

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Monika Vuletić

UČINAK PRIMJENE
KORTIKOSTEROIDA NA VRIJEDNOSTI
LEUKOCITA U BOLESNIKA S
DJEČJOM ASTMOM

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Monika Vuletić

**UČINAK PRIMJENE
KORTIKOSTEROIDA NA VRIJEDNOSTI
LEUKOCITA U BOLESNIKA S
DJEČJOM ASTMOM**

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren u Dječjoj bolnici Srebrnjak, Zagreb

Mentor rada: doc. dr. sc. Damir Erceg, dr. med.

Rad ima 30 listova, 4 tablice i 2 slike.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Damiru Ercegu, dr. med. na prihvaćanju mentorstva, na stručnoj pomoći i savjetima čija je pomoć bila nemjerljiva. Zahvaljujem za njegovu podršku i razumijevanje tijekom izrade diplomskog rada.

Dipl. ing. Marcelu Lipeju zahvaljujem na pripremi i statističkoj obradi podataka.

Najveću zaslugu i neizmjernu zahvalnost za sve što sam postigla pripisujem svojim roditeljima i suprugu koji su mi omogućili studiranje, podržavali me i vjerovali u mene do samog kraja.

Ovaj rad posvećujem svima onima koji su bili uz mene. Zahvaljujem na ljubavi, bezuvjetnoj podršci, potpori i neizmjernoj vjeri u moj uspjeh.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Dječja astma.....	1
1.2. Dijagnostika dječje astme	2
1.3. Liječenje astme u dječjoj dobi	3
1.4. Lijekovi za astmu u dječjoj dobi	4
1.4.1. Bronhodilatatori	5
1.4.2. Antagonisti leukotriena	7
1.4.3. Monoklonsko protu- IgE protutijelo	7
1.4.4. Kortikosteroidi u liječenju astme	7
1.5. Poremećaji broja leukocita.....	9
2. CILJEVI.....	10
3. ISPITANICI I METODA	11
3.1. Ustroj studije.....	11
3.2. Ispitanici	11
3.3. Metode.....	11
3.4. Statističke metode	12
3.5. Etička načela	12
4. REZULTATI.....	13
5. RASPRAVA	17
6. ZAKLJUČAK	19
7. SAŽETAK	20
8. SUMMARY	21
9. LITERATURA.....	22
10. ŽIVOTOPIS	24

Popis kratica

API – Indeks predikcije astme (engl. *Asthma Predictive Index*)

BHR – bronhalna hiperreaktivnost

CRP – C-reaktivni protein

FeNO – frakcije dušičnog oksida u izdahnutom zraku

FEV1 – forsirani izdisajni volumen protok u jednoj sekundi

GINA – Globalna inicijativa za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA)

ICON – Internacionalni konsenzus za pedijatrijsku astmu (engl. *International Consensus on Pediatric Asthma*)

IKS – inhalacijski kortikosteroidi

ISAAC – Međunarodno istraživanje astme i alergija dječje dobi (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

LABA beta agonisti dugog djelovanja (engl. *Long-acting beta agonists*)

LTRA – antagonisti leukotrijenskih receptora (engl. *Leukotriene receptor antagonist therapy*)

PEF – vršni izdisajni protok (engl. *Peak expiratory flow*)

ppb – djelovi na milijardu (engl. *part per billion*)

PRACTALL – prve međunarodne smjernice za dječju astmu (engl. *Practicing Allergology*)-

SABA – beta agonisti kratkog djelovanja (engl. *Short-acting beta agonists*)

Sat. O₂ – saturacija kisika

T – trombociti

TM – tjelesna masa

TV – tjelesna visina

1. UVOD

1.1. Dječja astma

Astma je najčešća neinfektivna bolest u dječjoj dobi. Očituje se bronhalnom hiperreaktivnošću, opstrukcijom dišnih puteva, kroničnom upalom u podlozi te ponavljajućim i varijabilnim simptomima. Oko 300 milijuna ljudi u svijetu obolijeva od astme, a pretpostavlja se da će se ta brojka povisiti za 100 milijuna od 2025. godine. Geografska varijacija prevalencije velika je. Broj oboljelih u razvijenim zemljama konstantno je u porastu, osobito od dječje astme, dok je mortalitet vezan uz astmu viši u nerazvijenim zemljama (1-5).

U podlozi je astme kronična upala čije značajke uključuju sudjelovanje brojnih upalnih i konstitutivnih stanica, kao i različitih upalnih posrednika. Upala uzrokuje preosjetljivost ili hiperreaktivnost dišnih putova na različite nespecifične podražaje (npr. različite iritanse, napor, hladnoću i sl.), a u nekih bolesnika dovodi do trajnih morfoloških promjena dišnih puteva, što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije. Klinički se očituje simptomima piskanja, pritiska u prsima, kašlja i zaduhe. Astma se u djece kao i u odraslih očituje različitim kliničkim slikama (fenotipovima). Akutne egzacerbacije (astmatični napadaji ili pogoršanja astme) mogu nastati naglo ili se razvijati postupno. Udruženi s varijabilnom opstrukcijom dišnih puteva, koja je obično reverzibilna. Napadaji mogu biti teški te rezultirati čak i smrtonosnim ishodom.

Jedan od glavnih okolišnih čimbenika je senzibilizacija na različite alergene. Drugi čimbenici koji doprinose većem riziku nastanka astme u djetinjstvu jesu respiratorne virusne infekcije, pretilost, spol, etnička pripadnost, polimorfizmi gena ADAM33 i izlaganje duhanskom dimu *in utero* i u prve 3 godine života (3).

Kada je prisutna blaga astma, simptomi su povremeni i uglavnom povezani s različitim onečišćenjima, izlaganjem alergenima, fizičkim naporom ili infekcijama gornjih dišnih puteva. Kod težih oblika astme, javljaju se česti napadaji zviždanja i dispneje, što je izraženije noću te kronična suženja dišnih puteva, što dovodi do kroničnog respiracijskog oštećenja (1, 3).

Kod akutnog pogoršanja astme, osobito kod dojenčadi i male djece, ponavljaju se epizode poput nedostatka zraka za vrijeme odmaranja, nezainteresiranost za hranu, govor u riječima, umjesto u rečenicama te agitiranost (1, 3).

