Učinak primjene kortikosteroida na vrijednosti trombocita u bolesnika s dječjom astmom

Janjić, Mirela

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:463418

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Mirela Janjić

UČINAK PRIMJENE KORTIKOSTEROIDA NA VRIJEDNOSTI TROMBOCITA U BOLESNIKA S DJEČJOM ASTMOM

Diplomski rad

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Mirela Janjić

UČINAK PRIMJENE KORTIKOSTEROIDA NA VRIJEDNOSTI TROMBOCITA U BOLESNIKA S DJEČJOM ASTMOM

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren u: Dječja bolnica Srebrnjak

Mentor rada: doc. dr. sc. Damir Erceg

Rad ima: 31 list, 5 tablica i 1 sliku.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Damiru Ercegu na stručnim savjetima te izdvojenom trudu i vremenu, čija mi je pomoć uvelike olakšala pisanje ovog diplomskog rada.

Neizmjerno hvala i mojoj obitelji, prijateljima i dečku koji su mi bili podrška tijekom studija te na strpljenju i pomoći kad god je bilo potrebno.

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

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. KLASIFIKACIJA ASTME 1
1.2. ASTMA U DJEČJOJ DOBI 2
1.3. DIJAGNOSTIKA ASTME 3
1.4. TERAPIJA ASTME 3
1.4.1. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU ASTME 4
1.5. POREMEĆAJI BROJA TROMBOCITA 5
1.5.1. REAKTIVNA TROMBOCITOZA 6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 8
3. ISPITANICI I METODE 9
3.1. USTROJ STUDIJE 9
3.2. ISPITANICI 9
3.3. METODE 9
3.4. STATISTIČKE METODE 10
3.5. ETIČKA NAČELA 10
4. REZULTATI 11
5. RASPRAVA 16
6. ZAKLJUČAK 18
7. SAŽETAK 19
8. SUMMARY 20
9. LITERATURA 21
10. ŽIVOTOPIS 23

Popis kratica:

CRP – C-reaktivni protein

BHR – bronhalna hiperreaktivnost

GINA – Globalna inicijativa za astmu

IKS – inhalacijski kortikosteroidi

ISAAC – (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

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

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

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

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

Sat. O_2 – saturacija kisika

SŽS – središnji živčani sustav

T – trombociti

Tpo – trombopoetin

TM – tjelesna masa

TV – tjelesna visina

Popis tablica:

Tablica 1. Klasifikacija stupnjeva astme

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika

Tablica 3. Normalnost distribucije korištenih varijabli, Kolmogorov-Smirnovljev test

Tablica 4. Prikaz deskriptivnih podataka za korištene varijable

Tablica 5. Korelacije mjerenih varijabli

Popis slika:

Slika 1. Vrijednosti trombocita prije primjene sistemskih kortikosteroida (prijem) i vrijednosti trombocita nakon primjene sistemskih kortikosteroida (otpust)

1. UVOD

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva. Najčešći klinički simptomi kojima se astma očituje jesu ponavljajući napadaji kašlja, piskanja, zaduhe i napetosti u prsnom košu. Ti su simptomi udruženi s difuznom varijabilnom bronhoopstrukcijom koja je najčešće reverzibilna. Bronhoopstrukcija dovodi do hiperreaktivnosti dišnih puteva kod izloženosti različitim podražajima (izloženosti alergenu, vježbanje i virusne infekcije), što kod nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih puteva i uzrokuje određen stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije (1-4).

1.1. KLASIFIKACIJA ASTME

Astma ima varijabilan tijek bolesti jer se izmjenjuju razdoblja odsutnosti i pogoršanja bolesti. Očituje se različitim fenotipovima, može ući u remisiju i pojaviti se opet u odrasloj dobi. Napadaji se najčešće javljaju noću ili pred jutro, javljaju se naglo, dolazi do osjećaja gušenja, suhog kašlja i piskanja u prsima.

Možemo ju podijeliti u četiri stupnja, ovisno o trajanju i perzistentnosti simptoma. U tablici 1 vidimo podjelu astme po stupnjevima ovisno o učestalosti pojave simptoma tijekom dana i noći. Kod povremene astme simptomi se javljaju manje od jednom tjedno. Blaga i umjerena trajna astma imaju češću pojavu simptoma, gdje je kod umjerene trajne astme potrebno svakodnevno udisanje salbutamola. Posljednji je stupanj teška trajna astma kod koje oboljeli uz svakodnevne simptome i uzimanje lijekova imaju i ograničenja pri fizičkim aktivnostima (1, 3, 4).

