

# Povezanost trombocitoze s težinom bolesti u djece s bronhiolitismom

---

**Pavić, Vanda**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:625329>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-06**

*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Studij medicine**

**Vanda Pavić**

**POVEZANOST TROMBOCITOZE S  
TEŽINOM BOLESTI U DJECE S  
BRONHIOLITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**



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

**Studij medicine**

**Vanda Pavić**

**POVEZANOST TROMBOCITOZE S  
TEŽINOM BOLESTI U DJECE S  
BRONHIOLITISOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega.

Mentor rada: doc. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, specijalist pedijatrije, dr. med.

Rad ima 26 listova i 3 tablice.

## *Zahvala*

Iskrene i velike zahvale mentorici, docentici Andrei Šimić Klarić, dr.med., na trudu, iznimnom angažmanu i prenesenom znanju pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, posebice roditeljima i baki, sestrama i mojem Andreju, koji su mi pružali veliku potporu, strpljenje i razumijevanje tijekom studija i pisanja diplomskoga rada.

Također, zahvaljujem svim profesorima, prijateljima i kolegama na podršci i razumijevanju.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Trombocitoza.....	1
1.1.1. Reaktivna trombocitoza.....	2
1.2. Bronhiolitis .....	2
1.2.1. Fiziologija i patofiziologija .....	2
1.2.2. Etiologija .....	3
1.2.3. Klinička slika i znakovi.....	4
1.2.4. Dijagnoza .....	4
1.2.5. Liječenje .....	4
2. HIPOTEZA .....	6
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	7
4. ISPITANICI I METODE .....	8
4.1. Ustroj studije.....	8
4.2. Ispitanici .....	8
4.3. Metode .....	8
4.4. Statističke metode.....	8
5. REZULTATI.....	10
5.1. Obilježja ispitanika .....	10
5.2. Razlike u obilježjima ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze .....	12
5.3. Povezanost grupe ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze i ishoda bolesti .....	13
6. RASPRAVA .....	15
7. ZAKLJUČAK .....	19
8. SAŽETAK .....	20
9. SUMMARY .....	21
10. LITERATURA .....	22

11. ŽIVOTOPIS..... 26



## 1. UVOD

### 1.1. Trombocitoza

Trombocitoza označava povišen broj krvnih pločica (trombocita) u krvi. Normalne vrijednosti trombocita u krvi su  $150 - 450 \times 10^9/l$ ; trombocitopenijom nazivamo smanjen broj, a trombocitoza u djece veći je broj trombocita od  $450 \times 10^9/l$ . Razlikujemo primarnu (esencijalnu) od sekundarne ili reaktivne trombocitoze, koja prevladava u pedijatrijskoj populaciji (1).

*Primarna trombocitoza, esencijalna trombocitemija (ET) ili autonomna trombocitoza* klonska je abnormalnost multipotentne hematopoetske matične stanice i češće se javlja u starijoj dobi (40 – 60 godina). ET najčešće se pojavljuje u samostalnom obliku (esencijalna trombocitoza), u sklopu policitemije vere i mijelofibroze (mijelofibroza s mijeoidnom displazijom). Klinička slika varira od vazomotornih znakova (glavobolja, mučnina, vrtoglavica, vizualni simptomi, drhtavica, eritromelalgija, bol u prsima, afazija, dizartrija), splenomegalije, do životno ugrožavajućih stanja, poput trombohemoragijskih komplikacija. Dijagnoza se postavlja isključenjem reaktivne trombocitoze, što obuhvaća uzimanje detaljne anamneze i fizikalni pregled. Iz anamnestičkih podataka bitno je trajanje trombocitoze, duže razdoblje karakteristično je za ET. Povijest vazomotornih simptoma i trombohemoragijskih komplikacija, kao i nalaz splenomegalije u fizikalnom pregledu također upućuju na ET. Nalaz kompletne krvne slike (uključujući i diferencijalnu) te razmaz periferne krvi pružaju dodatne diferencijalno dijagnostičke informacije. Mikrocitoza i Howell-Jolly tjelešca u nalazu razmaza periferne krvi ukazuje na RT, a nalaz leuko i eritroblasta na ET. Postojanje citogenetskih abnormalnosti, poput Janus kinaze 2 (JAK 2) mutacije, snažno se povezuje s mijeloproliferativnim poremećajima, što citogenetske testove, kojima se dokazuju takve vrste mutacija, čini vrlo važnima u dijagnozi ET-a. Histološka analiza koštane srži konačan je korak u dijagnozi ET-a, koja je normalna u slučaju RT-a. Kod ET-a histološka analiza pokazuje promjene u staničnoj morfologiji te povećan broj megakariocita i fibrozu retikulina. Liječenje obuhvaća citoreduktivnu terapiju i najčešće se koristi hidroksiurea, zatim busulfan i interferon alfa. Njome je potrebno sprječavati komplikacije kod visokorizičnih pacijenata s ET-om (2).