1.2. Dijagnostika dječje astme

Dječja astma može se javiti već u dojenačkoj dobi, a postoje brojne razlike u odnosu na astmu u odrasloj dobi. Postavljanje dijagnoze i razlikovanje fenotipova kod djece teže je nego u odraslih (6, 7, 8). Klinička slika (fenotip) astme mijenja se s dobi djeteta. Te razlike predstavljaju veće poteškoće i izazove u procesu dijagnostike. Dijagnostika započinje obavljanjem kliničkog pregleda i uzimanjem anamneze. Pomoću laboratorijskih testova može se utvrditi postojanje različitih markera atopije poput povišenog ukupnog i specifičnog IgE-a u serumu, eozinofilija te znakovi eozinofilne aktivacije. Uobičajeni simptomi astme poput otežanog disanja, ekspiracijskog piskanja i kašlja obično se javljaju kod mnogih respiratornih teškoća koje nastaju uslijed infekcija u djetinjstvu.

Kliničku sumnju na astmu provjeravamo pulmološkom i alergološkom obradom (3, 8). Spirometrija se preporučuje kao jedan od ključnih testova u pulmološkoj obradi. S obzirom na činjenicu da djeca mlađa od 5 godina nisu sposobna pravilno izvesti test, preporuka je mjerenje vršnog protoka zraka u izdisaju (PEF). U slučaju da su spirometrija i PEF uredni, obavlja se nespecifični bronhoproprovokacijski test metakolinom. U okviru alergološke obrade radi se alergološko testiranje na standardne inhalacijske alergene kožnim ubodnim ili *prick* testom, dok je kod dojenčadi preporučan test na najbitnije nutritivne alergene, a pozitivan nalaz indicira izbjegavanje pozitivnog alergena.

Pomoću mjerenja frakcije dušičnog oksida u izdahnutom zraku (FeNO), kod osoba oboljelih od astme javlja se povećana koncentracija dušičnog oksida, koji je dobar pokazatelj eozinofilne upale u bronhu. Referentne vrijednosti koje se koriste su 15 – 30 ppb (*part per billion*), a u astmi te vrijednosti obične budu više, pa mogu iznositi >100 ppb-a. Analiza FeNO-a pokazala se kao dobar prediktor kontrole astme i upale dišnih puteva (3, 6, 7, 8).

Epizode piskanja i kašlja česti su, nespecifični simptomi u djece mlađe od 5 godina pa se na temelju njih ne može postaviti dijagnoza astme. Ponavljane epizoda piskanja (posebno ako su češće od jednom na mjesec), piskutavo disanje i kašalj u naporu, noćni kašalj posebno nevezan uz respiratorne infekcije te sezonske varijacije simptomi su koji pobuđuju sumnju na astmu u djece te dobne skupine.

Indeks predikcije astme (engl. *Asthma Predictive Index*), ili API temelji se na predikciji rizika od astme u djece mlađe od 3 godine s recidivirajućim epizodama piskanja. Ako je pridružen jedan od glavnih čimbenika rizika, atopijska bolest roditelja ili atopijski dermatitis u djeteta ili barem dva sporedna čimbenika (eozinofilija, alergijski rinitis, piskanje nevezano uz prehladu), može se sa značajnom sigurnošću postaviti dijagnoza astme (6).

1.3. Liječenje astme u dječjoj dobi

U liječenju dječje astme primjenjujemo različite međunarodne smjernice poput Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA), PRACTALL-ove smjernice (engl. *Practicing Allergology*) te smjernice Internacionalnog konsenzusa za pedijatrijsku astmu (engl. *International Consensus on Pediatric Asthma*, ICON) (1, 6, 9, 10). Sukladno navedenim smjernicama primjenjuje se cjeloviti pristup liječenju koji uključuje sve bitne čimbenike: prepoznavanje i izbjegavanje okidača, edukaciju djece i roditelja te medikamentozno liječenje. Glavni cilj liječenja postizanje je potpune kontrole astme. Izuzev dugoročnog liječenja koje se još naziva i profilaksa, važno mjesto zauzima liječenje pogoršanja astme (egzacerbacije) ili astmatskog napadaja. Egzacerbacija je akutna ili subakutna epizoda pogoršanja astme povezana s opstrukcijom dišnih puteva koja je najčešće reverzibilna, tj. prolazi na primjenu lijekova ili spontano. Varira po težini od blagog do po život opasnog ili fatalnog stupnja. Procjena težine egzacerbacije temelji se na kliničkim simptomima i objektivnim parametrima (zaduha, frekvencija disanja, saturacije O₂ itd.). Prepoznavanje i razvrstavanje težine pogoršanja važno je zbog izbora odgovarajućeg liječenja, a ono se prilagođava ovisno o dobi bolesnika, dostupnim pomagalima, raspoloživom vremenu itd. (6). Prva terapijska opcija u liječenju egzacerbacije u ambulanti primarne zdravstvene zaštite, ovisno o dobi djeteta i procijenjenom stupnju težine, jest inhalacija salbutamola u dozi od 2 do 10 potisaka (200 – 1000 µg), primijenjenog preko zračne

komorice. Doza se može ponoviti svakih 20 min u prvom satu liječenja, uz praćenje učinka. Ako na primijenjenu terapiju ne uslijedi značajno poboljšanje, potrebno je bolesnika hospitalizirati. Salbutamol se može primijeniti inhalatorom ili raspršivačem, posebno za liječenje težih egzacerbacija, uz istodobnu primjenu kisika. Katkad se kao dodatak salbutamolu može primijeniti ipratropij, ali on nije zamjena za salbutamol jer ima slabiji bronhodilatacijski učinak. Primjena sistemskog KS-a (*per os* ili *parenteralno*) opravdana je i učinkovita u liječenju egzacerbacije astme u djece, u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan, ne više od 20 mg/dan u djece mlađe od 2 godine, a u starije djece ne više od 60 mg/dan, ukupno ne duže od 10 dana (6). Ne preporučuje se započinjanje i uzimanje sistemskog KS-a bez liječničkog nadzora. Visoke doze inhalacijskog KS-a također mogu biti djelotvorne u liječenju blažih egzacerbacija astme u djece (11, 12).

