje kod djece koja moraju primiti krvne pripravke. U istraživanju u Nigeriji Okeke i suradnici zaključili su da na 100 zdravih ispitanika krvna grupa 0 ima značajno smanjen broj trombocita. Problem je ovog istraživanja što je rađeno na zdravim ispitanicima, a ne na ispitanicima koji imaju dijagnosticiranu trombocitopeniju (62). Također se promatrao i utjecaj krvne grupe na odgovor na terapiju IVIG-om kod djece s ITP-om, no nije bilo značajnih statističkih rezultata (63). Ispitivanje veze između ABO krvne grupe i trombotičke trombocitopenične purpore sugerira da je učestalost krvne grupe 0 u bolesnika s TTP-om s nedostatkom ADAMTS13 bila viša od očekivane učestalosti u populaciji (64). Potrebna su dodatna istraživanja kako bismo znali odgovor na pitanja postoji li povezanost krvne grupe s trombocitopenijom u dječjoj dobi, postoji li povezanost težine kliničke slike i broja trombocita s krvnom grupom te kakav je utjecaj krvne grupe na liječenje svih trombocitopenija u dječjoj dobi.

ROC analizom broja leukocita pri hospitalizaciji možemo uvidjeti da pacijenti koji su hospitalizirani s trombocitopenijom imaju većinom normalne razine leukocita, odnosno *cut off* vrijednost veća je od $7 \times 10^9/L$ (normalne vrijednosti leukocita $4 - 10 \times 10^9/L$). Taj se podatak podudara s podatkom iz istraživanja u kojem se objašnjava da broj trombocita pada tijekom i nakon infekcije. Djeca se češće javljaju nakon prolaska infekcije sa smanjenim brojem trombocita (64). U pancitopenijama broj je leukocita, trombocita kao i eritrocita smanjen. Jedan od najčešćih razloga pancitopenije, prema istraživanju iz Indije od Manzoora i suradnika, jest megaloblastična anemija u odrasloj dobi, zatim slijedi aplastična anemija, hipersplenizam te pancitopenija nakon infekcije. To može objasniti i zašto su kod nekih pacijenata u dječjoj dobi zabilježene niske vrijednosti leukocita uz trombocitopeniju (65).

6. ZAKLJUČAK

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

1. Trombocitopenija kod djece iznosi oko 1 % ukupnog bolničkog morbiditeta, a u jednakom je omjeru zastupljena kod muške i ženske djece.
2. Djeca s trombocitopenijom većinom nemaju složene popratne komorbiditete.
3. Postojeći komorbiditeti i dob utječu na potrebu uvođenja terapije kod djece s trombocitopenijom.
4. Perinatalni čimbenici, obiteljski hereditet u pravcu hematoloških i autoimunskih bolesti ne pokazuju utjecaj na pojavnost trombocitopenije u dječjoj dobi.
5. Najčešći je uzrok trombocitopenije u dječjoj dobi imunološki posredovana trombocitopenija koja je najčešće akutne naravi.
6. Djeca s umjerenom trombocitopenijom većinom pokazuju spontani oporavak i ne zahtijevaju uvođenje terapije.

7. SAŽETAK

CILJEVI: Ispitati učestalost trombocitopenije, ishod liječenja, postoji li utjecaj dobi, spola, postojećih komorbiditeta, perinatalnih čimbenika, obiteljske anamneze na razlike u pojavnosti trombocitopenije, ispitati etiološke uzroke trombocitopenije i povezanost kliničke slike, broja trombocita i terapijskog postupka kod djece s trombocitopenijom.

NACRT ISTRAŽIVANJA: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

ISPITANICI I POSTUPCI: U istraživanje su uključena djeca s dijagnosticiranom trombocitopenijom koja su bila hospitalizirana u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek. Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije: opća obilježja djece, perinatalni čimbenici rizika, laboratorijski parametri i klinička obilježja pacijenta.

REZULTATI: Trombocitopenija uzrokuje skoro 1 % hospitalizacije na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek. Podjednako su hospitalizirana muška i ženska djeca. Medijan dobi pri dijagnozi jest 4 godine kod djece s uvedenom terapijom i 10 godina kod djece koja su na promatranju. Adipozitet i postojeći komorbiditeti češći su kod djece kojima je uvedena terapija. Malo više od polovine hospitalizirane djece imalo je ITP kao uzrok trombocitopenije. Većina djece koja je primila terapiju imala je ITP. Petehije i febrilitet najčešće su prisutni u kliničkoj slici. Najčešće rabljena terapija bila je IVIG.