### 1.1.1. Reaktivna trombocitoza

Pojam reaktivne trombocitoze (RT) odnosi se na povišen broj trombocita u stanjima kada su isključeni kronični mijeloproliferativni ili mijelodisplastični poremećaji. Najčešće je asimptomatska, povezana s virusnim respiratornim infekcijama te se smatra akutnim upalnim odgovorom na cirkulirajuće citokine koji nastaju tijekom infekcije (3). Čest je nalaz trombocitoze kod deficita željeza i raznih upala, Kawasakijske bolesti, tijekom raznih oštećenja tkiva, hiposplenizma, postoperativno te u malignim bolestima i u pacijenata na hemodijalizi. U patogenezi reaktivne trombocitoze sudjeluju razni citokini i limfokini, poput interferona  $\gamma$ , TNF  $\alpha$  i najvažnijeg, interleukina 6 (IL-6). Interleukin 6 potiče povećanu sintezu trombopoetina koji je primarni regulator proizvodnje trombocita, premda točan patofiziološki mehanizam aktivacije sinteze trombocita nije u potpunosti jasan. Kliničku sliku karakteriziraju znakovi i simptomi bolesti u podlozi, a broj trombocita normalizira se nakon ozdravljenja. U kliničkoj praksi važno je razlikovati esencijalnu od reaktivne trombocitoze zbog različitih kliničkih manifestacija i mogućnosti liječenja. Općenito, uz esencijalnu trombocitozu povezuju se trombohemoragijske komplikacije, dok je kod reaktivne trombocitoze vjerojatnost istih vrlo mala. Ako nastupe, u terapiji se koriste inhibitori agregacije (aspirin ili neki drugi nesteroidni protuupalni lijekovi). Liječenje citoreduktivnom terapijom (trombotske komplikacije) malokad je potrebno u slučajevima RT-a (2, 4). Međutim, neovisno o vrsti trombocitoze, vrlo visoke vrijednosti trombocita mogu uzrokovati vazomotorne znakove. U tim slučajevima, niske doze aspirina najprikladniji su terapijski izbor (5).

### 1.2. Bronhiolitis

Bronhiolitis je akutna infektivna bolest donjih dišnih puteva uzrokovana virusima. Bolest obično zahvaća djecu mlađu od dvije godine, s vrhom incidencije u dobi od tri do šest mjeseci. Akutni bronhiolitis najčešći je uzrok infekcija donjih dišnih puteva u prvoj godini života. Bolest je samoograničavajuća i virusne etiologije, a najčešće povezivani virus koji uzrokuje bolest je respiracijski sincicijski virus (RSV). Gotovo sva djeca do svoje treće godine života obole od bronhiolitisa, a česta je i reinfekcija. No u reinfekciji simptomi su blaži zbog stvorenih antitijela iz prve infekcije (6).

#### 1.2.1. Fiziologija i patofiziologija

Dušnice ili bronhi nastaju dijeljenjem donjeg dijela dušnika na lijevi i desni glavni bronh, gdje se nakon ulaska u plućno krilo dalje dijele na dva lobarna bronha u lijevom plućnom

krilu te tri u desnom. Lobarni se bronh unutar svakog režnja dijeli u segmentalne bronhe, zatim bronhe 3. reda od kojih nastaju bronhiole i terminalne bronhiole. Stijenke duktalnih vodova, koji nastaju daljnjim grananjem terminalnih bronhiola, sastoje se od alveola. Za razliku od bronha, bronhiole ne sadrže hrskavice i žlijezde u stijenkama. Dušnik, bronhi i bronhioli obloženi su cilindričnim epitelom koji sadrži trepetljike i vrčaste stanice koje izlučuju sekret. Cilindrični je epitel višeredan od većih bronha prema manjim, do jednoslojnog cilindričnog, a na kraju postaje jednoslojan kubičan epitel. Stijenke alveola građene su od pločastih stanica, pneumocita tipa 1 i 2, preko koji se odvija izmjena plinova (7). Efekti bronhiolarnog oštećenja očituju se povećanom mukoznom sekrecijom, bronhalnom opstrukcijom i konstrikcijom, uništenjem mukoznih stanica, atelektazama, smanjenom ventilacijom i otežanim disanjem. Inficirane respiratorne epitelne stanice otpuštaju citokine i kemokine koji pojačavaju imunski odgovor tako da potiču nakupljanje stanica u oštećene dišne puteve. Interferon  $\gamma$  i interleukin 4 (IL-4), IL-8 i IL-9 nađeni su u visokim koncentracijama u respiratornom sekretu bolesnih pacijenata (8, 9).

### 1.2.2. Etiologija

RSV je najčešći virus koji uzrokuje bronhiolitis u dojenčadi. RSV je prvi put otkriven 1955. godine kad je u čimpanze izazvao hunjavicu. Godine 1956. pronađen je u dojenčadi s respiratornom bolešću u SAD-u. Epidemiološke studije pokazale su da je u SAD-u od 1997. do 2006. godine zbog RSV infekcije hospitalizirano 32 na 1000 djece (10). RSV je najčešće izolirani virus 75 % hospitalizirane djece mlađe od dvije godine. To je RNA paramiksovirus, koji s virusima parainfluence, parotitisa i virusa ospica pripada skupini pneumovirusa. Bronhiolitis je visoko zarazna bolest, a virus se širi od osobe do osobe preko direktnog kontakta s nosnim sekretom i zrakom aerosolom (11). Adenovirus, rinovirus, parainfluenza virus tip 3, influenza virus, korona virus i humani bocavirus također mogu uzrokovati bronhiolitis u djece (12 – 16). Atipične bakterije, poput *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Chlamydia trachomatis*, izolirane su u dojenčadi na Tajlandu (17). Rizični faktori za razvoj bronhiolitisa su dob manja od tri mjeseca, mala porođajna težina, gestacijska dob manja od 29 tjedana, niži socioekonomski status, pušenje roditelja, kronična bolest pluća, anomalije dišnih puteva, kongenitalna srčana bolest i kongenitalne imunodeficijencije (18 – 20). RSV javlja se od prosinca do travnja, pritom velika količina djece oboli sa znakovima hunjavice ili faringitisa, dok se 10 – 40 % očituje kao bronhiolitis (21).