1.4. Lijekovi za astmu u dječjoj dobi

Lijekove koje koristimo u liječenju astme kod djece, kao i kod odraslih dijelimo u dvije skupine: osnovni protuupalni lijekovi, tzv. kontroleri te simptomatski lijekovi koji se koriste u slučaju pogoršanja ili egzacerbacija astme (1, 9, 10). Osnovni protuupalni lijekovi koji se danas koriste u liječenju astme jesu inhalacijski kortikosteroidi (IKS), antagonisti leukotrienskih receptora (LTRA) i beta-2-agonisti dugog djelovanja. Kromoni i ksantini danas su uglavnom opsoletni zbog slabije djelotvornosti (slab protuupalni učinak) i više nuspojava. Posljednjih desetak godina kao protuupalni lijek u astmi počeo se u djece primjenjivati omalizumab (anti-IgE-monoklonsko protutijelo). Astma u djece prema težini klasificira se u stupnjeve od 0 do 5. Niži su stupnjevi pokazatelji blažeg stupnja trajne astme. U nulti, najnižem stupnju, razvrstavaju se bolesnici koji imaju povremenu astmu te stoga ne trebaju trajnu terapiju za kontrolu astme (slika 1). U prvom stupnju bolesnicima se preporučuje jedan od lijekova iz osnovne skupine lijekova IKS ili LTRA. Ako nije postignuta zadovoljavajuća kontrola astme, terapija se pojačava povišenjem doze IKS-a ili kombiniranjem IKS-a s LABA-om, odnosno s LTRA-om. Ako se ni tom terapijskom intervencijom nije postigla zadovoljavajuća kontrola astme, preporučuje se u 3 – 4. stupnju daljnje povišenje doze IKS-a ili kombiniranje povišenih doza IKS-a s LABA-om, odnosno LTRA-om. Bolesnicima s vrlo teškom kliničkom slikom ostaje kao opcija na petom stupnju primjena oralnih kortikosteroida. U liječenju astme u djece koja imaju težu kliničku sliku (težu od 3. stupnja) može se u

specifičnim indikacijama preporučiti liječenje omalizumabom (anti-IgE-monoklonsko protutijelo). U svakom stupnju težine bolesti kao prva terapijska opcija za liječenje astme preporučuje se beta-2-agonist kratkog djelovanja (salbutamol). Ostale mjere liječenja poput kontrole okoliša, provođenje edukacije, te provjeru adherencije potrebno je provoditi u svim stupnjevima, osobito kada se terapija povisuje na viši stupanj. Kod bolesnika s lošom kontrolom astme potrebno je provjeriti postoje li pridružene bolesti kao što su alergijski rinitis ili gastroezofagealni refluks. Nakon određenog perioda liječenja u slučaju dobre kontrole astme može se preporučiti terapija nižeg stupnja, kako bi se smanjilo opterećenje lijekovima, a tako i rizik od nuspojava.



Slika 1. Stupnjeviti pristup liječenju astme

1.4.1. Bronhodilatatori

Simptomatski lijekovi u liječenju astme nazivaju se i bronhodilatatorima. Dijelimo ih u nekoliko skupina: simpatomimetici ili agonisti adrenergičkih receptora, gdje posebno navodimo beta selektivni lijekovi s važnom ulogom u liječenju astme, zatim antimuskarinske lijekove i metilksantine (11).

1.4.1.1. Simpatomimetici

Agonisti adrenergičkih receptora imaju ima sljedeće farmakološke učinke važne u liječenju astme: opuštaju glatke mišiće u dišnim putevima, inhibiraju oslobađanje medijatora bronhoopstrukcije iz mastocita, sprječavaju propusnost sitnih krvnih žila i povećavaju mukocilijarni transport (11).

Učinak opuštanja glatkih mišića najbolje je opisani učinak agonista adrenergičkih receptora. Simpatomimetski lijekovi koji se često koriste u liječenju astme uključuju adrenalin, salbutamol te ostale selektivne beta 2-lijekove poput salmeterola i formoterola. Navedeni lijekovi u interakciji s inhalacijskim kortikosteroidima poboljšavaju kontrolu astme, pa ih se naziva i kontrolerima. Budući da nemaju protuupalno djelovanje, ne preporučuju se kao monoterapija. Salbutamol se koristi pomoću inhalatora, ima važnu ulogu u liječenju akutnih pogoršanja astme (11).

1.4.1.2. Metilksantini

Najvažniji predstavnik te skupine je teofilin, odnosno njegov pripravak za terapijsku primjenu aminofilin. Bronhodilatacija je najvažniji terapijski učinak skupine metilksantina u liječenju astme. Izuzev učinka na glatke mišiće, navodimo i inhibiciju antigenom uzrokovanog histamina iz plućnog tkiva (11).

1.4.1.3. Antikolinergici

Predstavljaju bronhospazmolitike drugog izbora. Predstavnik je ipratropij kratkodjelujući antikolinergik, slabijeg djelovanja od salbutamola, ali primijenjen s njim ima aditivni učinak. Kemijski je sličan atropinu, ima antisekretorni učinak, blokira sekreciju sluzi posredovanu djelovanjem vagusa. Uz navedeno treba istaknuti da nema znatnije sistemske resorpcije (3, 11). Antimuskarinski lijekovi učinkoviti su bronhodilatatori. Inhibicijom povećanja sekrecije sluzi uzrokovane stimulacijom vagusa, su korisni kao alternativno liječenje u bolesnika koji ne podnose β_2 -agoniste.

1.4.2. Antagonisti leukotriena

Djelovanjem enzima na arahidonsku kiselinu nastaju leukotrieni. Sintetiziraju ih mnoge upalne stanice u dišnim putevima, uključujući mastocite, eozinofile, makrofage i bazofile. Lekotrien B₄ privlači neutrofile, a leukotrieni C₄ i D₄ imaju više učinaka koji se pojavljuju u astmi, uključujući povećanu bronhalnu reaktivnost, sluznični edem, hipersekreciju sluzi i bronhokonstrikciju. Istraživanja su pokazala da pluća senzitivirane osobe u kontaktu s antigenom stvaraju leukotriene, dok inhalacija leukotriena uzrokuje ne samo bronhokonstrikciju, već i povećava bronhalnu reaktivnost prema histaminu. U antagoniziranju učinka leukotriena imamo dva pristupa: inhibicija 5-lipoksigenaze s posljedičnim sprječavanjem sinteze leukotriena i inhibicija vezivanja LTD₄ za receptore u ciljnim tkivima, s posljedičnom prevencijom njegova djelovanja. Oba su pristupa djelotvorna, te se tako najprije pojavio inhibitor 5-lipoksigenaze zileuton, zatim antagonisti LTD₄ receptora montelukast i zafirlukast. Dokazano poboljšavaju kontrolu astme i smanjuju učestalost egzacerbacije astme. Podjednako su djelotvorni u prevenciji pogoršanja astme, dok su im učinci na simptome, promjer dišnih puteva i upalu manje izraženi u odnosu na inhalacijske kortikosteroide (10).

