Trombocitopenija u djece

Deveđija, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:123420

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Devađija

Trombocitopenija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Devađija

Trombocitopenija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Diplomski rad je izrađen u Klinici za pedijatriju, Zavoda za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
4. TROMBOCITOPENIČNE PURPURE 3
    4.1. EPIDEMIOLOGIJA 3
    4.2. PATOGENEZA 4
    4.3. KLINIČKA SLIKA 5
    4.4. LABORATORIJSKE ZNAČAJKE 7
    4.5. LIJEČENJE 8
5. TROMBOCITOPENIJE U NOVOROĐENČETA 11
6. NASLJEDNE TROMBOCITOPENIJE 12
    6.1. KONGENITALNA AMEGAKARIOCITNA TROMBOCITOPENIJA 12
    6.2. FANCONIJEVA ANEMIJA 13
    6.3. TROMBOCITOPENIJA SA SINDROMOM NEDOSTATKA RADIUSA – SINDROM TAR 13
7. KVALITATIVNI POREMEĆAJ TROMBOCITA 14
    7.1. WISKOTT-ALDRICHOV SINDROM 14
    7.2. MAY-HAGGLINOVA ANOMALIJA 14
    7.3. SINDROM SIVIH TROMBOCITA 15
8. MIKROANGIOPATSKE BOLESTI S TROMBOCITOPENIJOM 16
    8.1. HEMOLITIČKO-UREMIČKI SINDROM 16
    8.2. DIFUZNA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA 17
9. SEKVESTRACIJA 18
    9.1. HIPERSPLENIZAM 18
    9.2. KASABACH-MERRITT SINDROM 19
10. LIJEKOVI KOJI UZROKIJU TROMBOCITOPENIJU 21
12. ZAKLJUČAK 22
13. ZAHVALA 23
14. LITERATURA 24
14. ŽIVOTOPIS 28

1. SAŽETAK

TROMBOCITOPENIJA U DJECE

Ivana Deveđija

Trombociti su mali dijelovi stanice koji igraju važnu ulogu u zgrušavanju krvi, formiranjem trombocitnih čepova. Trombocitopenija se definira brojem trombocita manjim od 150x10/L. Uzroci trombocitopenije su povećana razgradnja i uništenje trombocita, smanjena proizvodnja trombocita i uništavanje trombocita u slezeni. Na trombocitopeniju treba posumnjati kada dijete ima često modrice, krvne podljeve u koži i sluznicama. Osnovni cilj liječenja pacijenata s trombocitopenijom je postizanje odgovarajućeg broja trombocita kako bi se spriječilo ozbiljno krvarenje.

Najčešći uzrok trombocitopenije u djece je idiopatska trombocitopenična purpura (ITP). Pojam idiopatska ukazuje na nepoznavanje pravog uzroka pada broja trombocita. Zna se da imunološki sustav razara trombocite, što rezultira modricama i obilnim krvarenjem. U većine djece je ITP akutno stanje koje se blago, te se rješava bez liječničke intervencije. Ako je potrebno liječenje, najčešće se liječi kortikosteroidima kako bi se spriječio napad imunološkog sustava. U težim slučajevima su potrebni splenektomija i imunosupresivi kako bi se trombocitopenija stavila pod kontrolu.

U 75% novorođenčadi s trombocitopenijom, ona je prisutna pri porođaju ili se razvije unutar 75 sati. Većina novorođenčadi s trombocitopenijom je rođeno prerano zbog insuficijencije posteljice tijekom trudnoće i/ ili fetalne hipoksije. 25-30% slučajeva novorođenačke trombocitopenije je povezano s povećanom potrošnjom trombocita ili sekvestracijom trombocita u slezeni. Transplacentarni prijelaz majčinih aloantitijela i autoantitijela je uzrokom 15-20% slučajeva trombocitopenija pri porodu. Za 10-15% neonatalnih trombocitopenija je odgovorna disiminirana intravaskularna koagulacija koja je povezana s neonatalnom asfiksijom i sepsom.

Ključne riječi: trombocitopenija, idiopatska trombocitopenična purpura, djeca

2. SUMMARY

THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

Ivana Deveđija

Platelets (thrombocytes) are small pieces of cell that play an important role in blood clotting by clumping and forming plugs when necessary. Thrombocytopenia, defined as a platelet count of less than 150x109/L. Causes of thrombocytopenia include increased breakdown and destruction of platelets, reduced production of platelets or platelets trapped in the spleen. Thrombocytopenia should be suspected when a child presents with a history of easy bruising or bleeding, particulary mucosal or cutaneous bleeding. The principal management goal in all patients who have thrombocytopenia is to maintain a safe platelet count to prevent significant bleeding.

The most common reason of thrombocytopenia in children is idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Idiopathic is a term indicating that there is no known cause for the drop in platelets. What is inderstood is that the immune system is destroying platelets, resulting in easy bruising and abnormal amounts of bleeding. In most children, ITP is acute and may be mild enough to resolve on its own without medical intervention. The most common treatment involves corticosteroids that interrupt the immune system's attack on blood platelets. In severe cases, splenectomy and stronger immunosuppressive medications may be necessary to get the condition under control.

Thrombocytopenia is either present at birth or develops in the first 72 hours of life in 75% of the neonates. The majority of newborns with thrombocytopenia are born prematurely after pregnancies complicated by placental insufficiency and/or fetal hypoxia. 25-30% cases of neonatal thrombocytopenia are ralated with increase platelet consumption or sequestration to the spleen. Transplancental passage of maternal platelet alloantibodies and autoantibodies account for 15-20% of thrombocytopenia present at birth. Disseminated intravascular coagulapathy associated with perinatal asphyxia and sepsis is responsible for 10-15% cases of neonatal thrombocytopenia.

Key words: thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, children

3. UVOD

Trombociti su najmanje stanice krvi, bez jezgre, veličine dva do tri mikrona. Prosječan život trombocita je 2-7 dana, a propadaju pri procesu hemostaze ili ih fagocitiraju stanice retikuloendotelnog sustava. Oko 80% nalazi se u cirkulaciji, a ostali se nalaze u slezeni. U zdrava čovjeka dnevno se stvara 1-5 x 10^{11} trombocita. Stvaraju se u koštanoj srži iz nediferenciranih pluripotentnih matičnih stanica. Stvaranje trombopoetina povećano je u stanjima trombocitopenije. Proizvodnju trombocita stimulira trombopoetin koji se, uglavnom, stvara u stanicama kore bubrega i u jetri. Zreli megakariociti imaju tipičnu morfologiju: veliku citoplazmu s brojnim granulama. Te granule su prethodnici trombocita. Iz jednog megakariocita nastaje 3000-4000 trombocita. Diferenciranjem nastaje megakarioblast, a zatim megakariocit. Homeostaza trombocita je ovisna o proizvodnji, raspodjeli i potrošnji trombocita. Hemostatska aktivnost trombocita ovisi o adheziji, kontrakciji, sekreciji i agregaciji trombocita. Pri ozljedi krvne žile oštećeni endotel i kolagen stimuliraju adheziju trombocita uz faktor VIII. Nakon adhezije trombocita za stijenku krvne žile stvara se primarni trombocitni čep. Za membranu trombocita vezani čimbenici koagulacije plazme stvaraju fibrin. Nakupina trombocita pričvršćena fibrinom stvara sekundarni trombocitni čep, koji privremeno zatvara stijenku oštećene krvne žile. Stvaranje trombocitnog čepa nezamjenjiv je dio hemostatskog mehanizma (Zergollern i sur. 1994).:.