### 1.2.3. Klinička slika i znakovi

Klinička slika bronhiolitisa počinje prodromalnim simptomima poput hunjavice ili nosne opstrukcije, blagom temperaturom i slabim kašljem. Prodromalni stadij obično traje par dana, a na njega se nadovezuje karakterističan simptom bronhiolitisa, opstruktivna dispneja. U dojenčadi se može još javiti razdražljivost, iritabilnost, otežano hranjenje, disanje i povraćanje. Iako je većinom bolest benignog tijeka, u djece s različitim komorbiditetima može doći do znatnog pogoršanja stanja u obliku pogoršanja dispneje, pojave tahipneje, uključivanja pomoćne mišićne muskulature, širenja nosnica, uvlačenja interkostalnih i interjugularnih prostora, pojave fenomena „wheezing-a“, krepitacija, čak i cijanoze (21, 22).

### 1.2.4. Dijagnoza

Dijagnoza bronhiolitisa određuje se po kliničkoj slici, dobi pacijenta, sezonskim javljanjem, vrućicom (38 – 39°), uvlačenjem jugularnih prostora, auskultacijskim nalazom „zviždanja“ i krepitacijama i razvojem hipoksije određenog stupnja. Fizikalnom pretragom može se utvrditi hipersoničan plućni zvuk pri perkutaciji, uz auskultatorni nalaz ubrzanog i površnog disanja, kratkog i oslabljenog inspirija i produljenog i otežanog ekspirija. Bronhiolitis je gotovo jedina dječja plućna bolest u kojoj se za vrijeme inspirija mogu čuti obostrana fina pucketanja (krepitacije). Nalaz tahipneje može biti i viši od 60/min, a korelira s hipoksijom. Rentgenska slika pluća pokazuje znakove hiperinflacije pluća, a u velikog broja djece mogu se naći i znakovi intersticijske pneumonije. Laboratorijske testove poželjno je obaviti kako bi se mogli isključiti drugi uzroci bronhoopstrukcije. Kako bi dobili bolji uvid u stanje i kako bi se djetetu pružila što bolja skrb treba što prije odrediti virusne antigene iz nazofaringealnog sekreta, napraviti plinsku analizu krvi, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, C reaktivni protein, pratiti razinu dispneje pulsним oksimetrom, ako je potrebno i kulture krvi i analizu urina (21, 22).

### 1.2.5. Liječenje

Bronhiolitis je samoizlječiva bolest i u liječenju treba pomoći djetetu prebroditi kritičnu fazu bolesti (dispneju) koja obično traje koji dan. Međutim, svakom dojenčetu s težom dispnejom treba dati kisik. Antipiretske mjere uvode se kada temperatura djeteta premaši 38°, a obilna hidracija temelj je terapije bronhiolitisa. Primjena antibiotika, najčešće makrolidnih, opravdana je u slučaju rentgenske potvrde bronhopneumonije, uz visoku neutrofiliju (više od 15/nl) ili leukopeniju (manje od 5/nl) ili uz hiperpireksiju. U manje od 5 % dojenčadi s akutnim bronhiolitisom potrebna je umjetna ventilacija, i to kod nečujnog disanja, cijanoze i

hiperkapnije. Primjena bronhodilatatora i kortikosteroida u liječenju bronhiolitisa nije utjecala značajno na tijek bolesti, stoga se smatra neopravdanim korištenje istih u terapiji (21, 23).

**2. HIPOTEZA**

Dojenčad s bronhiolitisom, koja ima trombocitozu u tijeku bolesti, ima težu kliničku sliku.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- a) Ispitati učestalost pojave sekundarne trombocitoze kod djece za vrijeme RSV bronhiolitisa i bronhiolitisa uzrokovanog drugim uzročnicima.
- b) Istražiti prediktivnu vrijednost sekundarne trombocitoze s obzirom na težinu kliničke slike bronhiolitisa i ishod liječenja kod oboljele djece.

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Provedeno istraživanje retrospektivnog je tipa (24).

#### 4.2. Ispitanici

U istraživanju se koristila medicinska dokumentacija 136 dojenčadi liječenih na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 1. siječnja 2012. do 1. siječnja 2017. godine zbog bronhiolitisa. Istraživanje je provedeno uz suglasnost voditelja Odjela i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja OŽB-a u Požegi.

#### 4.3. Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije pohranjene na Odjelu pedijatrije OŽB-a Požega. Prikupljeni su podatci o dobi i spolu, testu na RSV, broju trombocita i leukocita. Također, podatci o broju dana ambulantno liječene djece, o broju djece kojoj je bila potrebna hospitalizacija i koliko je dugo trajala. Preuzeti su i podatci o razvoju pneumonije i potrebi za primanjem kisika i antibiotika u terapiji.

#### 4.4. Statističke metode

Podatci su prikazani deskriptivno i obrađeni analitički. Nominalni podatci prikazani su pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija. Numerički podatci prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne distribucije, a medijanom i interkvartilnim rasponom u slučaju asimetrične distribucije. Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Obilježja ispitanika s obzirom na vrijednosti trombocita ispitana su hi-kvadrat testom za nominalne varijable. Usporedba kontinuirane varijable (trajanje hospitalizacije) u grupi s trombocitozom i u grupi bez trombocitoze ispitana je Mann-Whitneyjevim U testom. T-test korišten je za usporedbu normalno raspodijeljene kontinuirane varijable (broj leukocita) među grupama. Povezanost varijabli ispitana je pomoću VIF vrijednosti kako bi se utvrdila prisutnost multikolinearnosti. Mogućnost predviđanja težine kliničke slike bronhiolitisa u djece s reaktivnom trombocitozom ispitana je na temelju potrebe za hospitalizacijom, duljinom hospitalizacije, razvojem pneumonije i potrebe za kisikom, pomoću multivarijatne logističke regresije. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je uz  $\alpha = 0,05$  (25).