1.4.3. Monoklonsko protu- IgE protutijelo

Monoklonsko protu-IgE protutijelo djeluje tako što inhibira vezivanje IgE-a za mastocite, a ne aktivira IgE već vezane za te stanice, što na kraju ne dovodi do degranulacije mastocita. Omalizumab djeluje tako što smanjuje učestalost, ali i egzacerbacije astme, čak i ako postoji smanjena potreba za kortikosteroidima. Kod bolesnika s kroničnom i teškom astmom, koja je nedovoljno kontrolirana, koristi se omalizumabom, humanizirani monoklonski protu-IgE protutijelo. On djeluje tako što smanjuje limfocitno-eozinofilnu bronhalnu upalu, a djelotvoran je i u smanjenju učestalosti i težine egzacerbacije (10).

1.4.4. Kortikosteroidi u liječenju astme

Pomoću inhibicije sinteze eikosanoida, kao i smanjenjem oslobođenih medijatora, kortikosteroidi utječu na alergijske reakcije, čime su korisni i važni u liječenju različitih

bolesti, pa tako i astme. Kortikosteroidi su trenutno najučinkovitiji protuupalni lijekovi, a njihova primjena služi dobroj kontroli bolesti tako što sprječava smanjenje plućne funkcije, što se obično javlja kod nepravodobno liječenih bolesnika. Zahvaljujući različitim učincima kortikosteroida na staničnom nivou, s imunosupresivnim učincima na upalne procese, kortikosteroidi pokazuju djelotvoran učinak (11).

Uvođenjem inhalacijskih kortikosteroida poput budesonida, beklometazona, flutikazona, ciklesonida i mometazona omogućena je isporuku kortikosteroida u dišne putove uz što manju sistemnu apsorpciju i znatnim smanjenjem nuspojava (11).

Kod većine bolesnika, poboljšanje simptoma javlja se u prva dva tjedna, dok se maksimalno poboljšanje javlja za 4 do 8 tjedana. Plućne funkcije poboljšavaju se nakon 1 do 2 tjedna primjene terapije, dok se optimalna razina dostiže najčešće nakon 4 tjedna, a javlja se dodatno poboljšanje nakon 6 do 8 tjedana. Da bi došlo do poboljšanja bronhalne hiperreaktivnosti, potrebno je 2 do 3 tjedna, dok se maksimum postiže u razdoblju od 1 do 3 mjeseca. Međutim, nekada je potrebno više od godine dana da bi došlo do poboljšanja (12).

Većina poboljšanja javi se tijekom primjene niskih do umjerenih doza, iako postoji visoki varijabilitet odgovora. U oko 10 – 20 % bolesnika ne dolazi do poboljšanja plućne funkcije ili bronhalne hiperreaktivnosti. FeNO sniženje javlja se obično unutar tjedan dana, a ako dođe do prestanka terapije, vrijednosti se vraćaju na početne u roku od 1 do 2 tjedna (13).

1.4.4.1. Nuspojave kortikosteroida

Nuspojave kortikosteroida mogu se podijeliti na sistemske i lokalne. Nakon što se primjene inhalacijski kortikosteroidi, obično se javljaju lokalne nuspojave na području usta, grkljana i ždrijela, poput orofaringealne kandidijaze. Javlja se i promuklost u nekim slučajevima, što je uglavnom posljedica direktno lokalnog djelovanja inhalacijskih kortikosteroida na glasnice. Sistemske nuspojave kortikosteroida obično se javljaju zbog njihove apsorpcije iz sistemske cirkulacije. Jedan od oblika sistemske nuspojave je zastoj rasta kod djeteta. Ovdje je, međutim, važno spomenuti da se zastoj rasta može javiti i kao posljedica same astme, ali i kao posljedica povremene upotrebe oralnih kortikosteroida (3, 11). Pojavom inhalacijskih kortikosteroida u terapiji astme, štetni učinci kortikosteroidne terapije svedeni su na najmanju moguću mjeru uz održan osnovni učinak.

Osim navedenih, mogu se javiti i slabo cijeljenje rana, krvarenje u želucu, gubitak kalcija iz kosti, povišenje šećera u krvi, prerano nastajanje zamućenja leće, dobivanje na tjelesnoj težini, osjećaj gladi i psihički poremećaji (11, 14). Od ostalih općih nuspojava kortikosteroida kao reakcije preosjetljivosti javljaju se slabost, mučnina, tromboembolija, anafilaksija te leukocitoza (15).

U umjerenim i teškim slučajevima pogoršanja astme nije dovoljna primjena inhalacijskih kortikosteroida, nego se koristi sistemska primjena kortikosteroida, i to intravenska primjena kortikosteroida, a najčešće se primjenjuju pripravci metilprednizolona.

1.5. Poremećaji broja leukocita

Osnovna podjela poremećaja leukocita je prema broju leukocita i morfološkim abnormalnostima (16, 17). Referentne vrijednosti broja leukocita nalaze se u tablici 1. Leukocitoza je naziv za povećanje broja leukocita iznad referentnih vrijednosti, dok je leukopenija naziv za smanjenje broja leukocita ispod referentnih vrijednosti.

Tablica 1. Referente vrijednosti broja leukocita prema dobi

	Spol	Dob	Interval
Broj leukocita (L) ($X \cdot 10^9/L$)	Muški, ženski	1 – 14 dana	6,2 – 17,8
	Muški, ženski	15 dana – 1 mjesec	6,9 – 19,6
	Muški, ženski	2 mjeseca – 2 godine	6,0 – 16,0
	Muški, ženski	3 – 7 godina	5,0 – 13,0
	Muški, ženski	8 – 19 godina	4,4 – 11,6

Referentne su vrijednosti kod manje djece i novorođenčadi pomaknute su na više vrijednosti. Povišenje broja leukocita može biti uzrokovano povišenim brojem neutrofila, limfocita, monocita, eozinofilnih granulocita, bazofilnih granulocita ili nezrelih stanica. Također može biti uzrokovana kombinacijom istih. Glavni uzroci leukocitoze su akutne infekcije, alergijske reakcije, maligne bolesti te hipersenzitivne reakcije na neke lijekove, hormone i toksine (17, 18).