Bolesti trombocita se dijele prema broju trombocita na:

a. umjerene trombocitopenije (broj trombocita od 50-150x10^9/L)
b. trombocitopenije srednjeg stupnja (broj trombocita od 30-50x10^9/L)
c. teške trombocitopenije (broj trombocita od 10-30x10^9/L)
d. vrlo teške trombocitopenije (broj trombocita ispod 10x10^9/L) (Smokvina M, Čilić S. 2006)

Normalne vrijednosti broja trombocita u djece su 150-350x10^9/L. Kod normalnog, na vrijeme rođenog novorođenčeta vrijednosti trombocita su 120-300x10^9/L, dok prematurusi imaju značajnu trombocitopeniju ispod 100x10^9/L (Zergollern i sur. 1994).

Po promjenama u koštanoj srži, trombocitopenije se dijele u (Zergollern i sur. 1994):

a) Trombocitopenije s normalnim ili povećanim brojem megakariocita (megakariocitna koštana srž)
b) Trombocitopenije sa smanjenim brojem megakariocita (amegakariocitna koštana srž).

Trombocitopenije u djece nastaju zbog (Zergollern i surad. 1994):

a) Smanjenog stvaranja trombocita u koštanoj srži
b) Povećanog i ubrzanog razaranja trombocita periferne krvi
c) Izdvajanja trombocita u povećanoj slezeni

U trombocitopeniji s povećanim ili normalnim brojem megakariocita u koštanoj srži manjak trombocita u perifernoj krvi nastaje zbog ubrzanog razaranja, povećane sekvestracije ili zbog povećane potrošnje trombocita. Najčešće, trombocitopeniju dječje dobi uzrokuje ubrzano razaranje trombocita stvorenim antitijelima. Orijaški hemangiom i diseminirana intravaskularna koagulacija također uzrokuju pojačanu potrošnju i nedostatak trombocita u perifernoj krvi. U bolesnika sa smanjenim brojem megakariocita u koštanoj srži, uzroci bolesti mogu biti urođene ili stečene aplazije koštane srži. Tumorske bolesti koje infiltriraju koštanu srž često su praćene trombocitopenijom. Bolesnici s jako povećanom slezenom obolijevaju zbog povećane sekvestracije trombocita u slezeni (Zergollern i surad. 1994). Pri sumnji na bolest trombocita treba izvršiti sljedeće laboratorijske pretrage (Zergollern i sur. 1994).:

a) Broj trombocita
b) Vrijeme krvarenja
c) Retrakcija koaguluma
d) Adhezivnost trombocita
e) Agregacija trombocita
f) Punkcija koštane srži
g) Antitijela na trombocite
h) Kinetika trombocita

Kod trombocitopenije broj trombocita, vrijeme krvarenja i retrakcija koaguluma često omogućuju postavljanje dijagnoze.

4. TROMBOCITOPENIČNE PURPURE

Trombocitopenične purpure najčešći su uzrok pojačane sklonosti krvarenjima u dječjoj dobi. Klinički sindromi izazvani sniženim brojem trombocita nazivaju se raznim imenima: esencijalna trombocitopenija, purpura haemorrhagica, Mmorbus Werlhof, primarna trombocitopenična purpura, idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) i autoimuna trombocitopenična purpura (ATP). Međunarodna radna skupina za ITP je 2009. godine predložila novi naziv –imuna trombocitopenija te je definirala kriterije za dijagnozu i podjelu s obzirom na trajanje bolesti (Roderhiero F et al. 2009). ITP je od tada definirana brojem trombocita manjim od $100x10^9$/L. S obzirom na trajanje bolesti ITP je podijeljen na:

- novodijagnosticirani (akutni) - trajanje do 3 mjeseca od postavljene dijagnoze
- perzistentni - od 3 do 12 mjeseci od postavljene dijagnoze
- kronični - traje dulje od 12 mjeseci

Navedena podjela prema trajanju bolesti važna je zbog mogućnosti spontane remisije tijekom prve godine od postavljanja dijagnoze (Ostojić Kolonić S et al. 2013).

4.1. EPIDEMIOLOGIJA

Idiopatska trombocitopenična purpura je relativno rijetka bolest krvarenja u djece. Incidencija novodijagnosticiranih je 4-5 slučajeva na 100,000 djece. Studija u Kuwaitu je objavila visoku incidenciju idiopatske trombocitopenične purpure: 125 slučajeva na 1,000,000 djece (http://emedicine.medscape.com/article/779545-overview#a0199). 75% slučajeva je akutnog tipa, a 25% kroničnog tip (Lilleyman JS et al. 1999). Kronični ITP u djece se javlja u 0,46 na 100,000 djece godišnje (Reid MM. 1995). Najčešće se javlja u djece u dugoj i trećoj godini života (http://emedicine.medscape.com/article/779545-overview#a0199).

Brojna su istraživanja rađena kako bi se otkrili prediktorni faktori kronične idiopatske trombocitopenije. Starija djeca češće obolijevaju od kroničnog ITP-a. Inicijalni broj trombocita manji od 20,000/Ul, pozitivna anamneza o prethodnoj infekciji ili cijepljenju su prediktivni faktori za akutni oblik. Djeca koja su obolijevala od

kroničnog tipa češće imaju u anamnezi neutropeniju, epileptičke napadaje, smanjenu porođajnu težinu te su niska rastom (Masaru Kubota el al.2010).

Do dvanaeste godine života jednakomjerno obolijevaju djevojčice i dječaci, a kasnije tri do četiri puta češće djevojčice. Također razni alergeni mogu izazvati akutni pad broja trombocita. Većina bolesnika spontano ozdravi nakon nekoliko tjedana ili mjeseci.