ZAKLJUČAK: Trombocitopenija jedan je od češćih uzroka hospitalizacije. Trombocitopenija podjednako zahvaća mušku i žensku djecu. Najčešći uzrok trombocitopenije u dječjoj je dobi ITP. Perinatalni čimbenici rizika, obiteljska hematološka anamneza i obiteljska anamneza autoimunih bolesti ne utječu na pojavnost trombocitopenije. Pojavnost petehija to je veća u kliničkoj slici što je broj trombocita manji.

Ključne riječi: trombocitopenija, imunološka trombocitopenija (ITP), intravenski imunoglobulini (IVIG).

8. SUMMARY

Thrombocytopenia in Childhood

OBJECTIVES: Examine the frequency of thrombocytopenia, the outcome of treatment, whether there is age, sex, existing comorbidities, perinatal risk factors, family history influence the distinction in the occurrence of thrombocytopenia; examine the etiologic causes of thrombocytopenia, and the correlation of the clinical presentation, the number of platelets and the treatment of children with thrombocytopenia.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study with historical data.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research includes children with diagnosed thrombocytopenia who were hospitalized from 1 January 2017 to 31 December 2021 at the Paediatrics, University Hospital Centre Osijek. The data of the examinees were collected from the medical documentation: the general features of children, perinatal risk factors, laboratory parameters, and clinical features of the patient.

RESULTS: Thrombocytopenia causes almost 1% of the hospitalization at the Paediatrics, University Hospital Centre Osijek. There is no significant difference in the hospitalization of male and female children. Median age at diagnosis is 4 in children who were on therapy and 10 in children under observation. Adiposity and existing comorbidities are more frequent in children who were on therapy. Just over half of hospitalized children had ITP as the cause of thrombocytopenia. Most of the children who were on therapy had ITP. Petechiae and fever are most commonly present in the clinical presentation. The most frequently used treatment was IVIG.

CONCLUSION: Thrombocytopenia is one of the common causes of hospitalization. Thrombocytopenia equally affects male and female children. The most common cause of thrombocytopenia in children is ITP. Perinatal risk factors, family haematological history, and family history of autoimmune diseases do not affect the occurrence of thrombocytopenia. The occurrence of petechiae is larger in clinical presentation with lower platelet count.

KEY WORDS: thrombocytopenia, immune thrombocytopenia (ITP), intravenous immunoglobulins (IVIG).

9. LITERATURA

1. Hrachovinová I. Diagnostic strategies in disorders of hemostasis. *Vnitr Lek.* 2018;64:537-544.
2. Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia. *Prim Care.* 2016;43(4):543-557.
3. Roweth HG, Parvin S, Machlus KR. Megakaryocyte modification of platelets in thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(5):410-415.
4. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):3-22.
5. Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol.* 2014;165(2):259-68.
6. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195-198.
7. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(3):269-78.
8. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev.* 2004;18:153–167.
9. Field TS, Castellanos M, Weksler BB, Benavente OR. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Stroke. *J Stroke.* 2022;912-931.
10. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, i sur. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr.* 2003;143:605–608.
11. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:757–772.
12. Payne SD, Resnik R, Moore TR, i sur. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:149–155
13. Díaz-González F, Ginsberg MH. Platelets. *Sci Rep.* 2013;245–54.
14. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. *Indian J Pediatr.* 2020;87(2):150-157.

15. Rodeghiero F, Stasi R, Gensheimer T, i sur. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386–2393.
16. Provan D, Stasi R, Newland A, i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186.
17. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(2):120–7.
18. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(1):3-14.
19. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal Alloimmune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1997;337(1):22–6.
20. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(3):387-95.
21. Parveen S, Mukhtar R, Shafee S, Mehmood R. Evans Syndrome and pregnancy: A case report with literature review. *J Pak Med Assoc*. 2019 Jul;69(7):1047-1048.
22. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668-74.
23. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):576-583.
24. Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017
25. Maheshwari A. Role of platelets in neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2020;89(5):1087–93.
26. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, i sur. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–75.
27. Noe DA, Graham SM, Luff R, Sohmer P. Platelet counts during rapid massive transfusion. *Transfusion*. 1982 Sep-Oct;22(5):392-5.
28. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2016;37(6):778–93.

29. Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, i sur. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;18(5):295–9.
30. Shishir Kumar Bhatnagar, Jagdish Chandra, Shashi Narayan, Sunita Sharma, Varinder Singh, Ashok Kumar Dutta. Pancytopenia in Children: Etiological Profile. *J Trop Pediatr*. 2005;51(4):236–239.
31. Kunishima S. Congenital thrombocytopenia. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(6):764-773.
32. Sasahara Y. Congenital thrombocytopenia. *Rinsho Ketsueki*. 2021;62(8):1319-1326.
33. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood*. 2016;127(10):1234–41.
34. George JN, Woolf SH, Raskob GE, i sur. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88:3–40
35. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, i sur. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
36. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA IMUNOSNIH TROMBOCITOPENIJA 2017 Dostupno na adresi: https://www.hkmb.hr/clanovi/tecajevi/2017/Trombociti%20-%20interdisciplinarni%20pristup/prezentacije/02_Tomicic%20Maja_Dijagnostika%20oantitrombocitnih%20antitijela%20-%20imunologija%20trombocita.pdf, Datum pristupa: 2.5.2022.
37. Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2022;196(6):1311-1328.
38. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S. Osnove statističke analize za medicinare: Medicinski fakultet; 1988.
39. Ferrer APS, Sucupira ACSL, Grisi SJFE. Causes of hospitalization among children ages zero to nine years old in the city of São Paulo, Brazil. *Clinics*. 2010;65(1):35–44.
40. Rodin U, Mujkić Klarić, Aida, Ivičević Uhernik, Ana, Štefančić V, Meštrović J, Gereš N. Hospitalizacije djece u Hrvatskoj u razdoblju 2003.-2012. godine. XI kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva. 2014;70.
41. Wilder JL, Parsons CR, Growdon AS, Toomey SL, Mansbach JM. Pediatric Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2020;146(6).
42. Tantawy AA, Elsherif NHK, Kenny MA, Aboufotouh KA, Hassan AE, Kabil ME. Silent bleeding in children and adolescents with immune thrombocytopenia: relation

- to laboratory parameters and health related quality of life. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):258–66
43. Hanafy E, Pakra MA. Immune Thrombocytopenia and Obesity: Predictive Relationship. *Ochsner J*. 2017;17(1):115–7.
 44. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(12):699–704.
 45. Khera S, Gupta R. Incidence of thrombocytopenia following phototherapy in hyperbilirubinemic neonates. *Med J Armed Forces India*. 2011;67(4):329–32.
 46. Zhang L, Yu J, Xian Y, Wen X, Guan X, Guo Y, i sur. Application of high-throughput sequencing for hereditary thrombocytopenia in southwestern China. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(8).
 47. Wei C-C, Lin C-L, Shen T-C, Tsai J-D. Atopic dermatitis and association of risk for primary immune thrombocytopenia and autoimmune diseases among children. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29).
 48. Mert D. Prevalence of Thrombocytosis, Thrombocytopenia, Lymphocytosis and Lymphocytopenia in Patients with Lower Respiratory Tract Infection and Patients with Urinary Tract Infection. *Acta Clin Croat*. 2020;59.
 49. Jansen AJG, Spaan T, Low HZ, Di Iorio D, van den Brand J, Tieke M, i sur. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Adv*. 2020;4(13):2967–78.
 50. Di Paola J, Porter CC. ETV6-related thrombocytopenia and leukemia predisposition. *Blood*. 2019;134(8):663–7.
 51. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu– tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/periodicnepublikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>. Datum pristupa: 24.05.2022.
 52. Brodie SA, Rodriguez-Aulet JP, Giri N, Dai J, Steinberg M, J. Waterfall J, i sur. 1q21.1 deletion and a rare functional polymorphism in siblings with thrombocytopenia-absent radius-like phenotypes. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;13:5(6)
 53. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology*. 2018;8(1):405–11.
 54. Justiz AA, Gupta N. ITP-Immune Thrombocytopenic. *National Library of Medicine StatPearls* 2022.