Tablica 1. Klasifikacija stupnjeva astme

	DNEVNI SIMPTOMI	NOĆNI SIMPTOMI
Povremena astma	< 1 x tjedno/bez simptoma	≤ 2 x mjesečno
Blaga trajna astma	≥ 1 x tjedno, ali < 1 x dnevno	> 2 x mjesečno
Umjerena trajna astma	svakodnevni simptomi uz uzimanje salbutamola	> 1 x tjedno
Teška trajna astma	trajni simptomi i ograničena fizička aktivnost	česti

1.2. ASTMA U DJEČJOJ DOBI

Astma je najčešća kronična bolest u djece u većini razvijenih zemalja. U Republici Hrvatskoj, prema podatcima dobivenim na temelju rezultata prve i druge faze ISAAC (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) upitnika za različita područja (Međimurje, Primorsko-goranska županija, Grad Zagreb, Brodsko-posavska županija, Splitsko-dalmatinska županija) prevalencija piskanja (astme) u školske djece kreće se od 5,1 do 9,7% (5).

To je kronična upalna bolest koja je češća u djece s prisutnom atopijom u obitelji, a simptomi i egzacerbacije uzrokovani su različitim okidačima koji uključuju virusne infekcije, alergene, tjelesnu aktivnost, duhanski dim i druge inhalacijske iritanse i onečišćenja iz zraka.

Astma najčešće počinje u ranoj dječjoj dobi i u djece može imati različitu kliničku ekspresiju. Različiti fenotipovi astme imaju varijabilan tijek, mogu se pogoršavati ili ulaziti u remisiju tijekom odrastanja. Astma u djece u mnogim se aspektima razlikuje od astme u odraslih. Najjednostavnije se astma dječje dobi može definirati kao ponavljane epizode opstrukcije donjih dišnih puteva s intermitentnim simptomima bronhalne hiperreaktivnosti (BHR) na različite okidajuće čimbenike. U podlozi su kronična upala s posljedičnim oštećenjem bronhalnog epitela i strukturalnim promjenama bronhalne stijenke (remodeliranje). Ta definicija međutim nije uvijek lako primjenjiva u dojenčadi i male djece u kojih su simptomi astme varijabilni i netipični, a ograničenje protoka zraka kroz bronhe, kao ni bronhalna upala ne mogu se rutinski mjeriti. U toj su dobi piskanje i kašalj među najčešćim znakovima bolesti dišnog sustava. Iako je ponavljano piskanje često u predškolskoj dobi i 50% djece doživi barem jednu epizodu bronhoopstrukcije u prvih 6 godina života, u većine se

radi o prolaznom stanju koje prestaje tijekom predškolske i školske dobi, odnosno tranzitornom, neatopijskom piskanju (1, 3, 5, 6).

1.3. DIJAGNOSTIKA ASTME

Ne postoje dijagnostičke metode koje mogu sa sigurnošću potvrditi astmu kod djece mlađe od 5 godina jer se kod njih ne može ispitati bronhalna hiperreaktivnost objektivnim metodama. Uspješna dijagnostika moguća je samo detaljnim uzimanjem anamneze te dugim praćenjem i promatranjem odgovora djeteta na bronhodilatatore i anti-upalne lijekove. Simptomi koji ukazuju na sumnju da djeca do 5 godina imaju astmu su ponavljane epizode piskanja, ako se javljaju češće od jednom mjesečno, piskutavo disanje i kašalj u naporu te noćni kašalj posebno ako nije povezan s respiratornim infekcijama. Perzistentnost simptoma glavni je pokazatelj težine bolesti kod male djece i dojenčadi. Kod njih se dijagnoza postavlja na temelju terapijskog odgovora dok se kod veće djece i odraslih postavlja na temelju simptoma, reverzibilne i varijabilne bronhoopstrukcije koja je potvrđena pozitivnim bronhodilatacijskim testom (1, 3, 5, 6, 7).

1.4. TERAPIJA ASTME

Lijekovi za astmu dijele se u dvije skupine: prvu skupinu čine osnovni, protuupalni lijekovi koji se koriste kao kontroleri astme, a u drugoj su skupini simptomatski lijekovi koji se koriste za liječenje pogoršanja ili egzacerbacija astme. U simptomatske lijekove ubrajamo simpatikomimetike brzog i kratkog djelovanja (salbutamol) koji se koriste za brzo uklanjanje simptoma. Dok u protuupalne lijekove svrstavamo inhalacijske kortikosteroide (beklometazon, budezonid, flutikazon, ciklezonid), antagoniste leukotrijenskih receptora (LTRA) poput montelukasta, zatim dugodjelujuće beta-2-agoniste (SABA) kao što su salmeterol i formoterol te anti-Ige (omalizumab). Salmeterol je lijek koji ima dugotrajni bronhodilatacijski učinak (oko 12 h), koristi se za prevenciju noćnih i ranojutarnjih napadaja, ali se nikada ne koristi kao monoterapija, nego samo u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (1, 10).