2. CILJEVI

1. Istražiti učinak sistemske primjene kortikosteroida na vrijednosti leukocita u bolesnika s dječjom astmom.
2. Utvrditi povezanost mogućih drugih varijabli (spola, težine, visine, saturacije kisika i doze kortikosteroida) s učinkom sistemske primjene kortikosteroida na vrijednosti leukocita.

3. ISPITANICI I METODA

3.1. Ustroj studije

Provedeno istraživanje predstavlja retrospektivnu kohortnu studiju. Mjerene su varijable tjelesna masa, tjelesna visina, saturacija kisika te vrijednosti leukocita. Uspoređivane su vrijednosti mjerenih varijabli prije i poslije primjene sistemskih kortikosteroida, tako da su ispitanici sami sebi kontrola (vezani uzorci).

3.2 Ispitanici

U svrhu istraživanja pretražena je baza podataka Dječje bolnice Srebrnjak s ciljem izdvajanja bolesnika s akutnim pogoršanjem dječje astme, koji su boravili na bolničkom liječenju i u terapiji primali sistemske kortikosteroide. U 2018. godini hospitalizirano je 107 ispitanika s pogoršanjima dječje astme. Kod 12 bolesnika nismo imali najmanje dvije kontrolne točke mjerenja te nisu zadovoljeni kriteriji za usporedbu. U 15 pacijenata imali smo terapiju kortikosteroidima prije zabilježenih početnih vrijednosti broja leukocita te ih zbog navedenog razloga nismo uključili u istraživanje. U 46 pacijenata u anamnezi smo uočili povišenu tjelesnu temperaturu ili povišene upalne parametre (CRP), te su navedeni ispitanici također izostavljeni iz ispitivanja.

3.3. Metode

Tjelesna masa i tjelesna visina mjereni su pomoću mjernog uređaja SECA (Njemačka). Vrijednosti saturacije kisika mjerene su prilikom primjena, za vrijeme i tijekom boravka na odjelu pulsni oksimetrom Model 2500, Nonin Medical, Inc (SAD). Vrijednosti leukocita mjerene su hematološkim brojačem Sysmex XT 1800i (Japan) iz venskog uzorka krvi, uzetog sukladno standardnom bolničkom postupku.

3.4. Statističke metode

U ovom radu korištene su kategorijske i kontinuirane varijable. Korišteni deskriptivni podatci za kategorijske varijable su apsolute i relativne frekvencije, dok su za kontinuirane korištene aritmetička sredina i standardna devijacija u slučaju normalne distribucije podataka tj. medijan i interkvartilni raspon u slučaju da distribucija odstupa od normalne. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno raspodijeljenih kontinuiranih varijabli između dviju zavisnih skupina testirane su t-testom za zavisne uzorke, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Wilcoxonovim testom. Korelacija među numeričkim varijablama utvrđena je pomoću Spearmanovog testa rang korelacije. Statistička analiza provedena je uz pomoć statističkog programa SPSS verzija 22 (StatSoft, Tulsa, SAD). Rezultati su se smatrali statistički značajnima ako je p vrijednost bila manja od 0,05.

3.5. Etička načela

Etičko povjerenstvo Dječje bolnice Srebrnjak izdalo je 24. 11. 2017. suglasnost studentici Moniki Sorić Vuletić za korištenje podataka iz Bolničkog informacijskog sustava za istraživanja vezano uz izradu diplomskog rada pod naslovom „Učinak primjene kortikosteroida na vrijednosti leukocita u bolesnika s dječjom astmom“. Mentor izrade diplomskog rada je doc. dr. sc. Damir Erceg. Navedeno istraživanje provedeno je u skladu s etičkim načelima.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 34 ispitanika od čega je 26 muškog (76,47 %) i 8 ženskog spola (23,53 %) U tablici 1. prikazani su osnovni deskriptivni podatci za korištene varijable. Najmlađi ispitanik imao je 3 godine, najstariji 14 godina, dok je prosječna dob ispitanika iznosila 6,9 godina. Prosječan broj dana liječenja iznosio je 4,6 dana. Prije provođenja daljnjih analiza testirana je normalnost distribucije korištenih varijabli Kolmogorov-Smirnovljevim testom, a rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Normalnost distribucije korištenih varijabli, Kolmogorov-Smirnovljev test

	K-S	df	P
Broj dana u stacionaru	0,196	34	0,002
Dob	0,144	34	0,070
Spol	0,472	34	0,000
Visina (m)	0,228	34	0,000
Težina (kg)	0,158	34	0,032
Saturacija prijem	0,125	34	0,194
Saturacija otpust	0,251	34	0,000
Leukociti prijem (*10 ⁹ /L)	0,435	34	0,000
Leukociti otpust (*10 ⁹ /L)	0,464	34	0,000

Na temelju Kolmogorov-Smirnovljevog testa uočena je raspodjela drugačija od normalne za sve varijable. U skladu s tim, navedene varijable testirane su uz pomoć neparametrijskog statističkog testa (Wilcoxonov test).

Većina uključenih ispitanika imala je umjereno pogoršanje astme, u prilog čemu govori i prosječna vrijednost saturacije kisika mjerena na prijemu (93,79 %). Bolesnici s akutnim pogoršanjem astme dobili su u terapiji sistemski kortikosteroid metilprednizolon