#### 4. ISPITANICI I METODE

Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS for Windows (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (26).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Obilježja ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 136 bolesnika s bronhiolitisom. Medijan dobi bio je 117,5 (min. 5, max. 635), s IQR 60,2 – 180 dana. Od toga je bilo 72 (52,9 %) muške i 64 (47,1 %) ženske djece. Pozitivan RSV brzi test imala su 94 (69,1 %) bolesnika. Rezultat Kolmogorov-Smirnovljevog testa pokazao je normalnu raspodjelu samo za varijablu broja leukocita, dok je za ostale varijable (dob, spol, test na RSV, broj trombocita, dani liječenja, potreba za hospitalizacijom, trajanje hospitalizacije, primjena antibiotika i kisika u terapiji i razvoj pneumonije) utvrđena distribucija koja se statistički značajno razlikuje od normalne ( $P < 0,05$ ) (Tablica 1.).

**Tablica 1. Obilježja ispitanika s bronhiolitisom (N = 136)**

Obilježje	Vrijednost
Dob 2016. (dani)	
Medijan	117,5 (min. 5, max. 635)
Interkvartilni raspon	60,2 – 180
Spol [ n (%) ]	
Muški	72 (52,9)
Ženski	64 (47,1)
Respiracijski sincicijski virus (RSV)	
[ n (%) ]	94 (69,1)
Trombociti ( $\times 10^9/l$ )	
Medijan	423,5 (min. 184, max. 968)
Interkvartilni raspon	344,5 – 541,8
Leukociti ( $\times 10^9/l$ )	
Aritmetička sredina	11,7
Standardna devijacija	4,17
Dani liječenja (dani)	
Medijan	0 (min. 0, max. 6)
Interkvartilni raspon	0 – 2
Antibiotik u terapiji	
[ n (%) ]	64 (47,1)
Hospitalizacija [ n (%) ]	98 (72,1)
Trajanje hospitalizacije (dani)	
Medijan	4 (min. 0, max. 33)
Interkvartilni raspon	0 – 7
Kisik u terapiji [ n (%) ]	33 (24,3)
Pneumonija [ n (%) ]	22 (16,2)

**5.2. Razlike u obilježjima ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze**

Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine ispitanika s obzirom na vrijednost trombocita. Skupina ispitanika bez trombocitoze definirana je vrijednostima trombocita nižima od  $449 \times 10^9/l$ , uključujući i  $449 \times 10^9/l$ , i njih je bilo 75, odnosno 55,1 %. Skupina s trombocitozom definirana je vrijednostima  $450 \times 10^9/l$  i većim, a bilo ih je 61 (44,9 %) (Tablica 2.).

**Tablica 2. Razlike u obilježjima ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze (N = 136)**

Obilježje	Trombocitoza		P
	Da	Ne	
Spol [ n (%) ]			
Muški (n = 52,9)	47,2	52,8	0,556 <sup>†</sup>
Ženski (n = 47,1)	42,2	57,8	
Respiracijski sincicijski virus [ n (%) ]			
n = 69,1	41,5	58,5	0,238 <sup>†</sup>
Hospitalizacija [ n (%) ]			
n = 72	49	51	0,120 <sup>†</sup>
Kisik u terapiji [ n (%) ]			
n = 24,3	36,4	63,6	0,260 <sup>†</sup>
Pneumonija [ n (%) ]			
n = 16,2	45,4	54,5	0,951 <sup>†</sup>
<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>			
<b>Medijan (4)</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>0,02<sup>‡*</sup></b>
<b>Interkvartilni raspon (0 – 7)</b>	<b>2 – 9</b>	<b>0 – 6</b>	
Leukociti ( $\times 10^9/l$ )			
Aritmetička sredina (11,7)	13,56	10,18	0,00 <sup>§</sup>
Standardna devijacija (4,17)	4,36	3,33	

<sup>†</sup> $\chi^2$  test; <sup>‡</sup>Mann-Whitney U test; <sup>§</sup>t-test; P = razina značajnosti, P < 0,05; \* statistički značajna vrijednost

Tablica 2. prikazuje razlike u obilježjima između ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze. Hi-kvadrat test korišten je za ispitivanje razlika kod nominalnih varijabli, a Mann-Whitney U test za ispitivanje razlika kod kontinuirane varijable čija se distribucija statistički značajno razlikuje od normalne. T-test korišten je kako bi se ispitala razlika kod normalno distribuirane varijable (broj leukocita). Nije bilo statistički značajne razlike u spolu između ispitanika s obzirom na broj trombocita. Također, nije zabilježena statistički značajna razlika u testu na RSV infekciju u obje grupe, kao ni u potrebi za hospitalizacijom, kisikom u terapiji, razvoju pneumonije i broju leukocita. Pacijenti koji su duže vremena bili u bolnici imali su statistički značajno veći broj trombocita od pacijenata koji su kraće bili u bolnici.