Za izbor terapije bitna je procjena težine bolesti i očekivani stupanj kontrole bolesti. Također, izbor je uvjetovan dobi djeteta, suradljivošću djeteta i roditelja, fenotipom astme, plućnom funkcijom te postavljenim ciljevima kao i odabir odgovarajućeg inhalera i pomagala. Inhalacijska terapija najdjelotvorniji je oblik terapije jer lijek odlazi izravno u pluća i uz manju dozu lijeka dolazi se do jednakog terapijskog učinka te se smanjuje rizik od nastanka nuspojava. Kod male djece nemoguće je postići pravilan unos lijeka iz pumpice bez pomagala, stoga se uvijek primjenjuju komore za udisanje lijeka (1, 8, 9).

Cilj je farmakoterapije kontrola simptoma i prevencija egzacerbacija sa što je manje moguće nuspojava lijekova. Liječenju treba pristupiti stupnjevito s obzirom na ozbiljnost i učestalost simptoma prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA) i PRACTALL-a (1, 7). Cilj primjene tih smjernica postizanje je učinkovite kontrole bolesti, što se definira kao: minimum kroničnih simptoma (idealno bez njih), minimum egzacerbacija, bez potrebe hitnih posjeta liječniku, minimalno uzimanje beta-2-agonista kratkog djelovanja, mogućnost normalnih fizičkih aktivnosti i kvaliteta života djeteta usporediva s kvalitetom života zdravih vršnjaka, normalan PEF te minimum nuspojava (idealno bez njih) tijekom liječenja (7, 11).

Uz farmakoterapiju pri liječenju astme važna je primjena i općih mjera kao što su eliminacija alergena iz okoliša uklanjanjem tepiha i zavjesa, korištenjem nepropusnih navlaka za madrace te prestanak pušenja.

1.4.1. KORTIKOSTEROIDI U LIJEČENJU ASTME

Kortikosteroidi su najdjelotvorniji protuupalni lijekovi u astmi koji se u akutnoj astmi daju sustavno (oralno i intravenski) a u kroničnoj inhalacijskim putem. Oralni kortikosteroidi daju se samo u malim dozama bolesnicima s teškom trajnom astmom. Inhalacijski kortikosteroidi lijekovi su prvog reda u liječenju astme te se koriste u liječenju svih stupnjeva astme, poboljšavaju plućnu funkciju, smanjuju potrebu za hospitalizacijom te reduciraju učestalost i težinu egzacerbacija (1, 7, 8). Ako je kontrola neodgovarajuća pri niskoj dozi, nakon 2 mjeseca potrebno je otkriti razlog i povećati dozu ili koristiti inhalacijske kortikosteroide u kombinaciji s LTRA-om ili LABA-om. IKS se često daju u kombiniranim pripravcima (protuupalna i bronhodilatatorna komponenta) jer se bolja kontrola bolesti

postiže uz niže doze inhalacijskih kortikosteroida, a time se i pojednostavljuje primjena jer se daju dva lijeka jednom inhalacijom, stoga je i liječenje jeftinije (1, 7).

Kod povremene astme nije potrebna osnovna terapija, samo kratkodjelujući beta-2-agonist prema potrebi. U drugom stupnju bolesti primjenjuju se inhalacijski kortikosteroidi, dok se kod umjerene trajne astme uz inhalacijske kortikosteroide koriste i inhalacijski dugodjelujući beta-2-agonisti. Za tešku astmu inhalacijski kortikosteroidi primjenjuju se također s inhalacijskim dugodjelujućim beta-2-agonistom i uz to ako je potrebno jedno ili više od sljedećeg: teofilin postupnog oslobađanja, leukotrienski modifikator ili peroralni kortikosteroidi (1, 7, 10).

Kada se postigne kontrola astme, tijekom tri mjeseca treba pokušati smanjiti terapiju na najmanju razinu terapije koja je potrebna za održavanje kontrole, a uz sve stupnjeve astme uz propisanu terapiju treba propisati i beta-2-agonist kratkog djelovanja, čija je maksimalna dnevna doza 8 udaha. Egzacerbacije astme treba liječiti kratkotrajnom primjenom sustavnih kortikosteroida, oni u akutnom pogoršanju astme smanjuju broj i težinu pogoršanja, duljinu liječenja i potrebu za simpatikomimeticima. Liječenje je potrebno započeti čim prije jer primjena unutar jednog sata od pogoršanja značajno smanjuje potrebu za hospitalizacijom (1, 7, 10).