Rezultati

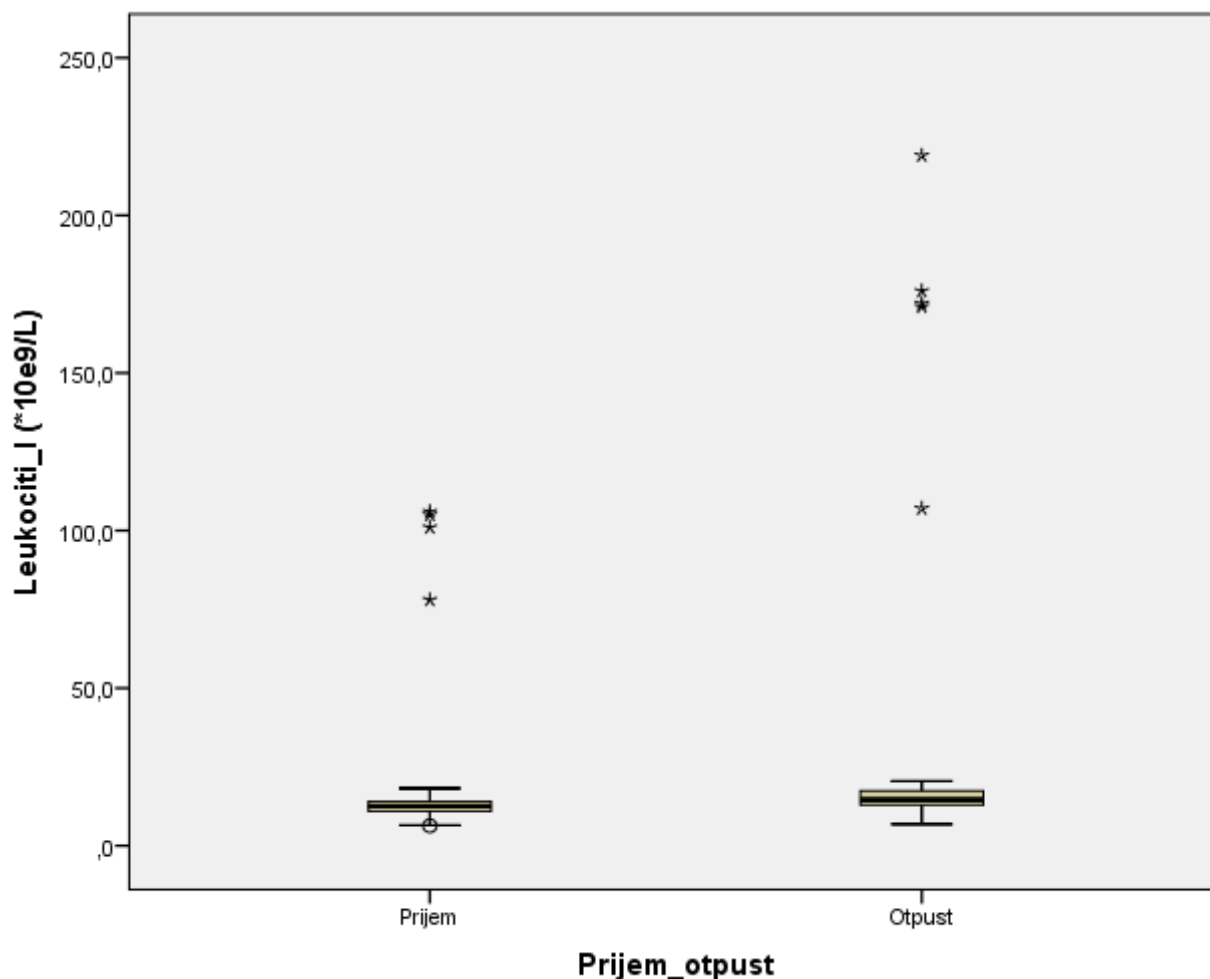
(primijenjen intravenski u dozi 1 – 2 mg/kg tjelesne mase). Na kraju liječenja prosječna saturacija kisika je porasla na 97,51 %, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). U tablici 3. naveden je prikaz deskriptivnih podataka (aritmetička sredina, standardna devijacija, medijan, interkvartilni raspon) za varijable tjelesne visine, tjelesne mase, saturacije kisika pri prijemu, saturacije kisika pri otpustu, vrijednosti leukocita pri prijemu te vrijednosti leukocita pri otpustu. Promatrani parametri tjelesne mase i visine nisu se mijenjali (prije i nakon terapije kortikosteroidima) s obzirom na kratkoću promatranog razdoblja (4,6 dana).

Tablica 3. Prikaz deskriptivnih podataka za korištene varijable

Spol	Aritmetička sredina (AS)			Standardna devijacija (SD)			Medijan (M)			Interkvartilni raspon (IKR)		
	M	Ž	U	M	Ž	U	M	Ž	U	M	ŽR	U
TV (cm)	119,5	127,8	124,54	13,00	18,92	22,00	124,50	124,50	124,50	5,65	19,50	33,75
TM (kg)	26,71	34,80	28,63	33,24	20,09	15,03	21,75	25,60	24,95	18,43	14,45	18,53
Sat. O ₂ (%) prijem	93,84	93,6	93,79	2,17	2,56	2,23	94,00	93,00	94,00	4,00	2,00	2,75
Sat. O ₂ (%) otput	97,50	97,13	97,41	0,81	0,83	0,82	97,00	97,00	97,00	1,00	1,25	1,00
L (*10 ⁹ /L) prijem	11,63	11,70	11,65	3,01	2,54	2,87	11,80	12,45	12,15	11,80	2,98	3,23
L (*10 ⁹ /L) otput	14,34	14,40	14,36	3,74	2,84	3,51	14,35	14,65	14,15	14,35	2,65	4,40
Broj ispitanika	26	8	34	26	8	34	26	8	34	26	8	34

Na slici 2. vidimo porast vrijednosti leukocita pri otpustu s bolničkog liječenja (aritmetička sredina 14,36 (SD 3,51)) u odnosu na vrijednosti pri prijemu na bolničko liječenje (aritmetička sredina 11,65 (SD 2,81)), što predstavlja statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). U tablici 2. nalazi se deskriptivna statistika (aritmetička sredina, standardna devijacija, medijan, interkvartilni raspon) mjerenih varijabli (saturacija kisika pri prijemu i otpustu, kao i vrijednosti leukocita pri prijemu i otpustu) u ovom istraživanju.

Rezultati



Slika 2. Vrijednosti leukocita prije primjene sistemskih kortikosteroida (prijem) i vrijednosti leukocita nakon primjene sistemskih kortikosteroida (otpust)

U tablici 4. prikazane su korelacije između mjerenih varijabli (dob, broj dana u bolnici, tjelesna, masa, tjelesna visina, saturacija kisika pri prijemu, saturacija kisika pri otpustu, broj leukocita u krvi pri prijemu, broj leukocita u krvi pri otpustu). Postoji statistički značajna pozitivna korelacija dobi s tjelesnom visinom ($r = 0,787$; $p < 0,01$) i dobi s tjelesnom masom ($r = 0,810$; $P < 0,01$). Također, nalazimo pozitivnu korelaciju tjelesne mase s tjelesnom visinom ($r = 0,716$; $P < 0,01$). Nadalje, uočili smo i korelaciju između vrijednosti leukocita prije terapije sistemskim kortikosteroidima i vrijednosti leukocita nakon terapije sistemskim kortikosteroidima ($r = 0,411$; $p < 0,05$).