4.2. PATOGENEZA

Najčešća trombocitopenija djeteta, tzv. „Idiopatska“ trombocitopenična purpura, gotovo je uvijek (u više od 90% bolesnika) uzrokovana autoimunim mehanizmima pa je bolji naziv bolesti autoimuna trombocitopenična purpura. ITP se u djece najčešće javlja nakon virusnih infekcija (virus influence, rubeole, parotitisa, parva, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virusa). Ranije se samo pretpostavljalo da da se trombociti razaraju posredstvom protutijela preko Fcγ receptora makrofaga, ponajviše FcγRIIA i FcγRIIIA koji se najvećim djelom nalazi u jetri i slezeni (Cines DB at al. 2002). Ne stvara se samo jedno specifično protutijelo koje se veže na trombocite nego se tijekom bolesti stvaraju različita nova protutijela. Uzrok nastanka tih protutijela nije poznat. Ona su najčešće tipa IgG, rjeđe IgM ili IgA (McMillan R.2000). Velikim dijelom nastaju u slezeni. Antitijela se vežu za površinske antigene, glikoproteine IIb/IIIa ili GPIb-IX. Aktiviranje T-pomoćničke stanice i vezanje s antigen prezentirajućom stanicom ima za posljedicu oslobađanje citokina kao što su IL-2 i INFγ, što dovodi do aktivacije B-stanica i proizvodnje antitijela. Ne uzrokuje svako protutijelo nastanak trombocitopenije. Poznato je da manje od 50% protutijela protiv glikoproteina IIb/IIIb ima i patogenetski potencijal pokretanja procesa uništavanja trombocita (Ostojić Kolonić S et al. 2013).

In vitro pokusi su pokazali da bolesnici s imunološkom trombocitopenijom imaju citotoksične T-stanice koje izravno oštećuju trombocite i megakariocite. U kontroli trombocitopoeze važnu ulogu ima i proizvodnja trombopoetina. Kod aplastične anemije ili kemoterapijom izazvane trombocitopenije, razina trombopoetina raste, jer je broj trombocita snižen. Međutim, kod imunološke trombocitopenije razina trombopoetina je normalna ili snižena (Provan D. et al. 2010).

Istraživanja in vitro su otkrila da je smanjenje broja megakariocita u kroničnom ITP-u posljedica pojačane apoptoze, fagocitoze, aktivacije komplementa i inhibicije sazrijevanja megakariocita, trombocitnih prekursora čime se objašnjava zastoj u trombopoezi (Chang M et al. 2003).

Već pri porodu trombociti mogu biti sniženi pa se to naziva kongenitalna trombocitopenija. Snižavanje trombocita u bilo kojoj životnoj dobi predstavlja stečenu trombocitopeniju.

4.3. KLINIČKA SLIKA

Ne može se ni po kliničkim znacima u početnom stadiju ni po laboratorijskim analizama predvidjeti tijek i trajanje bolesti. Vrijeme od infekta ili davanja nekog lijeka do pada broja trombocita obično traje dva do tri tjedna. Nakon toga javljaju se znaci hemoragične dijateze po koži i sluznicama, kao što su sitna točkasta, petehijalna krvarenja i krvni podljevi. Naročito se javljaju na mjestima gdje je koža neposredno nad kostima, kao što su rebra, skapule, ramena, ekstremiteti i zdjelica. Iz nosa, desni, crijeva ili mokraćnog mjehura bolesnik krvari obično samo u prvim tjednima. Krvarenja u središnji živčani sustav najopasnija su komplikacija trombocitopenije, ali na sreću, su rijetka. Javljaju se u 0,1-1% pacijenata (Butros JL et al. 2003). Glavobolja, krvarenje u meko nepce i izdašna krvarenja u druge dijelove tijela obično prethode krvarenju u središnji živčani sustav. Petehije, ekhimoze i krvarenja iz nosa i desni ne utječu ozbiljno na opće stanje bolesnika, no menometroragije i krvarenje u središnji živčani sustav mogu ugroziti život bolesnika. U 10% djece palpabilna je slezena. Opće stanje djeteta u pravilu je dobro. Na malignu bolest ili sistemnu autoimunu bolest može upućivati limfadenopatija, hepatosplenomegalija, bolovi u kostima, visoka temperatura, loše opće stanje.

Klinička ocjena krvarenja u dječjoj ITP metodom po Buchanan-u. (Buchanan GR et al. 2002)

- 1. stupanj (minor):
  koža: moguća po neka nova petehija ili hematom
  epistaksa: krv u nosnicama ili na jastuku
  usna šupljina: petehije na nepcu

općenito: minimalna ili blaga kožna krvarenja bez mukoznih krvarenja

- 2. stupanj (blagi)
  koža: utvrđene nove petehije i hematomi
  epistaksa: aktivno krvarenje manje od 15 minuta
  usna šupljina: submukozna krvarenja, vezikule, bez aktivnog krvarenja
  općenito: umjereno ili teško kožno krvarenje bez mukoznog krvarenja
- 3. stupanj (umjeren)
  koža: brojne petehije i hematomi
  epistaksa: aktivno krvarenje više od 15 minuta
  usna šupljina: intermitentno aktivno krvarenje
  općenito: mukozno krvarenje koje ne zahtjeva medicinsku intervenciju
- 4. stupanj (teški)
  koža: proširene petehije i hematomi
  epistaksa: ponovljeno i kontinuirano krvarenje
  usna šupljina: kontinuirano krvarenje
  općenito: mukozno krvarenje ili suspektno unutrašnje krvarenje koje zahtjeva medicinsku intervenciju
- 5. stupanj (po život opasan)
  koža: jako izražene petehije i hematomi
  epistaksa: jako izražena
  usna šupljina: kontinuirano krvarenje
  općenito: dokazano CNS krvarenje ili po život opasno krvarenje na bilo kojem mjestu

Za ocjenu težine krvarenja još se koristi i klasifikacija ITP-a metodom Bolton-Maggs,1997

1. ITP BEZ SIMPTOMA - nema znakova krvarenja
2. BLAGA ITP - na djetetu se nalaze modrice petehije, povremeno se primjećuje epistaksa, ali bolest nema utjecaja ili ima mali utjecaj na djetetove dnevne aktivnosti.
3. UMJERENA ITP - dijete ima opsežna kožna krvarenja, ali nema opsežna krvarenja u sluznici. U djeteta se pojavljuju teže epistakse i menoragije.
4. TEŠKA ITP - dijete ima opsežna krvarenja (epistaksa, melena i/ili menoragij) koja zahtijevaju hospitalizaciju. Krvarenja teško narušavaju kvalitetu djetetova života.

4.4. LABORATORIJSKE ZNAČAJKE

Najuočljivija promjena u krvnoj slici bolesnika s trombocitopenijom je smanjen broj trombocita u perifernoj krvi. U krvnoj slici, iz sniženog broja trombocita, često se nađe povećan MPV i PDW. Ako bolesnik jače krvari snizuju se vrijednosti hemoglobina i hematokrita, te nastaje posthemoragična anemija. Dugotrajno krvarenje uzrokuje nedostatak željeza. Broj leukocita obično se ne mijenja, ali ponekad u akutnoj fazi bolesti raste(Premužić Lampič M 2000).

U koštanoj srži, ovisno o uzroku trombocitopenije, broj megakariocita je normalan ili povećan, a od morfoloških promjena mogu se naći jača bazofilnija citoplazma i oskudnije granule (znak defektnog sazrijevanja). Mogu se naći i veliki megakariociti s većim brojem dioba jezgara. Pregled stanica koštane srži koristan je više zbog eventualnog otkrivanja primarne bolesti (hemoblastoma i pancitopenije), nego zbog broja megakariocita i analize njihova izgleda.

Vrijeme krvarenja je obično produljeno, ali je uvijek produljeno uz broj trombocita manji od $40x10^9$/L. Retrakcija ugruška je oslabljena uz nizak broj trombocita i uz protutijelima oštećene trombocite.

Otkrivanje antitijela ima visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost. To znači da negativan nalaz testa ne isključuje imunološku trombocitopeniju. Otkrivanje antitijela nema praktičnu važnost, pa se ne preporučuje njihova detekcija u rutinskoj analizi. (Provan D et al. 2010). Otkrivanje antitijela je korisno kod neriješenih uzroka trombocitopenija (npr. povezanih s korištenjem lijekova) (Provan D et al. 2009).

Trajanje života trombocita, određeno radioaktivnom tehnikom s pomoću Cr ili In , kraće je od 7 do 10 dana. Trajanje života trombocita može se mjeriti i neizravno s pomoću glikokalicinskog testa i protočnom citometrijom trombocitne RNK (Premužić Lampič M 2000).

Scintigram slezene otkriva povećanu slezenu i ako je fizikalni nalaz prividno normalan. Broj trombocita periferne krvi, broj megakariocita i podaci o antitrombocitnim tijelima nisu prognostički pouzdani parametri. Tek tijek i trajanje bolesti omogućuju i prognostička predviđanja.

4.5. LIJEČENJE

Izazov je i postavljanje dijagnoze i liječenja idiopatske trombocitopenične purpure. Cilj liječenje je povećanje broja trombocita na razinu na kojoj postoji minimalni rizik teških krvarenja (Rodeghiero F et al. 2009). Uvijek treba procijeniti rizik od opasnog krvarenja i rizik od liječenja. ITP je u djece najčešće prolazni benigni poremećaj koji ne zahtijeva liječenje. Za odluku o početku liječenja važnije je promatranje i dinamika znakova krvarenja te kliničko promatranje, nego jednostavno kvantificiranje broja trombocita (Buchanan GR. 2003). Budući da je velik rizik od krvarenja u djece s brojem trombocitima manjim od 20-30 $\times 10^9$/L indicirano je liječenje tih pacijenata. Ako je broj trombocita manji od $50x10^9$/L i praćen mukoznim krvarenjem također je indicirano liječenje. Kontaktni sportovi se zabranjuju pri broju trombocita nižem od $50x10^9$/L. Potrebno je izbjegavati lijekove koji utječu na funkciju trombocita, kao što su acetilsalicilna kiselina i ibuprofen (Di Paola JA et al. 2002).

Kortikosteroidi su zlatni standard u liječenju ITP-a. Liječenje u većine pacijenata počinje s oralnim kortikosteroidima. Prednizolon se obično daje u dozi od 0,5-2 mg/kg/d 2-4 tj. U većine pacijenata broj trombocita naraste unutar 1-2 tj. (Stasi R et al.2009). Treba izbjegavati dugotrajno liječenje kortikosteroidima zbog opasnosti od ozbiljnih infekcija. Kortikosteroidi (Zergollern i surad. 1994) :

a) Inhibiraju fagocitozu trombocita u slezeni
b) Pojačavaju rezistentnost kapilara
c) Inhibiraju aktivnost antitrombocitnih tijela

Većina autora misli da dijete treba nastaviti liječiti intravenskim imunoglobulinima u slučaju da je terapija kortikosteroidima neučinkovita ili ako dijete ima teške nuspojave kortikosteroidne terapije (Provan D et al. 2010). Preporučeno doziranje IVIG-a je 1.0 g/kg kao jednokratna doza. Najveća prednost uporabe IVIG-a je brz odgovor na terapiju, a negativne strane su kratko trajanje odgovora, smanjivanje odgovora opetovanom primjenom te potreba za terapijom održavanja (Ostojić Kolonić S et al. 2013).

Anti-D imunoglobulin je u fazi istraživanja. Ne primjenjuje se u liječenju zbog nuspojava (hemolitičke anemije i diseminirane intravaskularne koagulacije) .

Mnogi se lijekovi koriste za liječenje kronične idiopatske trombocitopenije: kortikosteroidi, intravenozni gama globulini i anti-D antitijela kako bi se smanjilo uništavanje trombocita antitijelima. Ova terapija ne uspijeva zaustaviti uništavanje trombocita ni produkciju antitijela pa se trombocitopenija nastavlja u većine pacijenata nakon prestanka terapije. Prema novim istraživanjima u djece mlađe od 10 godina, bez poboljšanja unutar 18 mjeseci od postavljanja dijagnoze treba pričekati spontani oporavak do 10-e godine. Djeci starijoj od 10 godina, koja imaju trombocitopeniju duže od 18 mjeseci vjerojatnost spontanog oporavka je slaba. (Motohiro K et al. 1996).
Transfuzija trombocita se preporučuje jedino u hitnim stanjima za bolesnike koji imaju po život opasno krvarenje.

Nova terapija za ITP uključuje Rituximab i trombopoetin receptor agonist. Rituximab je koristan lijek druge linije i može spriječiti splenektomiju kod pacijenata. Rituximab je CD20 antitijelo. Studije pokazuju odgovor na Rituximab od 40-60 % (Arnold DM et al. 2007).
Trombopoetin receptor agonist potiče diferencijaciju megakariocita, proliferaciju i produkciju trombocita. Eltrombopag, oralni TPO agonist u 81% bolesnika podiže broj trombocita iznad $50x10^9$/L (Bussel Jbet al. 2007). Treba ga uzimati kontinuirano kako bi održao broj trombocita. Nuspojava lijeka je hepatotoksičnost. Romiplostim se primjenjuje supkutano jednom tjedno. Samo je u 9 % pacijenata bila potrebna splenektomija nakon uzimanja romiplostima u usporedbi s kontrolnom skupinom, gdje se 36 % pacijenata trebalo podvrgnuti splenektomiji (Khellaf M at al. 2011).
U tijeku uvođenja novih lijekova, kao što je trombopoetin, pitanje splenektomije je postalo relevantno. Desetljećima se uklanjanje slezene prihvaćalo kao terapijski postupak u pacijenata s ITP-om zbog ekonomski prihvatljive cijene, ali uz relativni morbiditet mladih pacijenata. Istraživanja o važnosti splenektomije su gotovo neizvediva zbog malog broja pacijenata s ITP-om, a još manje ih je splenektomirano. Rezultat toga je slaba standardizacija procedure. Sadašnje su preporuke da se splenektomija odgodi za barem 12 mjeseci nakon inicijalne dijagnoze zbog velike vjerojatnosti poboljšanja bolesti i mogućnost spontane remisije. (Schiffeli A, Kuhne T)
Splenektomija je zlatni standard u liječenju pacijenata neosjetljivih na imunoglobuline i kortikosteroide. Pitanje splenektomije u djece je kompleksno zbog mogućnosti spontanog oporavka, postojanja psihološke barijere kod roditelja zbog trajnog

gubitaka organa i mogućnosti teških komplikacija (tromboembolijskih incidenata i sepse) u male djece. U drugu ruku splenektomija može izazvati remisiju kronične idiopatske trombocitopenije mijenjajući dužinu života trombocita. 70% pacijenata nakon splenektomije doživi remisiju. Postoji konsenzus da splenektomiju u djece s kroničnom idiopatskom trombocitopenijom treba odgoditi sto je duže moguće, tako što se lijekovima sprječavaju ozbiljna krvarenja koja podižu broj trombocita (Motohiro K et al.1996)

Splenektomija je indicirana ako su krvarenja izdašna i ugrožavaju život. Splenektomija u više od 70% bolesnika dovodi do izlječenja, a u 20% bolesnika klinički se simptomi ublažuju. Samo u nekih bolesnika ni splenektomija ne pomaže. Ti bolesnici se liječe imunosupresivnim lijekovima – citostaticima. S obzirom na povećanu opasnost od infekcije treba prije splenektomije bolesnika zaštititi aktivnom imunizacijom pneumokoknim i meningokoknim cjepivom. Nakon splenektomije preporučuju se profilaktička davanja penicilina (1,200,000 j. Extencillin svaka tri tjedna, najmanje dvanaest mjeseci) (Zergollern i sur. 1994). Kod trombocitopenije izazvane lijekovima daje se drugi „paralelni“ lijek sa sličnim djelovanjem na osnovnu bolest.

5. TROMBOCITOPENIJE U NOVOROĐENČETA

Trombocitopenije novorođenčeta mogu biti urođene ili stečene.

Stečenu trombocitopeniju novorođenčeta najčešće uzrokuju imunološki procesi, tj. antitrombocitna tijela. Trombocitopenija može biti izoimuna kada majka stvara IgG protutijela koja prelaze u dijete i uništavaju trombocite ili autoimuna kada dijete stvara protutijela. Autoimuna trombocitopenija novorođenčeta javlja se nakon nekih infektivnih bakterijskih ili virusnih bolesti. Razni alergeni mogu pokrenuti autoagresivnu imunološku reakciju. U autoimunih trombocitopenija novorođenčeta broj megakariocita koštane srži normalan je ili povećan (Zergellern I surad. 1994).

Trombocitopenija novorođenačke dobi može biti prateći simptom nekih bolesti: leukemije, teškog oblika citomegalije, hemolitičke bolesti, sepse, diseminirane intravaskularne koagulacije.

Izoimuna trombocitopenija je benigna bolest koja nestaje spontano nakon nekoliko tjedana ili sigurno kroz prva tri mjeseca života. Nakon poroda novorođenče može imati sasvim blagu trombocitopeniju, bez simptoma ili može imati tešku purpuru. Najčešće nekoliko dana nakon poroda broj trombocita dosegne normalnu vrijednost. Terapija obično nije potrebna. U rijetkim slučajevima, trombocitopenijom uzrokovani gubitak krvi ugrožava život novorođenčeta te se daje koncentrat kompatibilnih eritrocita, a kratkotrajno se mogu davati i kortikosteroidi. Iznimno, zbog po život opasnog intrakranijskog krvarenja treba izvršiti eksangvinotransfuziju kako bi se smanjio broj cirkulirajućih protutijela u krvotoku; nakon toga daje se koncentrat trombocita majke. U autoimunih trombocitopenija, koje u pravilu spontano prolaze, može se kratkotrajno davati kortikosteroide (Zergellern I surad. 1994).

6. NASLJEDNE TROMBOCITOPENIJE

U urođenih trombocitopenija oštećeno je stvaranje trombocita. Bolest može biti udružena s anemijom i leukopenijom; prateći je simptom i nekih sindroma (Fanconijeva anemija, TAR sindrom). Amegakariocitna koštana srž ima izrazito smanjen broj megakariocita.

6.1. KONGENITALNA AMEGAKARIOCITNA TROMBOCITOPENIJA

Rijedak je nasljedni autosomno recesivni poremećaj koji se manifestira trombocitopenijom i odsustvom megakariocita.
Klasifikacija kongenitalne amegakariocitne trombocitopenije je prikazana u tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija kongenitalne amegakariocitne trombocitopenije

TIP I	TIP II	TIP III
- Rani početak bolesti s teškom pancitopenijom, smanjena aktivnost koštane srži i vrlo nizak broj trombocita. - U ovoj skupini postoji potpuni gubitak funkcionalne c-MPL. - Broj trombocita je $21x10^9$/L ili niži.	- Blaži oblik s prolaznim povećanjem broja trombocita gotovo do normalni vrijednosti tijekom prve godine. - U dobi od 3-6 godina dolazi do zatajenje koštane srži. - U ovoj skupini postoje djelomično funkcionalni receptori za gen c-MPL. - Broj trombocita je između $35x10^9$-$132x10^9$/L	- Megakariocitopoeza je neefikasna, nema defekta na c-MPL genu.

Prezentira se trombocitopenijom i megakariocitopenijom. Veličina trombocita je obično normalna. Očituje se krvarenjem u gastrointestinalni sustav, kožu, pluća i cerebrovaskularnim krvarenjem. Prisutnost normalnog broja megakariocita u punktatu koštane srži ne isključuje dijagnozu kongenitalne amegakariocitne trombocitopenije.

Mogućnosti liječenja su ograničene. Desmopresin se treba izbjegavati u male djece jer uzrokuje hiponatremiju, ali se može koristiti u starije djece. Steroidi i imunoglobulini se ne preporučuju u liječenju. Primarno se kongenitalna amegakariocitna trombocitopenija liječi transplantacijom koštane srži. Transplantacije koštane srži/ matičnih stanica su jedine terapijske mogućnosti koje u konačnici liječe ovu genetsku bolest. Transfuzija trombocita se koristi jedino ako se broj trombocita smanji na opasnu razinu. Prognoza pacijenata s ovom bolešću je loša, 30% pacijenata umire od krvarenja, a 20% nakon transplantacije matičnih stanica.

6.2. FANCONIJEVA ANEMIJA

Fanconijeva anemija je autosomno recesivna bolest, karakterizirana aplazijom koštane srži, hiperpigmentacijom kože, poremećajem staturoponderalnog razvoja, hipogenitalizmom, multiplim koštanim, srčanim i bubrežnim anomalijama. U kariogramu se nalaze promjene na kromosomima. Smrtnost je velika, a jedino pravo liječenje je transplantacija krvotvornih matičnih stanica (Smokvina M i Čulić S 2005).

6.3. TROMBOCITOPENIJA SA SINDROMOM NEDOSTATKA RADIUSA - SINDROM TAR

Sindrom Tar je nasljedno autosomno recesivno oboljenje, koje se manifestira trombocitopenijom s rijetkim nezrelim megakariocitima u koštanoj srži i nedostatkom radiusa (Smokvina M, Čulić S 2005). Bolest nije isključivo vezana na odsutnost radiusa, već uključuje i druge ortopedske poremećaje npr. ulne, humerusa i tibije (Van den Oudenrijn S et al). Izolirana abnormalnost radiusa je nađena u 4 od 54 pacijenta, dok je abnormalnost ulne i koljena nađena u više od 50% pacijenata (PR Merola et al, rad u izradi). Bolesnici s TAR sindromom imaju visoku incidenciju ozbiljnih intrakranijskih i gastrointestinalnih krvarenja. Tijekom vremena postoji tendencija povećanja broja trombocita. Sklonost krvarenja je najveća u prvih pet godina, a kasnije se smanjuje.

7. KVALITATIVNI POREMEĆAJ TROMBOCITA

7.1. WISKOTT-ALDRICHOV SINDROM

Kod Wiskott-Aldrichova sindroma simptomi se javljaju odmah nakon poroda. Prenosi se recesivno spolno vezano uz muški spol. Incidencija je 4 na 1000,000 živorođene muške djece. (Perry GS, 3d et al. 1980). Najčešći simptomi bolesti se očituju pojačanom sklonosti infekcijama, trombocitopenijama i ekcemima. Trombocitopeniju uzrokuje smanjena proizvodnja trombocita zbog metaboličkog defekta. Broj trombocita rijetko prelazi 30 x 10^9 /L. Trombociti su maleni, kraće žive, funkcija im je poremećena, a trombocitopenija je jako izražena. Česta je smrt prije pete godine života zbog rekurentnih infekcija i teških krvarenja. U jednom istraživanju na 154 pacijenata sami je 30% imalo klasičnu prezentaciju bolesti s : trombocitopenijom, malim trombocitima, ekcemom i imunodeficijencijom. 84% pacijenata je imalo simptome i kliničke znakove trombocitopenije, 20% samo hematološke abnormalnosti, a tek 5% infekcije (Sullivan KE et al. 1994).
Kortikosteroidi slabo djeluju, splenektomija je kontraindicirana, jer povećava opasnost od infekcija. Kod teških izdašnih krvarenja, daju se transfuzije koncentrata eritrocita i trombocita.

.

7.2. MAY-HEGGLINOVA ANOMALIJA

May-Hegglinova anomalija je autosomno dominantan poremećaj. 20% slučajeva su sporadični. May –Hagglinova anomalija jedna je od MYH9 sindroma. Gen MYH9 kodira nemišićni miozin teških lanaca tipa II2. Miozin tog tipa se nalazi u krvnim stanicama (polinuklearnim stanicama, monocitima i trombocitima), pužnici i bubregu. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=850 Karakteriziran je trombocitopenijom, gigantskim trombocitima i inkluzijama sličnim Dohle tijelima u citoplazmi granulocita. Sklonost krvarenju je blaga, a 50% oboljelih je asimptomatsko. 20-50% pacijenata imaju blagu do umjerenu epizodu krvarenja (Kelley et al. 2000). Očekivano trajanje života je normalno.

7.3. SINDROM SIVIH TROMBOCITA

Sindrom sivih trombocita je rijedak autosomno recesivan nasljedan poremećaj krvarenja. Karakteriziran je makrotrombocitopenijom, mijelofibrozom, splenomegalijom i s tipičnim sivim obojenjem trombocita (Wrightonovim obojenjem razmaza periferne krvi)

Klinički simptomi se javljaju u ranom djetinjstvu. Bolest se očituje niskim brojem trombocita, modricama, petehijama epistaksom i dugotrajnim krvarenjem. Pacijenti često imaju mijelofibrozu i splenomegaliju. U pacijenata s blagom trombocitopenijom je krvarenje blago. U odrasloj dobi može doći do ozbiljnog krvarenja jer se broj trombocita godinama smanjuje.

Bolest je uzrokovana mutacijom na NBEAL2 genu. U bolesti dolazi do izrazitog smanjenja alfa granula u trombocitima. Alfa granule imaju značajnu ulogu u koagulaciji. One su najobilnije vezikule u trombocitima .Pohranjuju proteina koji potiču adhezivnost trombocita i cijeljenje rana. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=721

8 MIKROANGIOPATSKE BOLESTI S TROMBOCITOPENIJOM

8.1. HEMOLITIČKO-UREMIČKI SINDROM (HUS)

Hemolitičko-uremički sindrom se sastoji od trijade simptoma:

- mikroangiopatske hemolitičke anemije
- trombocitopenije
- akutnog zatajenja bubrega.

Hemolitičko-uremički sindrom je bolest koja razara crvene krvne stanice. Najčešći je uzrok iznenadnog, akutnog zatajenja bubrega u djece. Većina djece koja oboli od HUS se oporavi bez trajnih posljedica na njihovo zdravlje. HUS u djece uzrokuje Escherichia coli.

Klasifikacija hemolitičko-uremičkog sindroma:

Tablica 2. Klasifikacija hemolitičko-uremičkog sindroma

D + hemolitičko uremički sindrom	-klasičan hemolitičko-uremički sindrom -povezan s proljevom -posredovan s shiga toksinom
D - hemolitičko uremički sindrom	-atipični hemolitičko-uremički sindrom -nije povezan s proljevom -posredovan abnormalnim sustavom komplementa ili nasljednim faktorima
P - hemolitičko-uremički sindrom	- pneumokoza povezan -posredovan neuraminidazom zbog infekcije Streptococcus Pneumoniae

Bolest se u djece očituje umorom, razdražljivošću, bljedoćom kože. Zbog smanjenog broja trombocita dijete može imati mnogo neobjašnjivih modrica, krvarenje iz nosa i usta. Više od 50% djece razvije akutno zatajenje bubrega. Ovaj sindrom obilježava akutno zatajenje bubrega, mikroangiopatska normocitna, normokromna hemolitička anemija s visokim brojem retikulocita, dok u razmazu periferne krvi nalazimo shistocite ili burr stanice, a vrijednosti trombocita se kreću ispod $100x10^9$/L. Značajno su povišeni urea i kreatinin u serumu.. Povišene su vrijednosti retikulocita, serumske

laktične dehidrogenaze, nekonjugiranog bilirubina i feritina, a vrijednosti haptoglobina snižene (Smokvina M, Čulić S 2005)

8.2. DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA (DIK)

Disiminirana intravaskularna koagulopatija nije primarna bolest, nego koagulopatija koja se pojavljuje kao sekundarna promjena u različitim kliničkim stanjima. Nastaje zbog oštećenja endotela kapilara, nakon čega dolazi do taloženja fibrina, utroška koagulacijskih faktora, trombocita i leukocita pri stvaranju mikrotromba u mikrocirkulaciji. Javlja se i trombocitopenija i leukopenija zbog utroška trombocita i leukocita pri nastanku mikrotromba. Aktivira se i proces fibrinolize radi stvaranja ugruška. Stvaraju se degradacijski produkti fibrina. Nedostatak koagulacijskih faktora i trombocitopenija i aktiviranje fibrinolitičkog sustava dovodi do pojačane sklonosti krvarenju. Posljedica difuznih mikrotromboza je ishemično oštećenje tkiva i organa. Klinički se manifestira difuznim krvarenjem i disfunkcijom parenhimnih organa. U regionalnoj patologiji čest uzrok DIK-a je sindrom oštećenja hladnoćom koji nastaje zbog pothlađenosti novorođenčadi i dojenčadi. (Čilić S. 2005)

9. SEKVESTRACIJA

9.1. HIPERSPLENIZAM

Hipersplenizam je klinički sindrom koji označava pojačan rad slezene. On obuhvaća splenomegaliju, deficijencijom jedne ili više linije krvnih stanica u perifernoj krvi te normalnom ili povećanom staničnošću svih krvnih elemenata u koštanoj srži. Može biti primarna i sekundarna. Primarna je nejasne etiologije, a sekundarna je posljedica neke bolesti. Splenomegalija ne prati svaki hipersplenizam. Hipersplenizam u djece se može očitovati umorom, bljedilom, razdražljivošću ili neobjašnjivom splenomegalijom. Najčešći uzroci hipersplenizma u djece su portalna hipertenzija i ekstrahepatička venska opstrukcija (uzrokovana trombozom vene porte, trombozom zbog dehidracije)

Tablica 3. Uzroci splenomegalije

UZROCI SPLENOMEGALIJE
1. INFEKCIJE
BAKTERIJE (različiti etiološki uzročnici sepsa, endokarditisa, Salmonella
VIRUSI (infektivna mononukleoza, citomegalovirus)
PROTOZOE (ehinokok, malarija, toksoplazmoza)
2. REUMATSKE BOLESTI
JUVENILNI REUMATOIDNI ARTRITIS
SISTEMSKI ERITREMATOZNI LUPUS
STILLOVA BOLEST
3. ZLOĆUDNE BOLESTI
LEUKEMIJE
HODGKIN I NONHODGKIN LYMPHOMA
HISTIOCITOZA X
4. METABOLIČKE BOLESTI
GAUCHEROVA BOLEST
NIEMANN-PICKOVA BOLEST
GALAKTOZEMIJA
WILSONOVA BOLEST
MABJAK ALFA 1 ANTITRIPSINA
5. KRVNE BOLESTI

EKSTRAMEDULARNA HEMATOPOEZA **HEREDITARNA SFEROCITOZA**
6. PORTALNA HIPERTENZIJA **KONGESTIVNO SRČANO ZATAJENJE** **TROMBOZA ILIJENALNE VENE** **CIROZA JETRE**

Liječenje hipersplenizma ovisi o osnovnoj bolesti. Splenektomija se izbjegava. Vaskularni shunt je metoda izbora kod venske opstrukcije.

9.2. KASABACH-MERRITT SINDROM

Kasabach - Merritt sindrom je rijedak tip vaskularnog tumora s agresivnim potencijalom. Povezan je s trombocitopenijom i potrošnom koagulopatijom. Poznat je kao hemangiom s trombocitopenijom. Nerazvijene krvne žile tvore tumor koji se zove Kaposiform hemangioendoteliom ili čupavi angiom.

Simptomi i znakovi Kasabach – Merritt sindroma su:

- hemangiomi (crvenkasto- smeđe izrasline) se mogu naći na trupu, rukama, nogama, vratu, lici, a također se mogu pojaviti i na unutarnjim organima poput jetre, slezene ili probavnog trakta
- bol unutar izrasline
- povećan trbuh
- česte modrice i petehije
- dugotrajno krvarenja zbog trombocitopenije i koagulopatije
- anemije

Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, laboratorijskih nalaza i dijagnostičkog imaginga .(Rendgenom, kompjuterskom tomografijom, magnetskom rezonancom).

Do danas nisu određene smjernice liječenja ove bolesti. Kortikosteroidi su se najčešće upotrebljavali za liječenje ove bolesti (Argenta LC et al. 1982). Interferon alfa je također korišten u liječenju, ali u mnogih pacijenata nije doveo do izlječenja (Biban P 2003). Raznim se lijekovima pokušava izliječiti (aspirin, vincristin, actinomycin D, ciklofosfamid, heparin), ali niti jedan se nije u svih pacijenata pokazao učinkovitim. http://emedicine.medscape.com/article/956136-treatment#aw2aab6b6b2

Najčešće se tumor ne može izrezati jer je preveliki. Embolizacijom krvne žile se pokušava spriječiti protok kroz krvnu žilu.

Sekundarna trombocitopenija je znak druge bolesti. Sekundarna trombocitopenija može nastati kao posljedica:

1. zarazne bolesti (virus hepatitisa C, HIV, H. pylori)
2. mijeloproliferativnei limfoproliferativne bolesti
3. paraneoplastičnog sindroma
4. autoimune bolesti (sustavni eritemski lupus)
5. nasljedne bolesti (TAR sindrom, Gaucherova bolest) (Ostojić Kolonić S et al. 2013).

10. LIJEKOVI KOJI UZROKUJU TROMBOCITOPENIJU

10.1. HEPARINOM IZAZVANA TROMBOCITOPENIJA (HIT)

Trombocitopenija izazvana heparinom je kliničko patološki sindrom obilježen pojavom trombocitopenije i tromboembolijskih komplikacija, najčešće od 5. do 10. dana terapijeheparinom. Heparin je najčešće primjenjivan antikoagulantni lijek. HIT može nastati tijekom liječenja niskomolekularnim i nefrakcioniranim heparinom. (Locke CF 2005). Prema kliničko laboratorijskim osobinama razlikujemo dva oblika HIT-a . HIT 1 posljedica je neimunosne, direktne interakcije heparina s trombocitnom površinom, koja uzrokuje aktivaciju trombocita. Trombocitopenija je blaga i prolazi za nekoliko dana (Visentin GP et al. 2001).

HIT2 je uzrokovana protutijelima, po život je opasna s tromboembolijskim komplikacijama. Broj trombocita pada više od 50% od početne vrijednosti (Rhodes GR et al. 1977). Protutijela su usmjerena na antigeni kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (engl. Platelet factor 4, PF 4).

10.2. HISTAMIN-2 BLOKATORI

Trombocitopeniju mogu uzrokovati cimetidin i ranitidin.

10.3. NESTEROIDNI ANTIREUMATICI

Diklofenak, ibuprofen i naproksen mogu biti uzročnici trombocitopenije.

10.4. ANTIEPILEPTICI

Karbamazepin, fenitoin i valproat mogu uzrokovati trombocitopeniju.

10.5. ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

Penicilin se kovalentno veže za proteine stanične membrane i djeluje poput heptena. Aktiviraju se hepten-ovisna antitijela i uništavaju stanicu (Murphy MP et al. 1983).

10.6. DIURETICI

Često upotrebljavani tiazidi zbog antihipertenzivnog učinka.

10.7. IMUNOSUPRESIVI

11. ZAKLJUČAK

Uzroci trombocitopenije su pojaćano uništenje trombocita (razara ih imunološki sustav), smanjena proizvodnja trombocita ili uništenje trombocita u slezeni. Trombocitopenija se može pojaviti kao posljedica diseminirane intravaskularne koagulacije, leukemije, limfoma, aplastične anemije, infekcije. Životno ugrožavajuče stanje kao što je sepsa često je praćeno trombocitopenijom. Trombocitopenija može nastati i nakon korištenje lijekova i otrovnih kemikalija. Ipak, najčešći uzrok trombocitopenije u djece je idiopatska trombocitopenična purpura koja se javlja kada imunološki sustav greškom uništava trombocite. Trombocitopenija je jedan od najčešćih hematoloških problema u neonatalnom razdoblju. Pojavljuje se u 1-5% novorođenčadi pri porodu.

12. ZAHVALA

Prvenstveno zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Josipu Konji na svim savjetima, uputama i vremenu koje je posvetio tijekom izrade ovog rada. Željela bih također zahvaliti svojoj obitelji koja mi je bila najveća potpora tokom fakultetskog obrazovanja.
Iskreno hvala.

13. LITERATURA

1. Ljiljana Zergollern (1994) Bolesti krvi i krvotvornih organa. Željka Reiner-Banovac, Ingeborg Barišić, Darko Richter, Ana Votava-Raić. Pedijatrija, Zagreb, Naprijed
2. Lampič Premužić M (2000) Hematologija klinička i laboratorijska, Zagreb, Medicinska naklada
3. Ostojić Kolonić S, Bogeljić Patekar M, Milunović V (2013) Dijagnostički pristup i liječanje imune trombocitopenije u odrasloj dobi. Acta Med Croatica 61:3-11
4. Smokvina M, Čulić S (2006) Bolesti trombocita u djece. Pediatr Croat 50(1):2014-2020
5. Čulić S 2005 Cold injury syndrome and neurodevelopmental changes in survivors. Arch Med Res. 36(5):532-8
6. Reid MM (1995) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and autcome. Arch Dis Child 75:125-8
7. Mühe E (1986) Die erste Cholecystektomie durch das Laparoskop. Langenbecks Arch Chir. 369:804.
8. Schiffeli A, Kuhne T (2013) Chronic immune thrombocytopenia in children: who needs splenectomy? Semin hematol. 1:S58-62
9. Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, Akira Kikuchi, Ryoji Hanada (1996) Spontaneus improvement of chronic immune thrombocytopenia in children : experience of 56 patients at a single institute. Int J Hemetol (6):729-32
10. Jilleyman JS (1999) Menegment of childhood idiopathic thrombocitopenic purpura. Br J Haematol. 105:871-5)
11. Masaru Kubota, Souichi Adachi, Ikuya Usami, Masayuki Okada, Toshyuki Kitoh, Mitsutaka Shiota, Yoshihiro Taniguchi, Akihiko Tanizawa, Mitsuhiko Nanbu, Keigo Hamahata, Hisanori Fujino, Kousaka Matsubara, Yoshihiro Wakazono, Tatsutoshi Nakahata (2010) Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study Int J hematol 91(2):252-7
12. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Boltton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Goldeau B, Greinger J, Green J, Hunt JB, Imbach PA, Lyons G, Mc Millan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ (2010) International consensus report on the

investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 115:168–86.

13. Provan D (2009) Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. Eur J Haematol Suppl 71: 8–12.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, KuhneT, Ruggeri M, George JN (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 113: 2386–93.
15. Stasi R (2009) Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. Eur J Haematol Suppl 71: 13–9.
16. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJSigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG (2007) Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 146: 25–33.
17. Buchanan GR (2003) Bleeding signs in Children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 25(1):42-6, 74-6
18. Buchanan GR, Adix L (2002) Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 141:683-8
19. Van den Oudenrijns S, Bruin M, Folman CC, Peters M, Faulkner LB, de Haas M, von dem Borne AE (2000) Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Hematol. 110:441-448
20. (http://emedicine.medscape.com/article/779545-overview#a0199) Accessed 9 April 2013
21. Cines DB, Blanchette VS (2002) Immun thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 346:995-1008
22. Chang M, Nakagawa PA, Wiliams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. Blood 102:887-95
23. McMillan R (2000) Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol. 37:5-9

24. Butros JL, Bussel JB (2003) Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. J Pediatr Hematol Oncol. 25:660-4
25. Di Paola JA, Buchanangr (2002) Immune idiopathic thrombocitopenic purpura. Pediatr Clin N Am 49:911-28
26. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN , Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczkov J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 357:2237-47
27. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallerd JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand JM, LefrereF, Galicier F, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, Gyan E, Delbren X, Dhedin N, Royer B, Schleinitz N, Rossi JF, Mahevas M, Languille L, Bierling P, Godeau B (2011) Romiplostim safety and efficacy of immune thrombocytopenia in clinical practice; 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. Blood118:4338- 45
28. http://emedicine.medscape.com/article/956136-treatment#aw2aab6b6b2 Accessed 10 February 2014
29. Argenta LC, Bishop E, Cho KJ, Andrews AF, Coran AG (1987) Complete resolution of life threatining hemangioma by embolisation and corticosteroids. Plast Reconstr Surg. 70(6):739-44
30. Biban P (2003) Kasabach-Merritti syndrome and interferon alpha : stil a controversial issue. Arch Dis Child 88(1):67-8
31. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=721
32. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=850 Accessed May 2006
33. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA (1994) A multiinstitutional survey of the Wiskott- Aldrich syndrome. J Pediatr 125(6 Pt 1):876-85
34. Perry S 3d, Spector BD, Schuman LM, Mandel JS, Anderson VE, Mc HughRB, Hanson MR, Fahlstrom SM, Krivit W, Kersey JH (1980) The Wiskott-Aldrich syndroe in United States and Canada (1892-1980). J Pediatr. 97(1):72-8

35. Locke CF, Dooley J, Gerber J (2005). Rates of clinically apperent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar. Thromb J 3(1):4
36. Visentin GP, Moghaddam M, Beery SE, McFarland JG, Aster RH (2001). Heparin is not required for detection of antibodies associated heparin – induced thrombocytopenia /thrombosis. J Lab Clin Med 38(1):22-31
37. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D (1997). Heparin-induced thrombocytopenia and hemorrhagic complications. Ann Surg 186:542-58
38. Murphy MF, Riordan T, Michinton RM, Chapman JF, Amess JA, Shaw EJ, Waters AH (983). Demonstration of an immune-medicated mechanism of penicilin induced thrombocytopenia and neutropenia. Br J Hematol. 55:155-60

14. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivana Deveđija

Datum i mjesto rođenja: 28.12.1988. u Zagrebu

OBRAZOVANJE

2007.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2003.-2007. Gornjogradska gimnazija u Zagrebu

1995.-2007. Osnovna škola braće Radića u Kloštru Ivaniću

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Služi se engleskim i njemačkim jezikom.