U današnje je vrijeme liječenje astme usmjereno na male dišne puteve primjenom inhalacijskih kortikosteroida s vrlo malim česticama. Ti novi pripravci IKS-a osiguravaju veću depoziciju lijeka u malim i velikim dišnim putevima, što rezultira boljim utjecajem na upalu. Ako su lijekovi primijenjeni na pravilan način, u odgovarajućoj dozi te uz poštivanje stupnjevitog pristupa, omogućena je dobra kontrola bolesti bez sistemskih nuspojava. Inhalacijski kortikosteroidi pri dugotrajnoj upotrebi u višim dozama mogu izazvati sistemske nuspojave kao što su zaostanak u rastu, insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde, katarakta te povišenje intraokularnog tlaka. Dok se od lokalnih nuspojava najčešće pojavljuju kandidijaza usta i ždrijela, promuklost i paradoksalni bronhospazam (1, 9, 10, 11).

1.5. POREMEĆAJI BROJA TROMBOCITA

Kvantitativni poremećaji broja trombocita dijele se na trombocitopenije i trombocitoze, smanjen, odnosno povećan broj trombocita. U ovom ćemo radu obraditi trombocitoze. Prema

mehanizmu nastanka one se dijele na dvije osnovne grupe – primarnu i sekundarnu (reaktivnu) trombocitozu (12, 13, 14).

Normalan broj trombocita kod novorođenčadi i djece do 7 godina iznosi od 150 x 10^9/L do 450 x 10^9/L. No, kod trombocitoze je taj broj povećan na >1000 x 10^9/L, ovisno o težini trombocitoze (12).

Od otkrića trombopoetina patomehanizmi primarne i sekundarne trombocitoze bolje su objašnjeni.

Primarna je trombocitoza mijeloproliferativna bolest koja je uzrokovana monoklonalnim ili poliklonalnim abnormalnostima hematopoetskih stanica ili abnormalnostima u biologiji trombopoetina (Tpo). Broj trombocita u perifernoj krvi značajno je povećan, često >1000 x 10^9/L, uz povećan broj i veličinu megakariocita u koštanoj srži (megakariocitna hiperplazija). Primarne trombocitoze klinički se najčešće očituju tromboembolijskim komplikacijama, ali i krvarenjem u slučaju kada je broj trombocita >1000 x 10^9/L. Primarna trombocitoza jako je rijetka kod djece i uglavnom se dijagnosticira kod odraslih (14).

Sekundarna trombocitoza rezultat je pojačane trombopoeze, koja se javlja kao reakcija na infekcije, upale, malignosti, operacije itd. (12, 13, 14).

1.5.1. REAKTIVNA TROMBOCITOZA

Sekundarna (reaktivna) trombocitoza kod djece je rezultat pojačane trombocitopoeze koja se javlja kao reakcija na infekcije (respiratorni trakt, gastrointestinalni trakt, SŽS), nedostatak željeza, krvarenja, maligne bolesti, splenektomije, kronične upale ili lijekove (kortikosteroidi, adrenalin, antibiotici, narkotici). Povećan je broj trombocita, ali je najčešće <1000 x 10^9/L i testovi funkcije trombocita uredni su. Trombociti su veliki, ali normalne morfologije i funkcije. Nema simptoma krvarenja ni tromboze, a u koštanoj srži povećan je broj megakariocita koji su normalnog volumena i izgleda. Povećana je proizvodnja Tpo-a i faktora rasta, posebno IL-6. IL-6 potiče megakariopoezu izravno i neizravno tako što potiče jetrenu Tpo produkciju (14).

Virusne i bakterijske infekcije najčešći su uzročnici sekundarne trombocitoze kod djece. Najviše slučajeva (60 – 80%) je zbog respiratornih infekcija te velik broj zbog urinarnih i gastrointestinalnih infekcija. Od neinfektivnih uzročnika česti uzročnik je manjak željeza, ali on se djelomično smatra čestim uzročnikom jer manjak željeza ima visoku incidenciju kod djece do 2 godine. Nadalje, uzročnici su i malignosti kao što su solidni tumori jetre (hepatoblastoma i hepatocelularni karcinom). Povezanost tumora jetre i trombocitoze javlja se zbog povećane proizvodnje jetrenog Tpo-a kod tih pacijenata (14).

Reaktivna trombocitoza povezana je i s liječenjem pojedinim lijekovima (adrenalin, kortikosteroidi i pojedini antibiotici). No, treba uzeti u obzir da je velik broj radova od prije otkrića funkcije Tpo-a. Novije analize serumskog Tpo-a dokazale su njegovu ulogu u reaktivnoj trombocitozi. U prvom tjednu kad je broj trombocita normalan, koncentracija cirkulirajućeg Tpo-a će se podići i onda postupno padati. Kada je broj trombocita na vrhuncu u oporavku tada će se i koncentracija Tpo-a vratiti u normalu (14). Devedeset posto djece koja se liječe kortikosteroidima zbog malignih bolesti razvit će trombocitozu tijekom liječenja (14).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su utvrditi učinak sistemske primjene kortikosteroida na vrijednosti trombocita u bolesnika s dječjom astmom te utvrditi postoji li povezanost drugih varijabli (spol, visina, masa, saturacija kisika) s učinkom sistemske primjene kortikosteroida na vrijednosti trombocita.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. USTROJ STUDIJE

Provedeno istraživanje predstavlja retrospektivnu kohortnu studiju. Mjerene varijable su: vrijednosti trombocita, tjelesna masa, tjelesna visina te saturacija kisika. Ispitanici su sami sebi kontrola (uzorci parova) jer su uspoređivane vrijednosti mjerenih varijabli prije i poslije primjene sistemskih kortikosteroida.