### 5.3. Povezanost grupe ispitanika s trombocitozom i ispitanika bez trombocitoze i ishoda bolesti

Izračunate VIF vrijednosti koje su u rasponu od 1,055 do 1,736, ukazuju da ne postoji multikolinearnost među varijablama, čime nije narušena pretpostavka o opravdanosti korištenja logističke regresije (25).

**Tablica 3. Multivarijatna analiza povezanosti ishoda s trombocitozom (N = 136)**

Obilježje	Exp (B)	P	95 % CI	SE
Hospitalizacija	0,872	0,812	0,284 – 2,681	0,573
<b>Trajanje hospitalizacije</b>	<b>1,185</b>	<b>0,013*</b>	<b>1,036 – 1,356</b>	<b>0,069</b>
<b>Kisik u terapiji</b>	<b>0,331</b>	<b>0,026*</b>	<b>0,125 – 0,879</b>	<b>0,497</b>
Pneumonija	1,090	0,865	0,403 – 2,951	0,508

\*statistički značajna vrijednost

Provedena je multivarijatna logistička regresija kako bi se ispitala povezanost trombocitoze s težinom bolesti u djece s bronhiolitisom (Tablica 3.). Težina bolesti određena je s četiri kovarijate: potrebom za hospitalizacijom, duljinom hospitalizacije (u danima), potrebom za kisikom u terapiji i razvojem pneumonije. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na broj trombocita ( $\times 10^9/l$ ); u skupinu bez trombocitoze (broj trombocita manji od  $449 \times 10^9/l$ , uključujući i vrijednost  $449 \times 10^9/l$ ) i skupinu s trombocitozom (broj trombocita jednak i veći od  $450 \times 10^9/l$ ). Trombocitoza je određena kao zavisna varijabla.

## 5. REZULTATI

Rizik za pojavu trombocitoze povećava se sa svakim danom hospitalizacije za 18,5 %, a primjena kisika u terapiji pridonosi razvoju trombocitoze za 33,1 %. Potreba za hospitalizacijom i razvoj pneumonije ne utječu statistički značajno na razvoj trombocitoze.

## 6. RASPRAVA

Primarna trombocitoza izuzetno je rijetka kod djece, dok je reaktivna trombocitoza najčešća u pedijatrijskoj populaciji, što je potvrdila studija Nathiya Subramaniam, Suneel Mundkure, Pushpa Kinie i sur. iz 2013. godine u kojoj je od 1000 djece 99,8 % imalo reaktivnu trombocitozu i samo dvoje primarnu. Većina djece bila je muškog spola (16 : 1) i pripadala je dobnoj skupini od jednog mjeseca do dvije godine (39,7 %) (27). Jinn-Li Wang, Liang-Ti Huang, Kuan-Hsun Wu i sur. 2011. godine proveli su istraživanje koje je uključivalo 882 djece te su kao najčešći uzrok reaktivne trombocitoze naveli infekcije (75,4 %) (28). Istanbulska studija iz 2012. godine o usporedbi nalaza trombocitoze kod bolesnika s pneumonijom, bronhiolitisom i astmom pokazala je da je nalaz trombocitoze u plućnim bolestima izazvanih infektom (pneumonija, bronhiolitis) veći nego u plućnim bolesti druge etiologije (29). Za vrh incidencije trombocitoze navodi se dob do 24 mjeseca, a nakon navršene druge godine života, ona opada (30). Rast trombocita mogao bi označavati stupanj upale pa bi trombocitoza mogla biti klinički marker u djece s težim upalama donjih dišnih puteva (31). Interleukin 6 (IL-6), koji ima vodeću ulogu u upalnom odgovoru, mogao bi biti ključni posrednik povećane sinteze trombopoetina i posljedično trombocitoze (32). Trajanje hospitalizacije povezano je sa stupnjem upale, dakle stupanj trombocitoze mogao bi biti predskazatelj trajanja hospitalizacije, što je potvrđeno ovom studijom ( $P = 0,013$ ). Kliničke komplikacije trombocitoze ne nastupaju u pacijenata s reaktivnom trombocitozom, neovisno o broju trombocita, osim ako ne postoje podležeće sistemske bolesti, poput talasemije. Suprotno reaktivnoj, krvarenje i trombotske komplikacije karakteristične su za primarnu trombocitozu, stoga je profilaksa antitrombotskih komplikacija nužna samo u slučaju iste, što je potvrđeno i studijom iz 2016. godine (33, 34).

Akutni bronhiolitis jedna je od najčešćih infektivnih bolesti u dojenčadi. U turskoj studiji iz travnja 2017. godine Şule Gökçea, Zafer Kurugöla i sur. o etiologiji, sezonskom pojavljivanju i kliničkim karakteristikama virusnih bolesti dišnih puteva na 316 hospitalizirane djece mlađe od dvije godine, polimeraza lančanom reakcijom dokazani su virusni patogeni u 237 (75 %) pacijenata. Respiracijski sincicijski virus identificiran je kao uzročnik u 127 (40,1 %), a rinovirus u 78 (24,6 %) pacijenata, čime su dokazali da je akutni bronhiolitis važan uzrok hospitalizacija u djece (35). U komparativnoj studiji između RSV bronhiolitisa i bronhiolitisa uzrokovanog drugim uzročnicima iz 2016. godine, dokazano je da je RSV skupina pacijenata imala veći broj dana hospitalizacije. Primjena bronhodilatatora,