55. Tamminga RYJ, Berchtold W, Bruin MCA, Buchanan GR, Kuehne T. Less Chronic ITP after IVIG for Acute Childhood ITP? A Matched Pairs Analysis from Registry I of the Intercontinental ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2007;110(11):3917–7.
56. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, i sur.. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132(9):883–91.
57. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, i sur. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(4):411–6.
58. Song J-C, Liu S-Y, Zhu F, Wen A-Q, Ma L-H, Li W-Q, i sur. Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical care patients in China. *Mil Med Res*. 2020;7(1).
59. Saini. Clinical and Etiological Profile of Fever with Thrombocytopenia - A Tertiary Care Hospital Based Study. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(4).
60. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, i sur. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817.
61. Curovic Rotbain E, Lund Hansen D, Schaffalitzky de Muckadell O, Wibrand F, Meldgaard Lund A, Frederiksen H. Splenomegaly - Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017;12(11)
62. Okeke C, Iloka V. Influence of ABO Blood Group on Fibrinogen Levels and Platelet Count in Apparently Healthy Nigerian Subjects. *Int J Blood Res Disord*. 2020;7(2).
63. Sturgill MG, Nagabandi SR, Drachtman RA, Ettinger AG, Rubin J, Ettinger LJ. The Effect of ABO and Rh Blood Type on the Response to Intravenous Immune Globulin (IVIG) in Children with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(6):523–5.
64. Raadsen M, Du Toit J, Langerak T, van Bussel B, van Gorp E, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med*. 2021;10(4):877.
65. Manzoor F, Karandikar M, Nimbargi R. Pancytopenia: A clinico-hematological study. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2014;7(1):25.
66. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017

10. ŽIVOTOPIS

Marta Bolješić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

tel. 031/512 800

Datum i mjesto rođenja:

3. srpnja 1997., Osijek

Školska 21, 31327 Bilje

Tel. 095/812-2803

e-mail:

boljesic1997@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. – studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2012. – 2016. – Prirodoslovno matematička gimnazija, Osijek

2004. – 2012. – Osnovna škola Bilje, Bilje

ČLANSTVO I AKTIVNOST U UDRUGAMA:

2020. – 2022. – Potpredsjednica za unutarnje poslove i ovlaštena osoba za zastupanje udruge CroMSIC

2020. – 2022. – Voditeljica podružnice CroMSIC Osijek

2018. – 2020. – Tajnica podružnice CroMSIC Osijek

2016. – 2018. – asistent Tajnika podružnice CroMSIC Osijek

NAGRADE:

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2020./2021.

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2019./2020.

Zahvala Akademika Bojana Jelakovića, predsjednika Hrvatskog društva za hipertenziju, za rad na projektu „Lov na tihog ubojicu“

OSTALE AKTIVNOSTI:

travanj 2022. organizator Simpozija zdravstva Osijek

ožujak 2022. voditelj hrvatske delegacije na generalnoj skupštini Međunarodne federacije udruga studenata medicine (IFMSA) u Ohridu, Makedoniji

2021. – 2022. aktivno sudjelovanje na projektu *Lov na tihog ubojicu*, javnozdravstveni projekt Hrvatskog društva za hipertenziju i Hrvatske lige za hipertenziju

2021. – 2022. član Povjerenstva za praćenje i osiguranje kvalitete visokog obrazovanja na Medicinskom fakultetu Osijek

2017. – 2022. organizator jednomjesečnih studentskih razmjena u sklopu udruge CroMSIC za odlazne i dolazne studente

2021. volontiranje na COVID testiranju i punktu za cijepljenje u organizaciji Doma zdravlja Osječko-baranjske županije

Ožujak 2021. Voditelj radionice „Intro to suturing like a surgeon“ na Međunarodnom kongresu translacijske medicine u Osijeku – OSCON

svibanj 2021. organizator Natjecanja u kliničkim vještinama za studente Medicinskog fakulteta Osijek

2020. – 2021. predsjednica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Osijek

2020. – 2021. sudjelovanje na redovnim mjesečnim sastancima predstavnika, Prodekana i Dekana

2020. - 2021. aktivna sudjelovanja na Tjednu mozga u organizaciji udruge SENZOS

2019. – 2021. član Studentskog zbora Sveučilišta u Osijeku

2017. – 2021. organizator Humanitarnih koncerata studenata medicine u sklopu CroMSIC-a

listopad 2018. član organizacijskog tima Balkan SCOPH Weekenda u Zagrebu

2017. – 2020. član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Osijek

2017. – 2018. demonstrator na kolegiju Anatomija, Katedra za anatomiju i neuroznanost