3.2. ISPITANICI

U svrhu istraživanja pretražen je Bolnički informacijski sustav 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 godini 2018. iz sustava je izdvojeno 107 ispitanika koji su zadovoljili uključne kriterije. Isključne kriterije nije zadovoljilo 73 bolesnika. 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 trombocita te ih zbog navedenog razloga nismo uključili u istraživanje. U 46 smo pacijenata u anamnezi imali 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 pulsnim oksimetrom Model 2500, Nonin Medical, Inc (SAD). Vrijednosti trombocita 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 apsolutne 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

24.11.2017., Etičko povjerenstvo Dječje bolnice Srebrnjak izdalo je suglasnost studentici Mireli Janjić za korištenje podataka iz Bolničkog informacijskog sustava u svezi istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada pod naslovom „Učinak primjene kortikosteroida na vrijednosti trombocita 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 8 ženskog spola (23,53%), a 26 muškog (76,47%). Osnovni deskriptivni podatci za korištene varijable prikazani su u tablici 2. Najstariji ispitanik imao je 14 godina, najmlađi ispitanik 3 godine, dok je ukupna prosječna dob ispitanika iznosila 6,9 godina. Prosječan broj dana liječenja iznosio je 4,6. Normalnost distribucije korištenih varijabli testiranaje Kolmogorov-Smirnovljevim testom, prije daljnjih analiza podataka, a rezultati testa prikazani su u tablici 3.

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika

Broj ispitanika	34
Broj muških ispitanika – udio	26 (76,47%)
Broj ženskih ispitanika – udio	8 (23,53%)
Dob (godine)	6,9±3,2
Terapija KS (dana)	4,6±1,4

Tablica 3. 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
Masa (kg)	0,158	34	0,032
Saturacija prijem	0,125	34	0,194
Saturacija otpust	0,251	34	0,000
Trombociti prijem (x10e9/L)	0,080	34	0,200*
Trombociti otpust (x10e9/L)	0,083	34	0,200*

*statistička razina značajnosti

Na temelju Kolmogorov-Smirnovljevog testa uočena je raspodjela drugačija od normalne za sve varijable izuzev trombocita. U skladu s tim, navedene varijable testirane su neparametrijskim statističkim testom (Wilcoxonov test), dok je parametrijska inačica T-test uparenih uzoraka korištena za varijable vrijednosti trombocita koje imaju normalnu raspodjelu.