Rezultati

Tablica 4. Korelacije mjerenih varijabli (dob, broj dana u bolnici, tjelesna, masa, tjelesna visina, saturacija kisika pri prijemu, saturacija kisika pri otpustu, broj leukocita u krvi pri prijemu, broj leukocita u krvi pri otpustu)

	Dob	Broj dana u bolnici	T,M, (kg)	T,V, (cm)	sat, O ₂ (%) prijem	sat, O ₂ (%) otpust	L (broj) prijem	L (broj) otpust
Dob	r = 1,0	r = 0,076	r = 0,810**	r = 0,787**	r = -0,103	r = -0,128	r = 0,073	r = 0,211
Broj dana u bolnici	p = 0,669	r = 1,0	r = 0,115	r = 0,197	r = 0,355	r = -0,070	r = -0,023	r = 0,003
TM (kg)	p < 0,01	p = 0,519	r = 1,0	r = 0,716**	r = 0,029	r = -0,317	r = 0,145	r = 0,215
TV (cm)	p < 0,01	p = 0,264	P < 0,01	r = 1,0	r = 0,206	r = -0,112	r = -0,036	r = 0,121
Sat. O ₂ (%) prijem	p = 0,561	p = 0,053	p = 0,872	p = 0,242	r = 1,0	r = -0,052	r = -0,052	r = -0,193
Sat. O ₂ (%) otpust	p = 0,470	p = 0,693	p = 0,068	p = 0,530	p = 0,772	r = 1,0	r = 0,089	r = -0,040
L (broj) prijem	p = 0,683	p = 0,895	p = 0,413	p = 0,840	p = 0,863	p = 0,615	r = 1,0	r = 0,411*
L (broj) otpust	p = 0,230	p = 0,988	p = 0,222	p = 0,496	p = 0,273	p = 0,823	p < 0,05	r = 1,0

U desnom gornjem kutu tablice prikazani su Spearmanovi koeficijenti korelacije ($r = r_0$), a u lijevom donjem kutu prikazane su p vrijednosti; *statistički značajna korelacija na razini $p < 0,05$; ** statistički značajna korelacija na razini $p < 0,01$).

5. RASPRAVA

Povišene vrijednosti broja leukocita nalazimo u različitim patofiziološkim stanjima, među kojima izdvajamo infekcije, maligne bolesti, primjenu lijekova među kojima izdvajamo kortikosteroide. U ovom istraživanju pretražili smo Bolnički informacijski sustav Dječje bolnice Srebrnjak u 2018. te smo izdvojili 107 bolesnika s akutnim pogoršanjem astme koji su zadovoljili uključne kriterije (akutno pogoršanje astme, primjena sistemskih kortikosteroida u terapiji). Zatim smo isključili 12 bolesnika koji nisu imali dvije kontrolne točke mjerenja te 15 bolesnika koji su već dobili sistemski kortikosteroid prije prijema na bolničko liječenje. Nadalje, iz ispitivanja smo isključili 46 bolesnika koji su imali znakove akutne infekcije (povišena tjelesna temperatura ili povišeni upalni markeri – CRP), kako bismo izbjegli moguću pristranost u navedenom ispitivanju. Prema literaturnim podacima, najčešći uzrok povišenja broja leukocita su infekcije, što je sukladno našim podacima jer je od 107 pacijenata koji su zadovoljavali uključne kriterije 46 isključeno zbog infekta koji su imali i koji je često okidač pogoršanja astme (1, 17). Tako je od početnih 107 ispitanika, uključne kriterije zadovoljilo 34 ispitanika. Udio ispitanika muškog spola je 26 (76,47 %), dok je u ispitivanju bilo 8 ispitanika ženskog spola (23,53 %). Navedeni podatci su u skladu s literaturnim podacima u većoj prevalenciji astme u dječjoj dobi u pripadnika muškog spola, kao i većem broju pogoršanja astme kod pripadnika muškog spola. Prosječna dob ispitanika koji su sudjelovali u studiji bila je 6,9 godina, dok je prosječna dob muških ispitanika iznosila 7,7 godina. Prosječna visina ispitanika iznosila je 121,4 cm, dok je prosječna tjelesna masa iznosila 28,6 kg. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između dobi ispitanika i tjelesne visine ($r = 0,787$; $p < 0,01$) i dobi ispitanika i tjelesne mase, ($r = 0,810$; $p < 0,01$). Također, nalazimo pozitivnu korelaciju tjelesne mase s tjelesnom visinom ($r = 0,716$; $P < 0,01$). Sve navedene korelacije očekivane su s obzirom na rast i razvoj ispitanika. Nadalje uočili smo i korelaciju između vrijednosti leukocita prije terapije sistemskim kortikosteroidima i vrijednosti leukocita nakon terapije sistemskim kortikosteroidima ($r = 0,411$; $p < 0,05$), što je također očekivano jer među navedenim grupama postoji statistički značajna razlika koja je posljedica učinka sistemskih kortikosteroida na vrijednosti leukocita u perifernoj krvi. Ratto i grupa autora dokazali su kako različite doze sistemskih kortikosteroida, primijenjenih na različite načine primjene (oralno i intravenski) u odraslih ne

utječu na poboljšanje spirometrijskih parametara poput FEV1, niti skraćuju razdoblje hospitalizacije (19). Slične rezultate dobili su Becker i suradnici kod djece (20). U njihovom istraživanju nije bilo razlike u oralnoj primjeni prednizolona u odnosu na intravensku primjenu metilprednizolona, koji se sukladno smjernicama često koristi u liječenju akutnog pogoršanja astme kod djece (20, 21).

6. ZAKLJUČAK

1. Sistemska primjena kortikosteroida u liječenju akutnog pogoršanja u bolesnika s dječjom astmom statistički značajno podiže vrijednosti leukocita.
2. Vrijednosti saturacije kisika u bolesnika s dječjom astmom na kraju liječenja sistemskim kortikosteroidima statistički su značajno više u odnosu na vrijednosti saturacije kisika prije početka liječenja sistemskim kortikosteroidima.
3. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između varijabli dobi i tjelesne visine te dobi i tjelesne mase, što je očekivano s obzirom na rast i razvoj ispitanika.
4. Utvrđena je pozitivna korelacija između varijabli vrijednosti leukocita na prijemu, prije sistemske primjene kortikosteroida i vrijednosti leukocita pri otpustu, nakon sistemske primjene kortikosteroida, što je očekivano, s obzirom na sistemski učinak kortikosteroida na vrijednosti leukocita te statistički značajnu razliku u vrijednostima broja leukocita prije i nakon terapije sistemskim kortikosteroidima.

7. SAŽETAK

Astma je jedna od najčešćih neinfektivnih bolesti u dječjoj dobi. Kortikosteroidi predstavljaju važne lijekove u liječenju astme. Sistemska primjena kortikosteroida prema međunarodnim smjernicama predstavlja međunarodni standard u liječenju akutnih pogoršanja astme. Povišenje vrijednosti leukocita u krvi iznad razine normalnih vrijednosti posljedica je određenih bolesti organizma (bakterijskih infekcija, virusnih infekcija, tumorskih oboljenja i slično) te djelovanja određenih lijekova poput heparina, litija, kortikosteroida. Cilj je ovog istraživanja ispitati učinak sistemske primjene kortikosteroida na vrijednosti leukocita u bolesnika s dječjom astmom liječenih u Dječjoj bolnici Srebrnjak u 2018. godini. Korišteni su podatci iz Bolničkog informacijskog sustava, uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva Dječje bolnice Srebrnjak. Uključne kriterije zadovoljilo je 34 ispitanika. Promatrane su varijable spola, tjelesne visine, tjelesne mase, saturacija kisika, broja leukocita. Rezultati istraživanja ukazuju na statistički značajnu razliku u vrijednostima leukocita mjerenih prije i poslije terapije sistemskim kortikosteroidima. Isto tako, nađena je statistički značajna razlika u varijabli saturacije kisika prije i poslije terapije, što je očekivani rezultat s obzirom na učinak sistemske primjene kortikosteroida u liječenju akutnog pogoršanja dječje astme. Utvrđena je i povezanost varijabli tjelesne mase i tjelesne visine s dobi, tjelesne mase i tjelesne visine međusobno, kao i korelacija u vrijednostima leukocita prije i poslije terapije sistemskim kortikosteroidima. Navedene korelacije bile su očekivane s obzirom na učinak sistemskih kortikosteroida na vrijednosti broja leukocita i na saturaciju kisika, kao i njihovu ulogu u liječenju akutnog pogoršanja astme.

Ključne riječi: dječja astma, pogoršanje astme, broj leukocita, sistemski kortikosteroidi

8. SUMMARY

The effect of corticosteroids on leukocytes in patients with childhood asthma

Asthma is one of the most common childhood non-infectious diseases. Corticosteroids are important medicine in the treatment of asthma. According to the international guidelines, systemic administration of corticosteroids is the international standard in the treatment of acute exacerbations of asthma. Certain diseases (bacterial infections, viral infections, tumor diseases, etc.) can cause elevation of leukocytes in the blood above normal levels, as well as the certain medicine such as heparin, lithium, corticosteroids. The aim of this study is to examine the effect of systemic administration of corticosteroids on leukocyte values in pediatric asthma patients treated at the Srebrnjak Children's Hospital in 2018. Information from the Hospital Information System was analyzed, with the prior approval of the Ethics Committee of the Srebrnjak Children's Hospital. The inclusion criteria were met by 34 subjects. Analyzed variables included sex, body height, body weight, oxygen saturation, and leukocyte count. The study results indicate a statistically significant difference in leukocyte values measured before and after the therapy with systemic corticosteroids. There was also a statistically significant difference in the oxygen saturation variable before and after the therapy, which is an expected result given the effect of systemic administration of corticosteroids in the treatment of acute exacerbation of pediatric asthma. Age positively correlated with body weight and height, body weight and height positively correlated with each other, as well as with leukocyte count before and after the therapy with systemic corticosteroids. The abovementioned correlations were expected considering the effect of systemic corticosteroids on leukocyte count and oxygen saturation, as well as their use in the treatment of acute exacerbation of asthma.

Key words: childhood asthma, asthma exacerbation, leukocytes count, systemic corticosteroids

9. LITERATURA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Dostupno na: <http://www.ginasthma.org> (zadnji pristup 31. kolovoz 2019.)
2. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon* 2003;23:84–113.
3. D. Richter. Alergija i alergijske bolesti. U: Mardešić D i sur. , ur., *Pedijatrija*. Zagreb : Školska knjiga; 2016. str. 431-468.
4. Sharma. Pediatric Asthma. *Emedicine*. 2019. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1000997-overview> (zadnji pristup 31. kolovoza 2019.)
5. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019; 7: 246.
6. Turkalj M, Plavec D, Erceg D. Osobitosti astme u djece. *Medicus*. 20 (2011); 163-168.
7. Bakirtas A. Diagnostic challenges of childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):27–33.
8. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme Lung function Diagnostics of Asthma. 2011.;20(2):145–9.
9. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH i sur. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
10. Papadopulos NG, Arakawa H, Carlsen KH i sur. International Consensus on (ICON) peditric asthma. *Allergy*. 2012; 67:976-97.
- 11 . Boushey HA. Lijekovi za liječenje astme. U: katzung Bg, Masters SB, Trevor AJ ur. , *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011: 339-357.

12. Erceg D, Plavec D, Turkalj M. Inhalacijski kortikosteroidi. *Medicus*. 20 (2011) ; 201-208.
13. Stoloff SW, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011.;11(4):337–44.
14. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: Systematic review and meta-analysis. Sv. 10, *PLoS ONE*. 2015.
15. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstätter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005.;18(5):328–36.
16. Flegar-Meštrić Z, Jagarinac N i sur. Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi u školske djece i adolescenata grada Zagreba. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
17. Getaldić V, Stančić V. Bolesti leukocita. U: *Medicinska biokemija i laboratorijska dijagnostika*. E. Topić, D. Primorac, S. Janković, M. Štefanović, urednici, 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; Zagreb. 2018:304-318.
18. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician* 2015;92(11):1004-1011.
19. Ratto D, Alfaro C, Sipsej J, Glovsky MM, Sharma OP, authors. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA*. 1988;260:527–9.
20. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al., authors. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:586–90.
21. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med*. 9(4): 187-192.

10. ŽIVOTOPIS

Monika Vuletić

Datum i mjesto rođenja: 16. 7. 1988. u Zadru

Adresa stanovanja: Banjavčičeva 3, 10 000 Zagreb

Broj telefona: 091 516 6765

E-mail: soricmonika1@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2016. – Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike (Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku)

2008. – 2012. Stručni studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike (Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci)

2003. – 2007.- Gimnazija Jurja Barakovića, opći smjer

RADNO ISKUSTVO:

2019. – Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada

2016. – 2018. Zavoda za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2015. – 2016. Zavoda za farmakologiju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

ČLANSTVO:

Hrvatska komora zdravstvenih radnika – strukovni razred za medicinsko laboratorijsku djelatnost