kortikosteroida i antibiotika bila je češća u skupini pacijenata s bronhiolitisom druge etiologije. Potvrdili su prisutnost reaktivne trombocitoze u obje skupine, bez statistički značajne razlike (22). Rezultati izraelske prospektivne studije s 469 ispitanika iz 2010. godine povezali su trombocitozu u dojenčadi s RSV bronhiolitisom ( $P = 0,031$ ). Među rezultatima, značajno je bilo i da prisutnost trombocitoze u hospitalizirane dojenčadi mlađe od 4 mjeseca povećava vjerojatnost pozitivne RSV infekcije (36). U studiji Zhenga i sur. (2016.) značajnim se pokazalo da broj trombocita dostiže vrhunac jedanaestog dana od početka bolesti. Dokazali su da je RT povezan s respiratornim virusnim infekcijama, ali da stupanj trombocitoze nije povezan ni s jednim tipom virusa. Respiracijski sincicijski virus od 817 pacijenata bio je prisutan u 39,5 %, što je u skladu s rezultatima ove studije (69,1 %). Autori rada postavili su pretpostavku da bi povećan broj trombocita mogao biti indikator teže upale dišnih puteva te da se trombocitoza razvijala češće u onih pacijenata koji su imali kliničke znakove bronhiolitisa i duži tijek bolesti (34). Do danas, objavljena je samo jedna retrospektivna studija koja povezuje trombocitozu s težinom bronhiolitisa u djece (3). Prevalencija djece mlađe od dvije godine hospitalizirane zbog bronhiolitisa bila je 29 % te su potvrdili da je trombocitoza povezana s bronhiolitisom češća u dojenčadi i da vjerojatnost iste opada s godinama djeteta. Potvrdili su da je nalaz sekundarne trombocitoze čest te da se pojavljuje rano tijekom infekcije, ali nisu ustanovili povezanost trombocitoze s RSV pozitivnim infekcijama. To je u suprotnosti s prijašnjim pretpostavkama o trombocitozi kao ranom laboratorijskom markeru za RSV infekcije u djece. Razlozi tim suprotnostima mogli bi biti što su u ranijim istraživanjima uključene sve respiratorne infekcije, kao i starija djeca (do devete godine života) ili što su u izraelskom istraživanju uključena samo dojenčad do četiri mjeseca života (36). Studija iz travnja 2017. godine nije ustanovila povezanost težine bolesti, definirane kao dulji boravak u bolnici ili prijem u jedinicu intenzivne njege, s trombocitozom. Odsutnost tromboembolijskih ili hemoragijskih komplikacija potvrđuje stav da su iste odsutne za vrijeme reaktivne trombocitoze (3).

U ovu retrospektivnu studiju bilo je uključeno 136 pacijenata s bronhiolitisom medijana dobi 117,5 (IQR 60,2 – 180) dana, što je u skladu s očekivanom dobi u kojoj se pojavljuje bronhiolitis (6). Od ukupnog broja ispitanika, 52,9 % bilo je muškog spola, a RSV infekcija dokazana je u 69,1 %, čime se može potvrditi RSV kao najčešći uzročnik bolesti. Trombocitozu je imalo 44,9 % pacijenata i hospitalizirano je 72,1 %, a antibiotik je primilo 47,1 % pacijenata. Kisik u terapiji primilo je 24,3 %, a 16,2 % razvilo je pneumoniju u nastavku bolesti.



Nakon usporedbe dviju skupina, s i bez trombocitoze, ustanovljeno je da ne postoje statistički značajne razlike u skupinama po spolu, potrebi za hospitalizacijom, kisikom u terapiji ili razvoju pneumonije. Povezanost RSV infekcije nije se pokazala statistički značajnom za trombocitozu u prošlom istraživanju, što je u skladu s rezultatima studije ovog rada koji su pokazali da od 69,1 % pacijenata pozitivnih na RSV, trombocitozu nije imalo 58,5 % (hi-kvadrat test,  $P = 0,238$ ) (3). Statistički značajnom pokazala se vrijednost trajanja hospitalizacije, čiji je medijan za skupinu s trombocitozom bio 5 (IQR 2 – 9), dok je u skupini bez trombocitoze iznosio 4 (IQR 0 – 6) dana. Pacijenti koji su bili dulje hospitalizirani imali su statistički značajno veći broj trombocita od pacijenata koji su bili kraće hospitalizirani (Mann-Whitney U test,  $P = 0,02$ ), što je potvrđeno i u studiji Schafera i sur. iz 2016. godine (34).

U ovom istraživanju, težina bolesti definirala se potrebom za hospitalizacijom, duljinom hospitalizacije, primjenom kisika u terapiji i razvojem pneumonije. Od četiri kovarijate, statistički značajnim pokazalo se trajanje hospitalizacije i to da je svakim danom boravka u bolnici rizik za trombocitozu bio za 18,5 % veći ( $P = 0,013$ ). Ovaj rezultat u kontrastu je sa zadnjim istraživanjem iz travnja 2017. godine (3). Razlika u rezultatima mogla bi biti u činjenici da se u prošlom istraživanju vrijednost trombocita mjerila samo po prijemu pacijenta, a pojava trombocitoze učestalija je nakon prvog tjedna bolesti.

Primjena kisika u terapiji također je pokazala statistički značajnu povezanost s trombocitozom, za 33,1 % pridonosi razvoju trombocitoze ( $P = 0,026$ ). Preostala dva čimbenika težine bronhilitisa, potreba za hospitalizacijom i razvoj pneumonije, nisu pokazali statistički značajnu povezanost s trombocitozom.