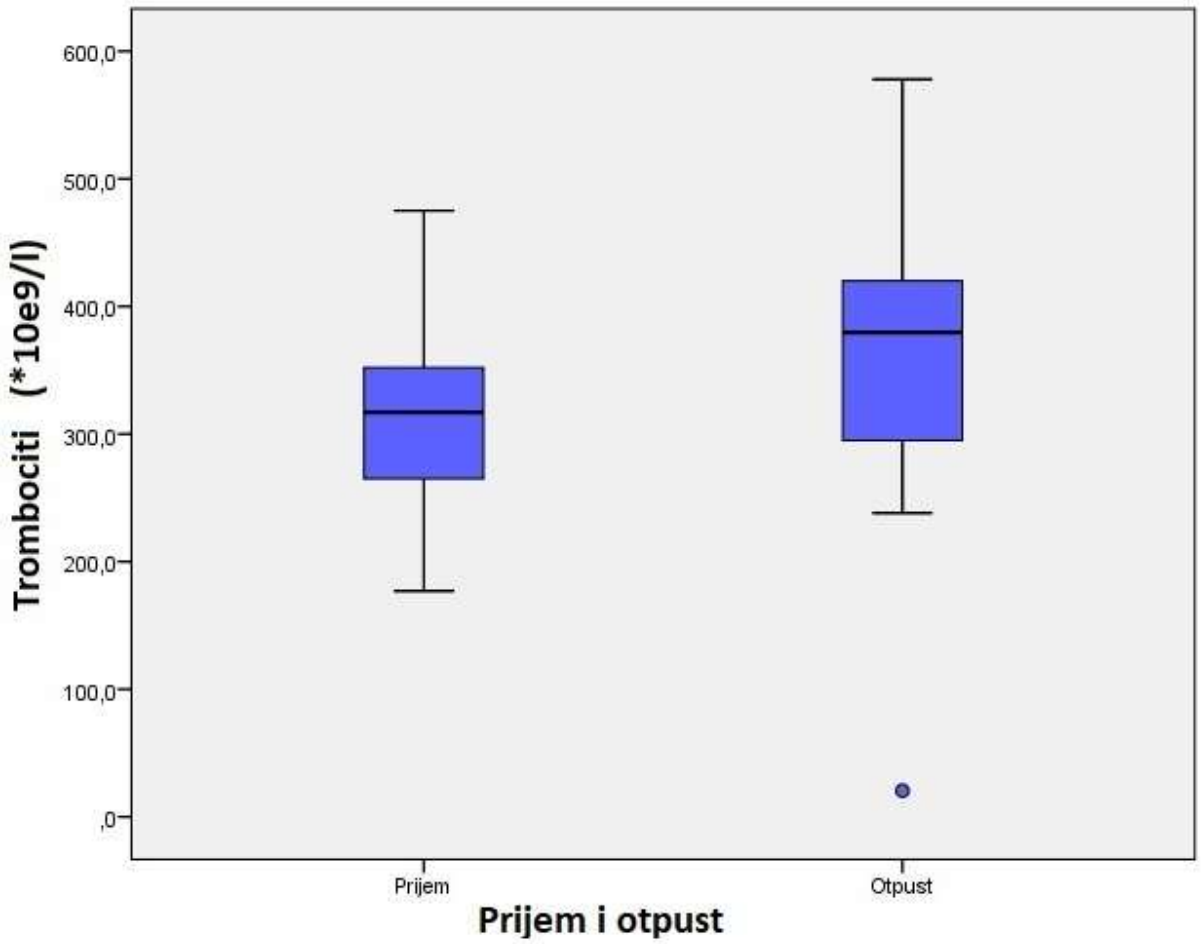
Ispitanici su na prijemu imali prosječnu vrijednost saturacije kisika 93,79%, dok je prosječna vrijednost saturacije kisika nakon završetka liječenja metilprednizolonom u dozi 1–2 mg/kg porasla na 97,51%, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p<0,05$). Prikaz deskriptivnih podataka (srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan, interkvartilni raspon) za varijable tjelesne visine, tjelesne mase, saturacije kisika pri prijemu, saturacije kisika pri otpustu, vrijednosti trombocita pri prijemu te vrijednosti trombocita pri otpustu) nalazi se u tablici 4.

Tablica 4. Prikaz deskriptivnih podataka za korištene varijable

	Srednja vrijednost			Standardna devijacija			Medijan			IKR		
Spol	M	Ž	U	M	Ž	U	M	Ž	U	M	Ž	U
TV (cm)	119,48	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	33,80	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 otpust (%)	97,50	97,13	97,41	0,81	0,83	0,82	97,00	97,00	97,00	1,00	1,25	1,00
T prijem	319,00	305,40	315,79	73,59	55,27	69,18	319,50	297,50	317,00	92,75	70,25	83,50
T otpust	382,65	372,60	380,29	87,59	72,43	87,95	397,00	354,50	382,00	137,00	76,75	103,00
Broj ispitanika	26	8	34	26	8	34	26	8	34	26	8	34

TV=tjelesna visina; TM=tjelesna masa; T=trombociti; sat. O_2,=saturacija kisika.

Na slici 1, vidimo porast vrijednosti trombocita pri otpustu s bolničkog liječenja (380,29±87,79) u odnosu na vrijednosti pri prijemu na bolničko liječenje (315,79±69,18), što predstavlja statistički značajnu razliku ($p<0,05$). U tablici 3 prikazana je deskriptivna statistika (srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan, interkvartilni raspon) mjerenih varijabli (saturacija kisika pri prijemu i otpustu, kao i vrijednosti trombocita pri prijemu i otpustu s liječenja).



Slika 1. Vrijednosti trombocita prije primjene sistemskih kortikosteroida (prijem) i vrijednosti trombocita nakon primjene sistemskih kortikosteroida (otpust)

U tablici 5 prikazane su korelacije između mjerenih varijabli (broj trombocita u krvi pri prijemu, broj trombocita u krvi pri otpustu, dob, broj dana u bolnici, tjelesna masa, tjelesna visina, saturacija kisika pri prijemu, saturacija kisika 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 trombocita prije terapije sistemskim kortikosteroidima i vrijednosti trombocita nakon terapije sistemskim kortikosteroidima ($r=0,411$; $p<0,05$).

