

POSTOPERACIJSKA TROMBOCITOZA U KLINIČKOJ PRAKSI

ANA MILIČEVIĆ¹, MATEA MILANOVIĆ¹, INGA MANDAC SMOLJANOVIĆ¹

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska; ²Klinička bolnica Merkur, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska

Trombocitoza je stanje povišenog broja trombocita u perifernoj krvi. Normalan broj trombocita kreće se u rasponu od 150x10⁹/L do 450x10⁹/L, a povišenom vrijednošću smatramo onu iznad 450x10⁹/L. Regulacija proizvodnje trombocita temelji se na proizvodnji trombopoetina, faktora rasta i stimulacije megakariocita, koji se u odgovoru na smanjeni broj trombocita izlučuje iz jetre, i u manjem dijelu iz bubrega, te dovodi do stimulacije koštane srži. Suprotno tome, kod povišenog broja trombocita stvaranje trombopoetina je blokirano povratnom spregom, te je u normalnim uvjetima odnos broja trombocita i trombopoetina obrnuto proporcionalan. Međutim, na ovaj proces utječu i brojni drugi faktori osim samog broja trombocita. U stanjima s upalnim zbivanjima u organizmu, traumi, tumorima, može doći do pojačanog stvaranja trombopoetina i sekundarne trombocitoze. Zbog sličnosti u građi eritropoetina i trombopoetina često se kod osoba s anemijom može pronaći sekundarna trombocitoza kao odgovor na smanjenu razinu hemoglobina. Zbog svega navedenog čini se kako trombocitoza može imati brojne uzroke, te je njihovo ispravno prepoznavanje osnova za liječenje i kontrolu ovoga stanja.

Ključne riječi: trombocitoza, trombopoetin, primarna i sekundarna trombocitoza, postoperacijsko stanje

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Inga Mandac Smoljanović, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: imandac@yahoo.com

UVOD

Definicija i podjela trombocitoza

Trombocitoza je stanje povišenog broja trombocita u perifernoj krvi. S obzirom na etiologiju, trombocitozu možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna ili klonalna trombocitoza je posljedica mijeloproliferativnih i mijelodisplastičnih bolesti koštane srži gdje inicijalno dolazi do ekscesivne trombopoetaze, a pretpostavlja se da je uzrokovana mutacijama gena signalnih puteva odgovornih za rast i diferencijaciju krvnih stanica. S druge strane, sekundarna ili reaktivna trombocitoza nastaje kao posljedica nekog drugog stanja kao što je infekcija, upala, trauma, maligna bolest ili stresni događaj poput kirurškog zahvata. U tom slučaju do povećane trombopoetaze dolazi posredstvom reaktanta akutne faze poput fibrinogena, C-reaktivnog proteina i interleukina 6, koji stimuliraju lučenje trombopo-

etina. Na primjer, proupalni citokin IL-6 ovaj učinak postiže povišenjem razine hepatične trombopoetinske mRNA te posljedično porastom trombopoetina u krvi (1). Neki od najčešćih uzroka trombocitoze navedeni su u tablici 1. Kod razlikovanja primarne i sekundarne trombocitoze u laboratorijskim nalazima, broj trombocita i količina trombopoetina nisu se pokazali kao potpuno vjerodostojni, te je potrebno uzeti u obzir dodatne laboratorijske nalaze (2-4). Naime, povišenje koncentracije reaktanata akutne faze, C-reaktivnog proteina i fibrinogena, kao i povišena sedimentacija idu u prilog sekundarnoj trombocitozi, dok s druge strane povišenje enzima laktat-dehidrogenaza (LDH) je učestalije kod klonalne trombocitoze. Kada bismo se služili protočnom citometrijom, uočili bismo kako je kod reaktivne trombocitoze broj nezrelih megakariocita veći nego kod klonalne, što može ujedno biti i faktor rizika za tromboembolijske komplikacije (5.6).

Tablica 1.
Uzroci primarne i sekundarne trombocitoze

Uzroci primarne trombocitoze	Uzroci sekundarne trombocitoze
Esencijalna trombocitemija	Kirurški zahvati (ozljeda tkiva)
Policitemija rubra vera	Trauma
Primarna mijelofibroza	Upala
Kronična mijeloična leukemija	Splenektomija/ hiposplenizam
Mijelodisplazija s del(5q)	Infekcije
Mijelodisplazija s prstenastim sideroblastima	Nedostatak željeza
	Maligni tumori

Trombocitoza je čest nalaz u kliničkoj praksi, a većinom se otkrije slučajno, pri rutinskoj pretrazi krvne slike ili, primjerice, u preoperacijskoj obradi pacijenta. Tromboza je većinom sekundarna i stabiliziranjem primarnog stanja dolazi i do normalizacije broja trombocita. Rjeđe je klonalne prirode, što može upućivati na primarnu hematološku bolest i zahtijeva daljnju obradu i praćenje hematologa. Trombocitozu se često može susresti u postoperacijskom razdoblju i u velikoj je većini slučajeva sekundarne etiologije. Međutim, ponekad je bitno razlučiti o kojoj se vrsti trombocitoze radi i procijeniti postoji li rizik od krvarenja ili tromboembolijskih incidenata (3,8).

U ovom članku ćemo se zbog toga ponajviše orijentirati na sekundarnu trombocitozu i na nalaz povišenog broja trombocita nakon kirurškog zahvata.

Postoperacijska trombocitoza

Najčešće istraživane komplikacije kod postoperacijske trombocitoze su tromboza i krvarenja. Tromboze su, kao i krvarenja, češće kod primarne trombocitoze zbog narušene funkcije trombocita, dok su obje komplikacije rjeđe kod reaktivne trombocitoze (3,7).

Najčešće je i trombocitoza s brojem trombocita do $1000 \times 10^9/L$ benigno stanje, ali stvarna povezanost ovog stanja s komplikacijama tromboze i krvarenja još nije u potpunosti jasna (8).

Ipak, smatra se kako su komplikacije rijetke čak i kada je porast trombocita veći od $1000 \times 10^9/L$. Nizozemski autori su to detaljnije definirali, te smatraju kako odrasle osobe s reaktivnom trombocitozom bez dodatnih rizičnih faktora za trombozu nemaju povećani rizik za tromboembolijske komplikacije. Iznimka su osobe sa sekundarnom trombocitozom i nemijeloproliferativnim zloćudnim bolestima koje imaju povećani rizik za tromboemboliju (10).

Neki autori opisuju kako se porast broja trombocita može pojaviti u prethodno zdrave osobe, bez drugih

značajnih patoloških nalaza pri preoperacijskoj obradi. Primjerice, Madaan i sur. opisuju slučaj muškarca u dobi od 26 godina koji je podvrgnut operaciji hernije ingvinalnog područja. Rutinska postoperacijska kontrola krvne slike otkrila je povišen broj trombocita koji je okarakteriziran kao posljedica operacije i preporučena je antitrombotička profilaksa uz praćenje da bi drugog postoperacijskog dana pacijent razvio veliki hematoma skrotalnog područja nakon čega je učinjena eksploracija krvi i ugrušaka, ali bez nađenog mjesta aktivnog krvarenja. Također, peti postoperacijski dan pacijent primjećuje modrice u desnom ingvinalnom području nakon čega se rana inficira. Nakon antibiotske terapije, nastavka antitrombotičke profilakse i praćenja koagulacijskih testova, pacijent je otpušten, a broj trombocita se normalizirao unutar 20 dana. Postavlja se pitanje koliki je rizik od komplikacija uzrokovanih povećanim brojem i disfunkcijom trombocita i je li potrebno takvog pacijenta podvrgnuti terapiji. Brojni autori se slažu kako reaktivna trombocitoza nije rizični faktor za tromboembolijske komplikacije i da su one izrazito rijetke (9-11).

Postoje studije koje ukazuju da povećan broj trombocita može biti indikator postoperacijskih komplikacija te su istraživanje proširili na sve komplikacije, a ne samo na pojavu tromboze ili krvarenja (12,13).

Jedna studija proučavala je postoperacijski porast trombocita i njenu korelaciju s ishodom najčešćih uroloških operacija: radikalne cistektomije, perkutane litotripsije i nefrektomije (12). Pokazano je kako je značajno više komplikacija bilo kod pacijenata koji su razvili trombocitozu nakon operacije u usporedbi s onima koji ju nisu razvili. Ozbiljne komplikacije dijagnosticirane su u 90 % pacijenata s postoperacijskom trombocitozom. Najčešće komplikacije bile su urosepsa, hemoragija i tromboembolija (12).

Nova studija pokazala je kako postoji i pozitivna korelacija između trombocitoze i razvoja postoperacijskih komplikacija nakon kolorektalne operacije. Komplikacije su podijelili na medicinske (atelektaze, pleuralne efuzije, infekcija donjeg dijela respiratornog trakta, konsolidacija, pulmonalna embolija i duboka venska tromboza) i kirurške (ileus, opstrukcija tankog crijeva, kolekcije, dehiscijencija anastomoza, perforacija i hernija). Komplikacije su bile znatno češće kod pacijenata s trombocitozom: 44 % ih je razvilo medicinske komplikacije, a samo 20 % s normocitozom; kirurške komplikacije imalo je 64 % osoba s trombocitozom, a samo 15,8 % s normocitozom (13).

Ova povezanost trombocitoze i kirurških komplikacija pripisuje se djelovanju proupalnih citokina poput interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) i interleukina 11 (IL-11) koji uzrokuju reaktivnu trombocitozu

te nutrijentima bogati edem u području kirurške rane koji je idealno mjesto za razvoj infekcije.

Iako je postoperacijska trombocitoza često smatrana slučajnim nalazom, navedene studije pokazuju kako bi ona u nekim slučajevima doista mogla biti jedan od pokazatelja postoperacijskih komplikacija. Ipak, mogućnost korištenja broja trombocita kao indikatora upale, infekcije ili drugih komplikacija nakon operacije ovisit će o budućim studijama koje bi trebale detaljnije testirati specifičnu povezanost postoperacijske trombocitoze s pojedinim komplikacijama.

Operacijski rizik u osoba s primarnom trombocitozom

Policitemija rubra vera i esencijalna trombocitemija su kronične mijeloproliferativne bolesti koje imaju povećani rizik za arterijsku i vensku trombozu i krvarenje. Poremećaji u mikrovaskularnoj cirkulaciji kod pacijenata s policitemijom verom (PV) i esencijalnom trombocitemijom (ET) može se pojaviti već kada broj trombocita prijeđe $450 \times 10^9/L$. Paradokсна pojava krvarenja pojavljuje se kada je broj trombocita između 1000 i $2000 \times 10^9/L$, a razlog tome je stečeni von Willebrandov sindrom tipa 2. Ovaj sindrom nastaje zbog povećanog uklanjanja najvećeg multimeričkog faktora iz plazme, što je trombocitima posredovana interakcija (14).

Smatra se kako su kirurške operacije u ovih pacijenata rizični faktor za trombozu i krvarenje, iako postoji nedovoljno podataka da bismo to mogli sa sigurnošću tvrditi (15). Koliko su česte komplikacije nakon operacija u pacijenata s PV i ET istraživali su talijanski znanstvenici u retrospektivnoj analizi (15). Veliki postotak operacija u ovih pacijenata bio je kompliciran vaskularnom okluzijom (7,7 %) ili masivnom hemoragijom (7,3 %). Ove komplikacije nastale su unatoč činjenici da je 74 % pacijenata bilo liječeno citoredukcijskom terapijom i flebotomijom prije operacije te su broj trombocita, bijelih krvnih stanica i hematokrit bili povišeni u vrijeme operacije u samo malog broja pacijenata (15).

Ponekad pacijenti s ET i PV mogu biti bez simptoma unatoč ekstremnoj trombocitemiji (broj trombocita veći od $1000 \times 10^9/L$), a kirurški zahvat može uzrokovati prve kliničke manifestacije.

Opisan je slučaj bolesnika s policitemijom rubrom verom kod kojeg je nakon elektivne operacije popravka velike aneurizme desne a. subklavije došlo do krvarenja na mjestu operacije. Krvni parametri prije operacije uspješno su bili kontrolirani osim broja trombocita koji su iznosili $2000 \times 10^9/L$, a zatim nakon operacije porasli na $3000 \times 10^9/L$. Primijenjena je trombocitofe-

reza i intravenska infuzija citarabina te se nakon toga broj trombocita značajno smanjio, a pacijent se dalje oporavio bez novih komplikacija (16).

Kod pacijenata s esencijalnom trombocitozom potreba za citoreduktivnom terapijom se temelji na njihovom riziku za tromboembolijske komplikacije. Rizik se procjenjuje prema prijašnjim trombozama, prisutnosti JAK2 V617F mutacije, dobi većoj od 60 godina i kardiovaskularnim rizicima i prema tim rizicima klasificiraju se u 4 kategorije: vrlo niski, niski, srednji i visoki rizik. Kod pacijenata s policitemijom verom se rizik procjenjuje prema tome ima li pacijent više od 60 godina te ima li u povijesti bolesti trombozu. Ako je ispunjen jedan od tih uvjeta, pacijentu se pripisuje citoreduktivna terapija (17). Možemo primijetiti kako trombocitemija nije uvrštena u rizične faktore te broj trombocita ne određuje primjenu citoredukcijske terapije u ovih pacijenata. Ipak različiti autori smatraju kako se broj trombocita svakako treba sniziti na normalnu vrijednost preoperacijski, osobito ako se radi o kardiovaskularnim operacijama (16,18).

Ekstremna trombocitoza

Stanje na koje posebno treba obratiti pozornost je ekstremna trombocitoza zbog mogućih komplikacija. Ekstremna trombocitoza opisuje se kao broj trombocita veći od $1000 \times 10^9/L$, a nekoliko studija proučavalo je njezinu etiologiju.

Retrospektivna analiza koja uključuje 280 pacijenata s ekstremnom trombocitozom, pokazala je da je reaktivna trombocitoza bila uzrok u 82 % pacijenata, a hematološki maligniteti 14 % (3). Nova studija iz 2019. naglašava kako su uzroci ekstremne trombocitoze u najvećem broju slučajeva multifaktorski (79 %), što znači da je većina pacijenata imala više uzroka koji su pridonijeli povećanju broja trombocita (19). Kirurške komplikacije (54 %) i hematološki maligniteti (28 %) su se pokazali kao dva najčešća uzroka, a 12,5 % pacijenata imalo je novodijagnosticiranu malignu bolest - ponajviše mijeloproliferacijske neoplazme (19). Iako se etiologija razlikuje u različitim studijama, iz ovih podataka možemo uočiti kako ekstremna trombocitoza može biti pojava nakon operacije te je bitno znati na adekvatan način procijeniti rizik za komplikacije u tim situacijama, a prema tome i liječiti ovo stanje kada je to potrebno.

Ekstremna trombocitoza povezuje se s povećanim rizikom za vensku trombozu, arterijsku trombozu, krvarenja i vazomotorne simptome. Ipak, pojava komplikacija znatno ovisi radi li se o primarnoj ili reaktivnoj trombocitozi - rjeđe se događaju kod reaktivne trombocitoze, a češće kod primarne trombocitoze (11,20,21). Studija iz 1985. analizirala je 129 slučajeva

ekstremne trombocitoze te je tromboza u tih pacijenata nastupila u samo malom broju (20). U ovoj studiji nije bila velika razlika između učestalosti tromboze u pacijenata s primarnom (5 %) i reaktivnom trombocitemijom (4 %), ali se zato u drugoj, već spomenutoj studiji, tromboza češće dogodila u pacijenata s primarnom trombocitozom (3,20) (24 % u osoba s mijeloproliferativnim bolestima, 1 % s reaktivnom trombocitozom).

Krvarenje, druga bitna komplikacija ekstremne trombocitoze, u studiji iz 1985. bilo je značajno češće u pacijenata s ekstremnom trombocitozom i mijeloproliferacijskim bolestima (36 %) u odnosu na ekstremnu trombocitozu uzrokovanu sekundarnim uzrokom (4 %). Ova paradokсна komplikacija ekstremne trombocitoze kod pacijenata s mijeloproliferativnim bolestima nastaje zbog povećanog uklanjanja najvećeg multimeričkog von Willebrandova faktora iz plazme, što je trombocitima posredovana interakcija. Ovaj fenomen primijećen je i kod sekundarne trombocitoze, ponajviše kod splenektomiranih pacijenata kod kojih je najčešće asimptomatski (22).

U najvećem broju slučajeva uzrok ekstremne trombocitoze je jasan te ekstenzivna dijagnostika za maligne bolesti nije potrebna osim ako na to ne ukazuju drugi znakovi i simptomi. Analizu koštane srži savjetuje se napraviti samo onda kada su isključeni glavni uzroci kao što su nedavna operacija, aktivna infekcija, splenektomirani pacijent ili postojeća mijeloproliferacijska bolest (19).

LIJEČENJE

U terapiji postoperacijske trombocitoze potrebno je svakom pacijentu pristupiti individualno i procijeniti stvarni rizik za komplikacije. Dobra anamneza, klinički pregled i interpretacija postojećih nalaza temelj je utvrđivanja rizika, mogućih komplikacija i potrebe za terapijom.

Terapijske mogućnosti za snižavanje broja trombocita uključuju antineoplastične lijekove i trombocitoferezu. Budući da je u velikoj većini slučajeva porast trombocita sekundarne etiologije i pacijenti nemaju dodatnih rizičnih faktora za tromboemoliju, dovoljno je pratiti njihovo kliničko stanje, čak i u slučaju ekstremne trombocitoze (10). U slučaju da krvarenje ili tromboza nastanu kao komplikacija ekstremne trombocitoze potrebno je odmah započeti s liječenjem koje će sniziti broj trombocita. Citarabin, antineoplastični lijek koji djeluje putem inhibicije sinteze DNK, djeluje brzo te se može kombinirati s trombocitoferezom kako bi se smanjio broj trombocita i održao na sni-

ženoj razini tijekom sljedećih 1-2 tjedna. Ovakav pristup je često potreban za prevenciju hemoragijskih i trombotičkih događaja povezanih s hitnim kardiovaskularnim intervencijama (16). Trombocitofereza je vrlo učinkovita, ali je rezervirana primarno za slučajeve u kojima zbog mijeloproliferacijske bolesti dolazi do klonalne trombocitoze te posljedične tromboze ili krvarenja (9).

Kod krvarenja je potrebno prekinuti primjenu antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova, a ako se sumnja na stečenu von Willebrandovu bolest, potrebno je sniziti trombocite aferezom ili citoreduktivnom terapijom što je obično dovoljno za redukciju krvarenja.

TROMBOCITOZA I COVID-19

U COVID-19 infekciji češće se uočava trombocitopenija, nego trombocitoza.

Rezultati retrospektivnih studija ukazuju da bolesnici s većim brojem trombocita imaju duže trajanje simptoma COVID-19 infekcije, intenzivniji učinak COVID-19 na mijelopoezu, upalne parametre s višim leukocitima, CRP-om i D-dimerima, ali nižom razinom feritina i IL-6.

Trombocitoza je povezana s boljim ishodom od infekcije, manjom potrebom za mehaničkom ventilacijom, manjim rizikom teških bakterijskih sepsi i manjom smrtnosti (23,24). Pojavnost dubokih venskih tromboza kod COVID-19 bolesnika s trombocitozom je viša, kao i kod bolesnika s esencijalnom trombocitemijom, ali je duže preživljenje.

Preživljenje bolesnika s kroničnim mijeloproliferativnim bolestima i COVID-19 infekcijom, najlošije je u bolesnika s mijelofibrozom (MF) u odnosu na bolesnike s esencijalnom trombocitozom (ET) i policitemijom rubra vera (PRV) (23-25).

Ukidanje ruksolitiniba kod bolesnika s MF dovelo je do većeg mortaliteta. Nekoliko je razloga navedeno u literaturi: strah od mogućih interakcija lijekova s ruksolitinibom, strah od nuspojava ruksolitiniba, slaba komunikacija nadležnih liječnika u COVID-odjelima i hematologa.

S obzirom na poznati sindrom ustezanja ruksolitiniba koji rezultira citokinskom olujom kod bolesnika sa popratnom COVID-19 infekcijom može doći do fatalnih kliničkih komplikacija i multiorganskog zatajenja (24). Ruksolitinib se, prema trenutno važećim preporukama stručnih hematoloških društava, ne ukida kod bolesnika sa MF i COVID-19 infekcijom (23,24).

Bolesnici s ET imaju povišen rizik venskih tromboza uz COVID-19, ali duže preživljenje nego bolesnici s mijelofibrozmom. Slično je nedavno objavljeno kako bolesnici s reaktivnim trombocitozama u sklopu COVID infekcije, a bez mijeloproliferacijskih neoplazmi imaju također povišen rizik za venske tromboembolije, ali dsuže preživljenje (25).

ZAKLJUČAK

Nalazi postoperativne trombocitoze su vrlo često sekundarne etiologije, te su u većini slučajeva slučajni nalaz koji se normalizira u sljedećih nekoliko dana nakon operacije i ne zahtijeva profilaksu ni liječenje. Međutim, u rijetkim slučajevima pacijenti mogu imati povećan rizik za tromboembolijske komplikacije, te bi se tada svakako valjalo razmotriti antitrombotičku profilaksu. Druga komplikacija je krvarenje uzrokovano smanjenom funkcijom nezrelih trombocita. Kod manjeg broja pacijenata trombocitoza može biti klonalna, u sklopu hematoloških maligniteta, te je u tom slučaju potreban savjet hematologa i terapija kojom bi se snizio broj trombocita te smanjio rizik za trombozu, ali i krvarenje. Ako ipak dođe do trombotičkog događaja, postupa se po već postojećim protokolima za takva stanja koji uključuju i sistemsku antikoagulantnu terapiju. Kod krvarenja je potrebno primijeniti trombocitoferezu ili eventualno citoreduktivnu terapiju u svrhu uklanjanja disfunkcijskih trombocita, a svakako treba obustaviti već postojeću primjenu antitrombotičkih i antikoagulantnih lijekova. Važno je napomenuti i kako kod pacijenata s već postojećom trombocitozom, najčešće zbog mijeloproliferativne bolesti, valja procijeniti rizik za intraoperacijske i postoperacijske komplikacije te primijeniti gore navedene terapije u svrhu normalizacije stanja.

Postavlja se i pitanje trombocitoze kao prediktora nekih drugih postoperacijskih komplikacija, kako je ranije navedeno, ali su potrebne daljnje studije koje bi potvrdile takvu povezanost.

L I T E R A T U R A

1. Kaser A, Brandacher G, Steurer W i sur. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: Role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98(9): 2720-5.
2. Hsu HC, Tsai WH, Jiang ML i sur. Circulating levels of thrombopoietin and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *J Lab Clin Med* 1999; 134(4): 392-7.
3. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: A study of 280 cases. *Am J Med* 1994; 96(3): 247-53.

4. Custodi P, Cerutti A, Balduini CL, Tefferi A. Which tests are most useful to distinguish between clonal and reactive thrombocytosis? [3]. *Am J Med* 1996; 13(1): 9-15.
5. Rinder HM, Schuster JE, Rinder CS, Wang C, Schweidler HJ, Smith BR. Correlation of thrombosis with increased platelet turnover in thrombocytosis. *Blood* 1998; 91(4): 1288-94.
6. Rynningen A, Apelseth T, Hausken T, Bruserud Ø. Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy. *Platelets* 2006; 17(5): 296-302.
7. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin.Proc* 2005; 80(7): 923-36.
8. Madaan G, Jairajpuri Z, Hajini F, Jetley S. Postoperative thrombocytosis: An unusual case report. *Int J Appl Basic Med Res* 2015; 5(3): 225-7.
9. Powner DJ, Hoots WK. Thrombocytosis in the NICU. *Neurocritical Care* 2008; 8(3): 471-5.
10. Hengeveld PJ, Hazenberg MD, Biezeveld MH, Raphael MF. [Risk of thrombosis in reactive thrombocytosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 162: D2697.
11. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2007; 363-70.
12. Gofrit ON, Shapiro A, Rund D i sur. Postoperative thrombocytosis as a marker for complications after urologic surgery. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(2): 161-5.
13. Mohamud M, Osborne L, Jones HG i sur. Thrombocytosis as a marker for postoperative complications in colorectal surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018: 1978639. Published 2018 Aug 26.
14. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HHDM. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythemia vera. *Platelets* 2004; 32(6): 589-604.
15. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tassetto A i sur. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: A retrospective survey. *Blood* 2008; 111(2): 666-71.
16. Natelson EA. Extreme thrombocytosis and cardiovascular surgery: Risks and management. *Tex Heart Inst J* 2012; 39(6): 792-8.
17. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8(1): 3.
18. Das SS, Bose S, Chatterjee S, Parida AK, Pradhan SK. Thrombocytapheresis: Managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(1): e5-e6.
19. Hsieh RW, Ravindran A, Hook CC i sur. Etiologies of Extreme Thrombocytosis: A Contemporary Series. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(8): 1542-50.

20. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20(4): 365-72.

21. Rojanasthein S. Etiology and incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in Thai patients with extreme thrombocytosis. *J Med Assoc Thai* 2000; 83 Suppl 1: S95-S100.

22. Schafer AI. Thrombocytosis. *New Engl J Med* 2004; 350(12): 1211-9.

23. Lucijanac M, Krecak I, Soric E i sur. Thrombocytosis

in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood Cancer J* 2021; 11(11): 189.

24. Barbui T, Vannucchi A, Alvarez-Larran M i sur. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia* 2021; 35(2): 485-3.

25. Barbui T, De Stefano V, Alvarez-Larran A i sur. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J* 2021; 11: 21.

SUMMARY

POSTOPERATIVE THROMBOCYTOSIS IN CLINICAL PRACTICE

A. MILIČEVIĆ¹, M. MILANOVIĆ¹, I. MANDAC SMOLJANOVIĆ^{1,2}

¹University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb; ²Merkur University Hospital, Department of Hematology, Zagreb, Croatia

Thrombocytosis refers to a condition of elevated platelet count in peripheral blood. The normal platelet count ranges from 150x10⁹/L to 450x10⁹/L, and an elevated value is considered to be above 450x10⁹/L. Regulation of platelet production is based on the production of thrombopoietin, a growth factor and stimulation of megakaryocytes, which in response to reduced platelet count is excreted from the liver, and to a lesser extent from the kidneys, and leads to bone marrow stimulation. In contrast, at elevated platelet counts, thrombopoietin production is blocked by feedback, and under normal conditions, the platelet to thrombopoietin ratio is inversely proportional. However, this process is influenced by a number of factors other than the platelet count itself. In conditions with inflammatory events in the body, trauma, tumors, there may be increased production of thrombopoietin and secondary thrombocytosis. Due to similarities in the structure of erythropoietin and thrombopoietin, secondary thrombocytosis can often be found in people with anemia in response to decreased hemoglobin levels. Because of all the above, it is likely that thrombocytosis can have a number of causes, and their proper recognition is the basis for the treatment and control of this condition.

Key words: thrombocytosis, thrombopoietin, primary and secondary thrombocytosis, postoperative condition