Smjernice za liječenje bronhilitisa iz 2014. godine sugeriraju da se naglasak usmjeri na dovoljnu hidraciju u obliku intravenske nadoknade tekućine, (najčešće) u dojenčeta u kojeg bi oralna hidracija mogla biti deficitna. Trebala bi se izbjegavati upotreba salbutamola, epinefrina, sistemskih kortikosteroida, fizioterapijskih metoda za iskašljavanje i antibakterijskih lijekova, ako ne postoji jasna indikacija za antibiotike (23). Najnovije smjernice iz 2016. godine nalažu da je nalaz saturacije kisikom između 89 i 95 % indikacija za primjenu kisika u terapiji. Ustanovljeno je i smanjenje korištenja ribavirina, bronhodilatatora i kortikosteroida od 1995. godine (37).

Hipoteza ove studije potvrđena je; oni pacijenti koji su dulje bili hospitalizirani, imaju težu bolest, a oni koji imaju težu bolest, trebaju češće kisik u terapiji. Prednosti ovog

istraživanja su to da je utvrđen novi čimbenik za razvoj trombocitoze, primjena kisika u terapiji te da je dokazana povezanost duljine hospitalizacije na razvoj trombocitoze. Detaljnija obrada utjecaja kisika na razvoj trombocitoze mogla bi biti predmet budućih istraživanja. Nedostatak ove studije bila je nemogućnost serijskih mjerenja vrijednosti trombocita i relativno malen broj ispitanika.

### 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Ispitanici s trombocitozom dulje su bili hospitalizirani od onih koji nisu imali trombocitozu.
- Duljina hospitalizacije povećava rizik za razvoj trombocitoze za 18,5 %.
- Potreba za nadoknadom kisika također ima utjecaj na razvoj trombocitoze (33,1 %).
- Rizik za razvoj trombocitoze nije utvrđen potrebom za hospitalizacijom.
- Razvoj pneumonije nije pokazao statistički značajnu povezanost s trombocitozom.
- Djeca s bronhiolitisom, koja imaju reaktivnu trombocitozu, imaju teži klinički tijek bolesti.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj je ovoga diplomskog rada ispitati učestalost pojave sekundarne trombocitoze kod djece za vrijeme RSV-a bronhiolitisa i bronhiolitisa uzrokovanog drugim uzročnicima. Istražena je i prediktivna vrijednost sekundarne trombocitoze s obzirom na težinu kliničke slike bronhiolitisa i ishod liječenja kod oboljele djece.

**NACRT STUDIJE:** Retrospektivna studija.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanju se koristila medicinska dokumentacija 136 dojenčadi liječenih na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 1. siječnja 2012. do 1. siječnja 2017. godine zbog bronhiolitisa. Demografski podatci i obilježja pacijenata s bronhiolitisom prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije i statistički obrađeni u SPSS for Windows (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

**REZULTATI:** Logističkom regresijom utvrđena je statistički značajna povezanost trajanja hospitalizacije i primjena kisika u terapiji s trombocitozom. Rizik za pojavu trombocitoze povećava se sa svakim danom hospitalizacije za 18,5 %, a primjena kisika u terapiji pridonosi razvoju trombocitoze za 33,1 %. Potreba za hospitalizacijom i razvoj pneumonije ne utječu statistički značajno na razvoj trombocitoze.

**ZAKLJUČAK:** Djeca s bronhiolitisom koja imaju reaktivnu trombocitozu, imaju teži klinički tijek bolesti, što se očituje duljom hospitalizacijom i potrebom za nadoknadom kisika u liječenju.

**Ključne riječi:** reaktivna trombocitoza; bronhiolitis; trajanje hospitalizacije; primjena kisika u terapiji.

## 9. SUMMARY

### ASSOCIATION BETWEEN THROMBOCYTOSIS AND DISEASE SEVERITY IN CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS

**OBJECTIVE:** The objective of this study was to investigate the frequency of secondary thrombocytosis in children during RSV bronchiolitis and bronchiolitis caused by some other cause. Predictive value of secondary thrombocytosis in relation with severity of clinical features and the outcome of the treatment in bronchiolitis affected children has also been studied.

**STUDY DESIGN:** Retrospective study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Medical records of 136 infants treated at Pediatrics department of County General Hospital Požega from January first, 2012 to January first, 2017 were used in this study. Demographic and other patients' features with bronchiolitis were collected from their medical records. The data was statistically examined in SPSS for Windows (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

**RESULTS:** The statistically significant association between duration of hospitalization and oxygen application in therapy of thrombocytosis was determined with logistic regression. The risk for thrombocytosis was increased with every day of hospitalization by 18,5 %, and for the oxygen application in therapy by 33,1 %. Need for hospitalization and development of pneumonia statistically do not have an influence on the development of thrombocytosis.

**CONCLUSION:** Children with bronchiolitis and thrombocytosis had a more severe course of the disease, which was presented with longer duration of hospitalization and the need for oxygen application in therapy.

**Key words:** reactive thrombocytosis; bronchiolitis; duration of hospitalization; oxygen application in therapy

**10. LITERATURA**

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 6. Zagreb: Medicinska biblioteka; 961–962 str.
2. Sulai NH. Why Does My Patient Have Thrombocytosis? 2012.;26:285–301.
3. Al Shibli A, Alkuwaiti N, Hamie M, Abukhater D, Nouredin MB, Amri A, i ostali. Significance of platelet count in children admitted with bronchiolitis. *World J Clin Pediatr.* 2017.;6(2):118.
4. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: Diagnostic Evaluation, Thrombotic Risk Stratification, and Risk-Based Management Strategies. 2011.;2011.
5. de Lama Caro-Patón G, García-Salido A, Iglesias-Bouzas MI, Guillén M, Cañedo-Villaroya E, Martínez-Romera I, et al. Trombocitosis extrema reactiva en un niño sano de 6 años. *An Pediatr (Barc).* 2014;81:318–321.
6. Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J Pediatr.* (travanj) 2017.;1–7.
7. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
8. McNamara PS, Flanagan BF, Hart CA, Smyth RL. Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005.;191(8):1225–32.
9. McNamara PS, Flanagan BF, Baldwin LM, Newland P, Hart CA, Smyth RL. Interleukin 9 production in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Lancet.* 2004.;363(9414):1031–7.
10. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory Syncytial Virus-associated Hospitalizations Among Infants and Young Children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012.;31(1):5–9.
11. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, i ostali. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24

- months of age. *Pediatrics*. 2013.;132(2):341–8.
12. Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*. 2004.;113(1 Pt 1):51–6.
  13. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, i ostali. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: A three-year prospective study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010.;99(6):883–7.
  14. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, i ostali. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010.;95(1):35–41.
  15. Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, i ostali. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013.;(5):456–63.
  16. Boivin G, Baz M, Côté S, Gilca R, Deffrasnes C, Leblanc E, Bergeron MG, Déry P, De Serres G i ostali. Infections by Human Coronavirus-NL in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005.;24(12):1045–8.
  17. Pientong C, Ekalaksananan T, Teeratakulpisarn J, Tanuwattanachai S, Kongyingyoes B, Limwattananon C. Atypical bacterial pathogen infection in children with acute bronchiolitis in northeast Thailand. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011.;44(2):95–100.
  18. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1991.;145(veljača):151–155.
  19. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003.;22(2 Suppl):40–45.
  20. Wang E, Law B, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *J Pediatr*. 1995.;126:212–9.
  21. Mardešić D. *Pedijatrija*. 6. Zagreb: Školska knjiga, d.d.; 2003. 850–852 str.
  22. Ramagopal G, Brow E, Mannu A, Vasudevan J, Madevi L. Demographic, clinical and

- hematological profile of children with bronchiolitis: A comparative study between respiratory syncytial virus [RSV] and [Non RSV] groups. *J Clin Diagnostic Res.* 2016.;10(8):5–8.
23. Guideline CP, Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, i ostali. Clinical Practice Guideline : The Diagnosis , Management , and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014.;134(5):1474–502.
  24. Marušić M. Uvod u znanstveni rad. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 37 str.
  25. Field A. *Discovering statistics using SPSS.* London, UK: SAGE Publications Inc.; 2009.
  26. Ivanković D i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
  27. Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clinicohematological study of thrombocytosis. *Indian J Pediatr.* 2010.;77(6):643–7.
  28. Wang J, Huang L, Wu K, Lin H. Associations of Reactive Thrombocytosis With Clinical Characteristics in Pediatric Diseases. *Pediatr Neonatol.* 2011.;52(5):261–6.
  29. Aydemir G, Sezer, RG, Barış A. Finding Thrombocytosis at the Time of the Diagnosis in the Patients With Pneumonia, Bronchiolitis and Asthma, and Its Importance in Terms of the Diagnosis. *Pediatr Ther.* 2012.;2(3).
  30. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, Harigaya H, Hirata T, Nozaki H, i ostali. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2004.;111(3):132–7.
  31. Vlachá V, Feketea G. Thrombocytosis in pediatric patients is associated with severe lower respiratory tract inflammation. *Arch Med Res.* 2006.;37(37):755–9.
  32. Dodig S, Raos M, Kovac K, Nogalo B, Benko B, Glojnaric I, i ostali. Thrombopoietin and interleukin-6 in children with pneumonia-associated thrombocytosis. *Arch Med Res.* 2005.;36(2):124–8.
  33. Schafer A. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004.;350:1211–9.
  34. Zheng S-Y, Xiao Q-Y, Xie X-H, Deng Y, Ren L, Tian D-Y, i ostali. Association



- between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep.* 2016.;6(studeni 2015.):22964.
35. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Koturoğlu G, Çiçek C, Aslan A. Etiology, Seasonality, and Clinical Features of Viral Respiratory Tract Infections in Children Hospitalized With Acute Bronchiolitis: A Single-Center Study. *Glob Pediatr Heal.* 2017.
  36. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Shouval DS, Fisch N, Garty BZ, Ashkenazi S, i ostali. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis. *Isr Med Assoc J.* 2010.;12(1):39–41.
  37. Carande EJ, Pollard AJ, Drysdale SB. Management of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: 2015 Survey of Members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016.

**11. ŽIVOTOPIS****Opći podaci:**

Vanda Pavić, studentica 6. godine	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	21. kolovoza 1992., Osijek
Medicinski fakultet Osijek	Kućna adresa:
Studij medicine	Dragonjska 16, 31000 Osijek
Cara Hadrijana 10E	Tel. + 385915807114
Tel. + 38531512800	E-mail: pavic.vanda@gmail.com

**Obrazovanje:**

1999. – 2007.: Osnovna škola Dobriše Cesarića, Osijek  
2007. – 2011.: Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku  
2011. – 2017.: Medicinski fakultet Osijek, studij medicine

**Članstvo i aktivnosti u udrugama:**

2011. – danas – član Međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC  
2015. – danas – asistent lokalnog dužnosnika za ljudska prava i mir, udruga CroMSIC  
2016. – Hrvatski Crveni križ, član

**Ostalo:**

- vozačka dozvola B kategorije