Tablica 5. Korelacije mjerenih varijabli (dob, broj dana u bolnici, tjelesna masa, tjelesna visina, saturacija kisika pri prijemu, saturacija kisika pri otpustu, broj trombocita u krvi pri prijemu, broj trombocita u krvi pri otpustu)

	Dob	Broj dana u bolnici	T.M. (kg)	T.V. (cm)	Sat. O_2 (%) prijem	Sat. O_2 (%) otpust	T (broj) prijem	T (broj) otpust
Dob	r=1,0	r=0,076	r=0,810**	r=0,787**	r=-0,103	r=-0,128	r=-0,182	r=-0,215
Broj dana u bolnici	p=0,669	r=1,0	r=0,115	r=0,197	r=0,355*	r=-0,070	r=-0,003	r=0,120
T.M. (kg)	p<0,01	p=0,519	r=1,0	r=0,716**	r=0,029	r=-0,317	r=-0,072	r=-0,110
T.V. (cm)	p<0,01	p=0,264	p<0,01	r=1,0	r=0,206	r=-0,112	r=-0,170	r=-0,215
Sat. O_2 (%) prijem	p=0,561	p=0,053	p=0,872	p=0,242	r=1,0	r=-0,052	r=0,016	r=-0,076
Sat. O_2 (%) otpust	p=0,470	p=0,693	p=0,068	p=0,530	p=0,772	r=1,0	r=0,221	r=0,216
T (broj) prijem	p=0,303	p=0,988	p=0,688	p=0,337	p=0,928	p=0,209	r=1,0	r=0,807**
T (broj) otpust	p=0,221	p=0,500	p=0,534	p=0,223	p=0,221	p=0,699	p<0,05	r=1,0

TM=tjelesna masa; TV=tjelesna visina; sat. O_2,=saturacija kisika; T=trombociti.

U desnom gornjem kutu tablice prikazani su Spearmanovi koeficijenti korelacije (r=ro), 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 trombocita nalazimo u različitim patofiziološkim stanjima, među kojima izdvajamo infekcije, maligne bolesti, primjenu lijekova među kojima pak 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 podatcima, najčešći uzrok povišenja broja trombocita su infekcije, što je sukladno našim podatcima, 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, 3, 4, 8). Tako je od početnih 107 ispitanika, uključne i isključne 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 u skladu su s literaturnim podatcima 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. 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 trombocita prije terapije sistemskim kortikosteroidima i vrijednosti trombocita 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 trombocita u perifernoj krvi. Ratto i grupa autora dokazali su kako različite doze sistemskih kortikosteroida, primijenjenih na različite načine (oralno i intravenski) u odraslih ne utječu na poboljšanje spirometrijskih parametara poput FEV1, niti skraćuju hospitalizaciju (17). Slične rezultate dobili su Becker i suradnici kod djece (18). 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 (18, 19).

6. ZAKLJUČAK

Sistemska primjena kortikosteroida u liječenju akutnog pogoršanja u bolesnika s dječjom astmom statistički značajno podiže vrijednosti trombocita i saturaciju kisika u odnosu na vrijednosti prije početka terapije. Statistički značajna pozitivna korelacija utvrđena je između varijabli dobi i tjelesne visine te dobi i tjelesne mase, što je očekivano s obzirom na rast i razvoj ispitanika. Isto tako uočena je i pozitivna korelacija između vrijednosti trombocita pri prijemu, prije sistemske primjene kortikosteroida i vrijednosti trombocita pri otpustu, nakon sistemske primjene kortikosteroida. Navedena korelacija očekivana je imajući u vidu statistički značajnu razliku u vrijednostima broja trombocita prije i nakon terapije te sam učinak sistemski primijenjenih kortikosteroida na trombocite.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja je ispitati učinak sustavne primjene kortikosteroida na vrijednosti trombocita u bolesnika s dječjom astmom liječenih bolnički u Dječjoj bolnici Srebrnjak u 2018. godini.

NACRT STUDIJE: Studija je ustrojena kao retrospektivna kohortna studija.

ISPITANICI I METODE: Korišteni su podatci iz Bolničkog informacijskog sustava, uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva Dječje bolnice Srebrnjak. Pretraživanjem je nađeno 107 bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije (pogoršanje astme i sustavna primjena kortikosteroida). Nakon primjene isključnih kriterija (dvije kontrolne točke mjerenja, isključenje bolesnika kod kojih je već počela primjena kortikosteroidne terapije prije prijema na bolničko liječenje te izdvajanje bolesnika koji su imali znakove upale (povišena tjelesna temperatura ili porast upalnih parametara)), isključne kriterije zadovoljilo je 34 ispitanika. Promatrane su varijable spol, tjelesna visina, tjelesna masa, saturacija kisika, broj trombocita.

REZULTATI: Rezultati istraživanja ukazuju na statistički značajnu razliku u vrijednostima trombocita mjerenih prije i poslije terapije sustavnim kortikosteroidima. Isto tako nađena je statistički značajna razlika u varijabli saturacije kisika prije i poslije terapije, što je očekivani rezultat s obzirom na učinak sustavne primjene kortikosteroida u liječenju akutnog pogoršanja dječje astme. Utvrđena je i povezanost varijabli tjelesne visine i tjelesne mase s dobi, tjelesne visine i tjelesne mase međusobno, kao i korelacija u vrijednostima trombocita prije i poslije terapije sustavnim kortikosteroidima.

ZAKLJUČAK: Navedene korelacije bile su očekivane s obzirom na učinak sustavnih kortikosteroida na vrijednosti broja trombocita i na saturaciju kisika, kao i njihovu ulogu u liječenju akutnog pogoršanja astme.

Ključne riječi: broj trombocita; dječja astma; pogoršanje astme; sustavna primjena kortikosteroida.

8. SUMMARY

The effect of corticosteroids on platelet counts in patients with childhood asthma

OBJECTIVES: The aim of this study is to examine the effect of systemic administration of corticosteroids on platelet count in patients with childhood asthma treated at the Srebrnjak Children's Hospital in 2018.

STUDY DESIGN: The study is structured as a retrospective cohort study.

PARTICIPANTS AND METHODS: Information from the Hospital Information System was used, with the prior approval of the Ethics Committee of the Srebrnjak Children's Hospital. The search found 107 patients who met the inclusion criteria (exacerbation of asthma and concomitant use of corticosteroids). When applying the exclusion criteria (two checkpoints, exclusion of patient who had already started corticosteroid therapy before the admission to hospital, and patients with signs of infection (fever or increased inflammation markers – CRP)), 34 more patients were excluded from the research. The research observed the following parameters: body height, body weight, sex, oxygen saturation, and platelet count.

RESULTS: A statistically significant difference was found in the platelet count and oxygen saturation before and after the therapy, which is the expected result given the effect of the systemic corticosteroid use in the treatment of acute exacerbation of pediatric asthma. The positive correlation was found between the height and age and the weight and age, as well as body height and body weight. Correlation in platelet count before and after the systemic corticosteroid treatment was established as well.

CONCLUSION: These correlations were expected taking into consideration the effect of systemic corticosteroids on platelet count and oxygen saturation, as well as their role in the treatment of acute exacerbation of asthma.

Key words: asthma exacerbation; childhood asthma; systemic corticosteroids; platelet count.

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. Turkalj M, Zrinski Topić R, Plavec D i sur. Alergije. U: Medicinska biokemija i laboratorijska dijagnostika. E. Topić, D. Primorac, S. Janković, M. Štefanović, urednici, 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; Zagreb. 2018:494-514.

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. Aberle N, Kljajić Bukvić B, Blekić M i sur. Allergic Diseases and Atopy Among School Children in Eastern Croatia. Acta Clin Croat. 2018 Mar; 57(1):82-90.

6. Bakirtas A. Diagnostic challenges of childhood asthma. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(1):27–33.

7. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63: 5-34.

8. Turkalj M, Plavec D, Erceg D. Osobitosti astme u djece. Medicus. 2011; 20 (2)163-168.

9. Gudelj I, Miše K. Smjernice za liječenje astme-uloga IKS-a. Medicus. 2013; 22(1): 13-20.

10. Tudorić N. Farmakoterapija alergijskih bolesti dišnog sustava. Medicus. 2002; 11(1): 59-66.

11. Gagro A. Astma u djece. Acta Med Croatica. 2011; 65: 169-179.

12. Margetić S, Čaržavec D. Bolesti hemostaze. U: Medicinska biokemija i laboratorijska dijagnostika.E. Topić, D. Primorac, S. Janković, M. Štefanović, urednici, 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; Zagreb. 2018:349-387.

13. Dame C, Sutor AH. Primary and sacondary thrombocytosis in childhood. British Journal of Heamatology. 2005; 129: 165-177.

14. Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimichael. Thrombocytosis in childhood. Indian Pediatrics. 2008; 45: 669-677.

15. Ivković-Jureković I. Specifičnosti astme dječje dobi. Medicus. 2013; 22(1), 43-48.

16. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.

17. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP, authors. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA. 1988;260:527–9.

18. 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.

19. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. Ann Thorac Med. 2014; 9(4): 187-192.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Mirela Janjić

Datum i mjesto rođenja: 6.3.1995., Slavonski Brod

Adresa i mjesto stanovanja: Matije Gupca 23, 35252 Sibinj

Mobitel: 0977931039

Adresa e-pošte: mirelajanjic@gmail.com

Obrazovanje:

2016. – 2019. Medicinski fakultet u Osijeku – Diplomski sveučilišni studij Medicinskolaboratorijska dijagnostika

2013. – 2016. Zdravstveno veleučilište Zagreb – Preddiplomski stručni studij Medicinskolaboratorijska dijagnostika

2009. – 2013. Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod