

# Mikrocitne anemije u djece

---

**Bušić, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:679867>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-05-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Bušić**

**Mikrocitne anemije u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## ABECEDNI POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ABCB7 – eng. *Adenosine triphosphate Binding Cassette Subfamily B Member 7*

ALAS – eng. *Aminolevulinic acid synthase*

CRP – C – reaktivni protein

DFO - deferoksioksamini

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

GRLX5 – eng. *glutaredoxin 5*

GVHD – eng. *Graft Versus Host Disease*

Hb - hemoglobin

HIV – eng. *Human immunodeficiency virus*

HLA – eng. *Human leukocyte antigen*

IFN - interferon

IgA – imunoglobulin A

IL - interleukin

LPS - lipopolisaharid

MCH – eng. *Mean Corpuscular Hemoglobin*

MCV – eng. *Mean Corpuscular Volume*

MDS – mijelodisplastični sindrom

MDS/MPN-RS-T – eng. *Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis*

MDS-RS – eng. *Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts*

MDS-RS-MLD – eng. *Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia*

MDS-RS-SLD - eng. *Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia*

MPN – mijeloproliferativna neoplazma

MPO - mijeloperoksidaza

RDW – eng. *Red blood cell Distribution Width*

Rh – rhesus faktor

RNA – eng. *ribonucleic acid*

RNK – ribonukleinska kiselina

STfR – eng. *Soluble transferrin receptor*

TIBC – eng. *Total Iron Binding Capacity*

TIF – eng. *Thalassemia International Federation*

TNF – eng. *Tumor necrosis factor*

TSAT – eng. *Transferrin saturation*

TTTS – eng. *Twin to twin transfusion syndrome*

UIBC – eng. *Unsaturated Iron Binding Capacity*

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. SIDEROPENIČNA ANEMIJA.....	3
2.1. Opći i epidemiološki podaci .....	3
2.2. Željezo .....	3
2.3. Etiološki čimbenici.....	4
2.3.1. Prehrana.....	4
2.3.2. Gubitak krvi.....	5
2.3.3. Poremećaj apsorpcije .....	7
2.4. Klinička slika .....	7
2.5. Dijagnostički postupak .....	9
2.6. Liječenje .....	11
2.7. Prevencija i najčešće pogreške pri liječenju .....	12
3. BETA – TALASEMIJA .....	13
3.1. Opći i epidemiološki podaci .....	13
3.2. Etiopatogeneza.....	13
3.3. Klinička slika .....	15
3.3.4. $\beta$ – talasemija major.....	15
3.3.5. $\beta$ – talasemija intermedia .....	16
3.4. Dijagnostički postupak .....	16
3.5. Liječenje .....	17
3.5.1. Beta – talasemija major (anemija ovisna o transfuzijama) .....	17
3.5.2. Beta – talasemija intermedia (anemija neovisna o transfuzijama) .....	17
3.5.3. Transplantacija koštane srži .....	18
3.5.4. Prevencija i liječenje preopterećenja organizma željezom .....	18
4. SIDEROBLASTIČNA ANEMIJA.....	20
4.1. Opći i epidemiološki podaci .....	20
4.2. Etiopatogeneza.....	20
4.3. Klinička slika .....	21
4.4. Dijagnostički postupak .....	21
4.5. Liječenje .....	22

5. ANEMIJA KRONIČNE BOLESTI.....	23
5.1. Opći i epidemiološki podaci .....	23
5.2. Etiopatogeneza.....	23
5.3. Klinička slika .....	24
5.4. Dijagnostički postupak .....	24
5.5. Liječenje .....	25
6. DRUGI UZROCI MIKROCITNIH ANEMIJA .....	27
6.1. Trovanje olovom .....	27
6.2. Nedostatak bakra.....	27
6.3. Atransferinemija.....	28
6.4. Intoksikacija cinkom, koja uzrokuje deficijenciju bakra.....	28
6.5. Zlouporaba alkohola i droga .....	29
7. ZAHVALE.....	30
8. LITERATURA .....	31
9. ŽIVOTOPIS .....	42

## SAŽETAK

### **Mikrocitne anemije u djece**

**Iva Bušić**

Anemije su bolesti krvotvornog sustava od kojih boluje preko 2 milijarde ljudi u svijetu. Posrijedi je smanjena sposobnost eritrocita za prijenos kisika, a što se očituje sniženom razinom hemoglobina ili hematokrita. Prema veličini eritrocita dijele se na mikrocitne, normocitne i makrocitne. Mikrocitne anemije očituju se nedovoljnom proizvodnjom hemoglobina, sastavnog dijela crvenih krvnih zrnaca, te posljedično tome, stvaranjem malih eritrocita. Ovisno o uzroku, mikrocitne anemije najčešće se dijele na sideropeničnu anemiju, talasemiju, anemiju kronične bolesti i sideroplastičnu anemiju, ali mogu nastati i kao posljedica rijetkih uzroka. U Republici Hrvatskoj postoji veća prevalencija oboljelih od sideropenične anemije u djece dobi do 18 mjeseci u odnosu na njihove vršnjake koji žive u zapadnoeuropskim zemljama. Iako je sideropenična anemija najčešća mikrocitna anemija, diferencijalno dijagnostički treba imati na umu i ostale moguće uzroke, osobito zbog različitih oblika liječenja i važnih posljedica anemije na razvoj djece. Simptomi prisutni u svim anemijama, neovisno o tipu, uključuju bljedoću kože i sluznica, umor, dispneju i nepodnošenje fizičke aktivnosti, a važni klinički pokazatelji u pedijatrijskoj populaciji uključuju negativan utjecaj anemije na rast i razvoj, posebice neurokognitivni razvoj, što ukazuje na važnost ranog otkrivanja i liječenja anemije. Pored najvažnijeg dijagnostičkog nalaza, snižene vrijednosti hemoglobina sukladno graničnim vrijednostima za određenu dob, određuju se i MCV, razina serumskog feritina i transferina, TIBC, UIBC, te RDW. Liječenje se provodi ovisno o uzroku, nadoknadom manjka određenih elemenata, transfuzijama krvi uz obavezno keliranje u talasemiji i sideroplastičnoj anemiji ili liječenja osnovne bolesti u anemiji kronične bolesti.

Ključne riječi: anemija, djeca, hemoglobin, mikrocitna anemija, sideropenična anemija



## SUMMARY

### **Microcytic anemias in children**

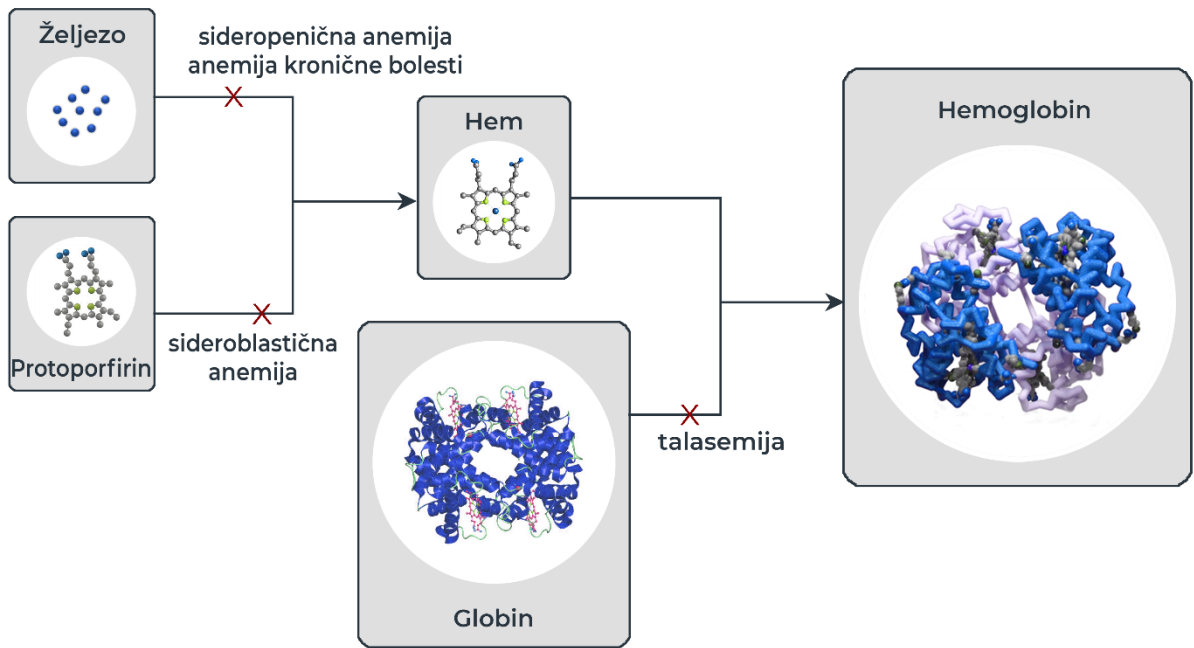
**Iva Bušić**

Anemia is a hematologic disorder that affects two billion people worldwide, and is characterized by reduced ability of erythrocytes to carry oxygen, or reduced level of either hemoglobin or hematocrit. According to the size of erythrocytes, anemia can be microcytic, normocytic and macrocytic. Microcytic anemias are manifested by insufficient production of hemoglobin, a constituent of red cells, and because of that, production of small erythrocytes. Depending on the cause, microcytic anemias are most often divided into iron deficiency anemia, thalassemia, anemia of chronic disease and sideroblastic anemia, but can also occur as a result of rare causes. In the Republic of Croatia there is a higher prevalence of iron deficiency anemia in children up to 18 months of age compared to their peers living in Western European countries. Although iron deficiency anemia is the most often microcytic anemia, it is important to keep broad differential diagnosis in mind, especially due to different treatment methods and important consequences for development. Symptoms present in all anemias, regardless of type, include pale skin and mucous membranes, fatigue, dyspnea and exercise intolerance, and important clinical findings in pediatric population include the negative impact of anemia on growth and development, especially neurocognitive development, indicating the importance of early detection and treatment of anemia. In addition to the most important diagnostic finding, reduced hemoglobin count in accordance with limit values for a certain age, MCV, serum ferritin and transferrin levels, TIBC, UIBC, and RDW are also measured. Treatment method depends on the cause, therefore supplementation of a certain trace element, blood transfusions with mandatory chelation in thalassemia and sideroblastic anemia or treatment of the underlying disease in anemia of chronic disease is performed.

Key words: anemia, children, hemoglobin, microcytic anemia, iron deficiency anemia

## 1. UVOD

Anemije su bolesti krvotvornog sustava kod kojih je smanjena sposobnost eritrocita za prijenos kisika, odnosno prisutna snižena razina hemoglobina ili hematokrita ispod pete centile za dob, rasu i spol (1). Iako je najveći broj anemija u svijetu i Hrvatskoj blage naravi, ova bolest predstavlja globalan problem – prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije, čak 27% svjetske populacije je njome bilo zahvaćeno (2). Postoje različite razdiobe anemija, poput podjele prema veličini eritrocita (mikrocitne, normocitne i makrocitne anemije), zatim u pedijatrijskoj populaciji podjela prema dobnim skupinama (od rođenja do 3. mjeseca života, od 3. mjeseca do 6. mjeseca života, od 6. mjeseca nadalje) te podjela u odnosu na životni ciklus eritrocita, gdje se anemije dijele na one sa smanjenom proizvodnjom eritrocita u koštanoj srži, povećanim gubitkom eritrocita (krvarenjem) te povećanom razgradnjom eritrocita u perifernoj cirkulaciji (1). Mikrocitne anemije očituju se stvaranjem crvenih krvnih stanica manjim od normalnih, odnosno razinom srednje vrijednosti volumena eritrocita - MCV (engl. *mean corpuscular volume*) manjom od 80 femtolitara (fL) (3,4). Najvažniji dijagnostički nalaz kojim se utvrđuje ova bolest je vrijednost hemoglobina, molekule zbog čije su nedostatne proizvodnje eritrociti manjeg volumena (3,5). U pedijatrijskoj populaciji normalna vrijednost ovisi o dobi, pa tako kod djece starosti do 5 godina granična vrijednost hemoglobina iznosi 110 g/L, a za djecu od 6 do 14 godina iznosi 120 g/L (5). Najčešći uzrok mikrocitne anemije je nedostatak željeza (sideropenična anemija, odnosno anemija zbog nedostatka željeza), a u našem podneblju drugi najčešći uzrok je heterozigotna beta talasemija (minor oblik), anemija u kojoj je poremećena sinteza globinskih lanaca (5). Osim navedenih, uzrok mikrocitnih anemija još mogu biti poremećena sinteza hema (sideroplastična anemija) te onemogućeno iskorištavanje željeza prisutno u anemiji kronične bolesti, koja je ipak najčešće normocitna ili blago mikrocitna (slika 1). U ovom radu bit će opisane etiopatogenetske značajke pojedinih mikrocitnih anemija te dijagnostičke i terapijske mogućnosti koje se primjenjuju u Republici Hrvatskoj.



Slika 1: Prikaz najčešćih mikrocitnih anemija te mjesta na kojima dolazi do poremećaja u procesu nastanka hemoglobina

## 2. SIDEROPENIČNA ANEMIJA

### 2.1. Opći i epidemiološki podaci

Sideropenična anemija je najčešća mikrocitna anemija u djece te najčešća anemija u djece općenito. Od nje boluje 1 - 2 milijarde ljudi u svijetu (8). Velik broj djece u dobi do 5 godina ima nedostatak željeza, ali samo trećina te djece oboli od sideropenične anemije (7). U Hrvatskoj je anemično oko 14% dojenčadi u dobi od 6 mjeseci te oko 10% djece u dobi od 18 mjeseci, za razliku od njihovih vršnjaka u zapadnoeuropskim zemljama u kojima je prevalencija te bolesti 3-4% (5,9). Iako se pojavljuje u svim socioekonomskim skupinama, prevalencija ove bolesti obrnuto je proporcionalna ekonomskom statusu (10). Dva su vrhunca tijekom odrastanja kada se sideropenična anemija najčešće pojavljuje. Prvi je u dojenačkom razdoblju od 9. do 12. mjeseca života, kada nedostatak željeza može nastati zbog intenzivnog rasta, prehrane siromašne željezom, gubitkom krvi unutarnjim ili vanjskim krvarenjem te komplikacijama uzrokovanim prehranom djeteta isključivo kravljim mlijekom (10). U dojenačkom razdoblju rizik za razvoj sideropenije imaju nedonošćad, nedostašćad, blizanci, novorođenčad koja je krvarila tijekom ili neposredno nakon porođaja, djeca anemičnih majki te djeca višerotkinja (5). Drugi vrhunac sideropenične anemije u pedijatrijskoj populaciji dolazi u razdoblju puberteta zbog povećanog intenziteta rasta i nedovoljnog unosa željeza putem hrane. Tada se kod adolescenata pojavljuje anemija, posebice kod onih koji se intenzivno bave sportom te u djevojčica zbog pojave menstruacije (5,10).

### 2.2. Željezo

Glavna uloga željeza u organizmu je prijenos kisika unutar hemoglobina i mioglobina, prijenos elektrona u citokromskim sustavima koji sudjeluju u biokemijskim reakcijama u tijelu te sudjelovanje u brojnim metaboličkim procesima. Tijelo odrasle osobe sadrži 45 mg željeza po kilogramu tjelesne mase odnosno 5 g, dok tijelo donešenog novorođenčeta sadrži oko 0.25 g. Otprilike 75% ukupnog željeza nalazi se vezano u hemoglobinu i mioglobinu, 0.1% u transferinu plazme, a 3% u katalazama i citokromskom sustavu. Ostatak se nalazi u zalihama čiji je postotak promjenjiv, obično je 5 – 16% i više željeza sadržano u feritinu i hemosiderinu u jetri, slezeni, bubrezima i koštanoj srži.

U zdravih odraslih osoba manji dio (1 do 2 mg) dnevnih potreba željeza unese se prehranom, što je ravnoteži s dnevnim gubitkom željeza gastrointestinalnim putem. U djece se 30% dnevnih potreba željeza mora unijeti hranom zbog intenzivnog rasta i povećanja mišićne i tjelesne mase.

Homeostaza željeza primarno se regulira kontrolom apsorpcije željeza u crijevu hepcidinom. Hepcidin je peptidni hormon koji primarno djeluje na ferroportin, transmembranski protein koji se nalazi na bazolateralnoj membrani enterocita i koji je odgovoran za apsorpciju željeza iz crijeva u krvnu plazmu. Povećana koncentracija hepcidina smanjuje apsorpciju željeza i obrnuto, smanjena koncentracija hepcidina povećava apsorpciju željeza. Ekspresija hepcidina i time apsorpcije željeza, regulirana je popunjenošću zaliha željeza (transferin i feritin), brzinom eritropoeze, bioraspoloživošću željeza unesenog hranom te prisutnošću ili odsutnošću upale.

## 2.3. Etiološki čimbenici

### 2.3.1. Prehrana

Tijekom trudnoće, a najviše u trećem tromjesečju, fetus dobiva željezo od majke preko placente. Donešeno novorođenče ima stvorene zalihe željeza koje su dostatne za prva 4 mjeseca života, dok nedonošče, zbog ograničenih zaliha te većih potreba radi intenzivnijeg rasta, potroši svoje zalihe u roku od 8 tjedana. Nedonoščad je češće anemična i zbog nedostatne proizvodnje eritropoetina te čestog uzorkovanja krvi. Za razliku od rane dojenačke dobi u kojoj je anemija pretežito uvjetovana stečenim čimbenicima, djeca u kasnijoj dojenačkoj dobi sve do treće godine najviše oboljevaju zbog neadekvatne prehrane (5). Željezo je potrebno unijeti u organizam u sljedećim dozama: u eutrofične dojenčadi potrebno je od 1 mg/kg/dan do maksimalno 15 mg/dan (s pretpostavljenom 10%-tnom apsorpcijom željeza), a u hipotrofične dojenčadi, dojenčadi s niskim početnim vrijednostima hemoglobina (granična vrijednost hemoglobina za donešeno novorođenče iznosi 135 g/L) te onih koji su izgubili veliku količinu krvi, potrebno je unijeti od 2 mg/kg/dan do maksimalno 15 mg/kg/dan.

Prehranu dojenčeta čine mliječna prehrana, koja se dijeli na prehranu majčinim mlijekom (tzv. *prirodna prehrana*) i prehranu mlijekom koje zamjenjuje majčino (tzv. *umjetna prehrana*), i dohrana. Majčino mlijeko i kravlje mlijeko sadrže samo 0.5 – 1.5 mg/L, oko 50% željeza apsorbira se u crijevima djeteta koje doji, dok se samo 10% ovog elementa apsorbira kod djeteta koje se hrani kravljim mlijekom. Bioraspoloživost željeza unesenim putem majčinog mlijeka

je značajno veća. Unatoč tome što dojena djeca imaju puno bolju razinu željeza u prvih 6 mjeseci života, količina željeza dobivena majčinim mlijekom postane nedostatna te ona djeca koja se hrane isključivo majčinim mlijekom nakon 6. mjeseca života imaju veći rizik za razvoj sideropenije (7). Da bi se spriječio nedostatak željeza, preporuča se uz nastavak prehrane mlijekom, uvesti dohranu nakon 6 mjeseci života (26. tjedna), osim ako dijete ranije prestane napredovati u razvoju te pokazuje znakove gladi, kada se dohrana treba ranije uvesti. Najranija dob za početak dohrane je kraj 4. mjeseca života.

### 2.3.2. Gubitak krvi

U najranijoj životnoj dobi gubitak krvi kao uzrok sideropenične anemije može nastati prenatalnim, porođajnim i postnatalnim krvarenjem.

Prenatalno krvarenje nastupa tijekom trudnoće i može biti intraplacentarno, transplacentarno, retroplacentarno, a gubitak krvi može nastati i pri sindromu blizanačke transfuzije. Fetomaternalno krvarenje je primjer transplacentarnog krvarenja te označava pojavu fetalnih eritrocita u majčinoj cirkulaciji. Najčešće je klinički beznačajno te se mala količina fetalnih eritrocita pojavljuje u krvotoku većine trudnica, no može biti i masivno pri čemu su posljedice ozbiljne i smrtnost velika. Do gubitka krvi može doći i pri akumulaciji krvi u placenti kod kompresivnog položaja pupčane vrpce oko vrata ili tijela fetusa i zbog nastanka retroplacentarnog hematoma posljedično abrupciji placente. Sindrom blizanačke transfuzije (eng. *TTS – twin to twin transfusion syndrome*) javlja se u barem 15% monokorionskih trudnoća (11), zahvaljujući postojanju međusobnih vaskularnih anastomoza koje dovode do hemodinamske nestabilnosti obaju blizanaca. U tijelu fetusa donora, gubitkom velikog dijela krvi koju prima fetus primatelj, aktivira se renin – angiotenzinski sustav te se luči antidiuretski hormon što dovodi do razvoja oligohidramnija. Fetus donor je anemičan, blijed i manji od drugog blizanca te može pokazivati znakove kongestivnog srčanog zatajenja i šoka. Kod fetusa primatelja zbog primitka velike količine krvi i razvoja hipervolemije dolazi do aktivacije sustava koji potiču oslobađanje tekućine te posljedično dovode do poliurije i polihidramnija. Primatelj je veći od drugog blizanca, po rođenju je rumen u licu, kod njega je prisutna policitemija te se može razviti sindrom hiperviskozosti krvi pri čemu može imati znakove hipoglikemije, hipokalcemije, hiperbilirubinemije, kongestivnog zatajenja srca, oštećenja središnjeg živčanog sustava te diseminirane intravaskularne koagulacije.

Krvarenje tijekom porođaja može nastati zbog niza uzročnih čimbenika u kojima patofiziološka osnova može biti patologija pupčane vrpce (npr. ruptura, zakašnjelo podvezivanje itd.), patologija placente (placenta previa, multilobarna placenta, abrupcija placente itd.) ili hemoragijska dijateza zbog manjka čimbenika zgrušavanja i trombocitopenije.

Krvarenje u novorođenčeta, odnosno postnatalno krvarenje, može biti unutarnje i vanjsko, a može nastati kao posljedica traumatskih porođaja pri čemu dolazi do intrakranijalnog i/ili intraabdominalnog krvarenja te posljedično poremećajima sustava za zgrušavanje krvi.

U dojenačkom razdoblju i kasnijem djetinjstvu krvarenje može biti okultno ili manifestno. Kod veće djece se posebna pozornost treba obratiti na mogućnost krvarenja iz gastrointestinalnog sustava. Gubitak krvi može uzrokovati sideropeničnu anemiju, ali ju može i samo pogoršati. Više od 50% dojenčadi sa sideropenijom, bez obzira na njezin uzrok, imaju pozitivan nalaz krvi u stolici zbog utjecaja nedostatka željeza na mukozu crijeva, što još više produbljuje anemiju (10). Određeni anatomske defekti su čest uzrok krvarenja u dječjoj dobi poput Meckelova divertikula, varikoziteta jednjaka, hijatalne hernije, Rendu Osler Weberove bolesti (nasljedna hemoragična teleangiektazija) i slično. Meckelov divertikul prirođena je i najčešća anomalija tankog crijeva koji je posljedica nepotpune atrofije omfalomezenteričnog duktusa te se obično nalazi unutar 100 cm proksimalno od ileocekalne valvule. Pravi je divertikul što znači da je građen od svih slojeva crijeva i može sadržavati heteropično tkivo gušterače ili želudca. Do pojave simptoma obično dolazi nakon nastanka komplikacija. Ektopične želučane stanice lučenjem klorovodične kiseline i stanice gušterače lučenjem probavnih enzima oštećuju sluznicu te nastaju ulceracije koje su izvor krvarenja. Može se pojaviti i abdominalna bol koja može nastati i uslijed drugih komplikacija poput volvulusa, intususcepcije i intestinalne opstrukcije.

Djevojke u pubertetu gubitkom krvi menstruacijom imaju važnu predispoziciju za razvitak sideropenične anemije. Menoragija je trajanje menstrualnog krvarenja više od 7 dana, upotreba higijenskih proizvoda za tu namjenu više od 7 dana i gubitak veći od 80 mL krvi u jednom menstrualnom ciklusu (12). Većina slučajeva abnormalnog krvarenja unutar prvih nekoliko godina od prve menstruacije – menarhe može se pripisati anovulatornim ciklusima i nezrelosti hipotalamičko – pituitarno – ovarijske osi. Iako većina obilnog menstrualnog krvarenja u pubertetu nije zabrinjavajuća, svakom poremećaju menstrualnog ciklusa treba se pažljivo anamnestički i dijagnostički pristupiti (12). Osobito je važno uzeti u obzir poremećaj u sustavu zgrušavanja kao mogući uzrok menoragije jer čak 15 - 25% žena sa sideropeničnom anemijom u podlozi imaju nedijagnosticiranu koagulopatiju, od kojih je najčešća Von Willebrandova

bolest (12). Prevalencija Von Willebrandove bolesti u žena s menoragijom iznosi 10 – 20%, dok se u cjelokupnoj populaciji ova bolest pojavljuje u 1 – 2% ljudi (12).

### 2.3.3. Poremećaj apsorpcije

Željezo uneseno hranom pretežito se apsorbira u duodenumu, stoga do malapsorpcije ovog elementa mogu dovesti stanja koja pogađaju početni dio tankog crijeva kao što su celijakija, Crohnova bolest, infekcija parazitom *Giardia lamblia* te resekcije u području tankog crijeva (npr. u djece sa sindromom kratkog crijeva). Poremećaj apsorpcije je rijedak uzrok sideropenične anemije u dječjoj dobi.

### 2.4. Klinička slika

Tri su faze deficijencije željeza, definirane opsegom iscrpljenosti, najprije zaliha željeza, a potom željeza dostupnog za sintezu hemoglobina. U prvoj, prelatentnoj fazi zalihe željeza u stanicama tkiva i specijaliziranim organima su iscrpljene, ali nema pojave anemije. Naime, zalihe željeza se mogu promatrati kao skladišta iz kojih se željezo može crpiti kada postoji povećana potreba za sintezom hemoglobina (npr. zbog akutnog krvarenja ili intenzivnog rasta u pubertetu). Jednom kad se te zalihe iscrpe, količina željeza u organizmu je još uvijek zadovoljavajuća zbog konstantnog obrata krvnih stanica i normalne sinteze hemoglobina, no osoba je tada pod povećanim rizikom za razvitak sideropenične anemije koja bi mogla nastati ako bi se dogodili daljnji gubitci željeza (krvarenje...). U laboratorijskim nalazima može se vidjeti jedino pad razine feritina. Do druge, latentne faze deficijencije željeza dolazi daljnjim gubitkom željeza i potrošnjom zalihe u retikuloendotelnim makrofazima što dovodi do ograničene eritropoeze (bez dovoljnih količina željeza) te posljedičnom smanjenju MCV-a. Na poslijetku, treća, manifestna faza deficijencije karakterizirana je smanjenjem koncentracije hemoglobina te pojavom hipokromne mikrocitne anemije kao završne faze nedostatka željeza u organizmu. U krvi tada prevladavaju hipokromni mikrocitni eritrociti koji su nastali za vrijeme nedostatka željeza za sintezu hemoglobina. Oporavak po uvodu terapije teče obrnutim redoslijedom, dakle prvo se normaliziraju najkasnije nastali poremećaji.

Najmlađi pacijenti su najčešće dobro uhranjena djeca čiji laboratorijski nalazi pokazuju blagu mikrocitnu hipokromnu anemiju, bez drugih simptoma. Rijetko se javljaju teški oblici anemije u kojoj su djeca letargična, blijeda, iritabilna, slabo uhranjena, tahipnoična te imaju kardiomegaliju. Nedostatak željeza u ranoj dobi, razdoblju intenzivnog razvoja mozga, izravno



je povezan s poremećajem neurokognitivnog razvoja. Važnost željeza za normalan razvoj mozga pokazuju veći obrtaj željeza u mozgu tijekom razvoja i široko rasprostranjena ekspresija proteina koji sadržavaju željezo (13). Više studija provedenih u zemljama niskog i srednjeg dohotka pokazala su poboljšanje psihomotoričkog razvoja u anemične djece dobi od 5 do 12 godina koja prime nadoknadu željeza (14). S druge strane, neka su istraživanja pokazala da nije svako oštećenje reverzibilno te su djeca s nižom početnom razinom željeza i nakon terapije pokazala lošije rezultate kasnije u životu u kognitivnim testovima, ispitivanju pamćenja te u čitanju, verbalnom izražavanju i matematičkim vještinama od onih s početnom normalnom razinom željeza u krvi (15,16). Nedostatak željeza je povezan i s drugim neurološkim stanjima u djece poput cijanotičnog napada zadržavanja daha, sindroma nemirnih nogu i periodičnih pokreta udova, u kojima je dokazano da poboljšanje stanja nakon nadoknade željeza (17–19). Također, iako još uvijek nije poznata uzročna povezanost, nekoliko studija je pokazalo povezanost između nedostatka željeza i nastanka konvulzija u febrilitetu u djece (20–22). Naime, serumske razine feritina su niže u djece s konvulzijama u febrilitetu nego u one koja imaju samo vrućicu (20–22).

Osim utjecaja na neurološki razvoj djeteta, nedostatak željeza dovodi i do nastanka pike. Pika označava konzumiranje predmeta koji nemaju hranjivu vrijednost. U piki povezanoj sa sideropeničnom anemijom prisutni su različiti su predmeti žudnje poput gline, krede, sapuna, papira i kartona. Pagofagija, dio pike u kojoj je prisutna žudnja za konzumacijom leda, vrlo je česta pojava u stanju deficijencije željeza te su istraživanja pokazala odličan odgovor na terapiju željezom (23). Iako nije otkriven točan mehanizam nastanka pike, odnosno pagofagije u sideropeničnoj anemiji, poznato je da u zadnjoj fazi deficijencije željeza dolazi do poremećaja enzima koji sadržavaju željezo i čiji poremećaj utječe na funkciju moždanog tkiva, što rezultira hiperaktivnošću, nedostatku pažnje i u najtežim slučajevima poremećajima ponašanja, uključujući piku. Kao što je navedeno ranije u tekstu, liječenjem nedostatka željeza oporavak teče obrnutim redoslijedom, što znači da će se prvo oporaviti posljednje nastali poremećaj, a to ukazuje na razlog tako dobrog i brzog odgovora vrlo rano po uvođenju terapije u vidu nestanka pagofagije, odnosno pike (23).

Nedostatak željeza može negativno utjecati i na imunski sustav. Željezo je osnovni čimbenik za normalni razvoj imunskog sustava (24). Potreban je za pravilnu diferencijaciju i rast imunskih stanica, važan je kofaktor za proizvodnju mijeloperoksidaze (MPO) te enzima koji sintetiziraju dušikov oksid, a koji su potrebni za eradikaciju unutarstaničnih patogena (25). Također, sudjeluje u regulaciji proizvodnje citokina i njihovog djelovanja te u razvoju stanične

imunosti. Nedostatkom željeza najviše je pogođena stanična imunost, za razliku od humoralne imunosti koja nije toliko zahvaćena (25). Željezo je također esencijalni element u tragovima za skoro sve patogene mikroorganizme te obrambeni imunosni sustav nastoji iskoristiti tu ovisnost i ograničiti dostupnost željeza mikroorganizmima, čiji je mehanizam posredovan hepcidinom (25). Utjecaj nedostatka željeza na imunosni sustav te kliničke posljedice deficijencije teško je uzročno povezati zbog postojanja mnogih čimbenika zabune, odnosno često prisutnih stanja uz nedostatak željeza koji također mogu oslabiti imunosni sustav, a to su nedostaci ostalih mikronutrijenata te malnutricija (25).

Kod djece, osobito kod adolescenata, zabilježene su i slabije fizičke sposobnosti pri nedostatku željeza. Umjereno jaka sideropenična anemija povezana je sa smanjenom sposobnošću za fizičku aktivnost, djelomično zbog toga što je željezo esencijalni kofaktor enzima koji sudjeluju u aerobnom metabolizmu.

## 2.5. Dijagnostički postupak

Razina serumskog feritina je najsenzitivniji i najspecifičniji test za ranu identifikaciju deficijencije željeza, osobito u odraslih, a granična vrijednost iznosi 30 µg/L (26). Određivanje koncentracije slobodnog željeza u plazmi nije vrlo pouzdan parametar zbog njegove normalne dnevne fluktuacije ovisno o unosu hrane (5). Pri nedostatku željeza pokreće se kompenzacijski mehanizam dopreme željeza te se povećava sinteza transferina, što posljedično dovodi do porasta TIBC-a (engl. *total iron binding capacity*), odnosno ukupnog kapaciteta vezanja željeza. TIBC mjeri je zasićenosti transferina, no s obzirom na to da je samo jedna trećina transferina zasićena u normalnim okolnostima, razlikujemo TIBC i UIBC – nezasićeni kapacitet vezanja željeza (eng. *unsaturated iron binding capacity*). TSAT (eng. *transferrin saturation*) - saturacija transferina, odnosno zauzetost mjesta na transferinu, može se izračunati dijeljenjem serumске koncentracije željeza s veličinom TIBC-a. U stanjima nedostatnosti željeza saturacija transferina je smanjena, a razina ispod 16% upućuje na to da zalihe željeza nisu dovoljne za opskrbu normalne eritrocitopoeze. Do točne dijagnoze je teško doći u stanjima akutne upale jer su svi navedeni parametri, feritin, razina serumskog željeza i TIBC reaktanti akutne faze upale, stoga je potrebno utvrditi postojanje akutne upale, pri čemu određivanje razine CRP-a (C-reaktivni protein), još jednog reaktanta akutne upale, može biti od koristi.

Najbolji pokazatelj anemije je vrijednost hemoglobina u serumu. Kod djeteta kojem je utvrđena preniska koncentracija hemoglobina u krvi za dob, trebala bi se detaljno anamnestički odrediti

povezanost s ranije navedenim rizičnim čimbenicima (neprimjerena prehrana, izloženost olovu, krvarenje, kronične upalne bolesti itd.), te potom odrediti kompletna krvna slika. U većini slučajeva za dijagnozu je dovoljan nalaz vrijednosti hemoglobina i hematokrita uz pozitivnu anamnezu (1). Kod većine djece sa sideropeničnom anemijom broj eritrocita je uredan ili čak povećan. Eritrociti su mali, s malom količinom željeza (zbog toga se i zove mikrocitna hipokromna anemija). Hipoksija tkiva inducira povećanu proizvodnju eritropoetina u bubregu, proteina koji potiče koštanu srž na povećanu proizvodnju eritrocita, ti eritrociti su mali i imaju malu količinu željeza. Kao što je navedeno ranije, najprije se prazne zalihe željeza u tkivima, što se u laboratorijskim nalazima vidi kao snižena vrijednost serumskog feritina, nakon čega dolazi do sniženja razine serumskog željeza te kompenzatornog povišenja vrijednosti transferina, odnosno TIBC-a i UIBC-a. Transferin je glikoprotein koji služi kao nosač željeza u krvi te iako se može izmjeriti imunokemijskim metodama, češće se njegova razina očituje mjerenjem vrijednosti TIBC-a i UIBC-a. Nakon određenog razdoblja tijekom kojeg traje snižena razina serumskog željeza, dolazi do smanjenja veličine eritrocita te količine hemoglobina u njima, što se očituje sniženom vrijednošću MCH-a i MCV-a. MCH (engl. *mean corpuscular hemoglobin*) mjera je prosječne količine hemoglobina u eritrocitu. Normalne vrijednosti MCV-a računaju se kao 70 + godine života do 10. godine, a nakon toga normalne vrijednosti su kao i kod odraslih, odnosno 80-92 fL. Koštana srž i dalje nastavlja proizvodnju velikog broja eritrocita različite veličine (anizocitoza), što se u laboratorijskim nalazima očituje kao porast vrijednosti RDW-a (eng. *red blood cell distribution width*), mjere raspodjele eritrocita po volumenu, a eritrociti su i različitog oblika (poikilocitoza). Broj retikulocita, nezrelih eritrocita, je normalan ili snižen.

Metoda koje se rjeđe provodi u procjeni statusa željeza u organizmu je mjerenje otopljenih molekula transferinskog receptora (sTfR). STfR (eng. *soluble transferrin receptor*) služi kao mjera eritropoetske aktivnosti i biljeg je nedostatka željeza u tkivima (27). Povišen je u stanjima kada je eritropoeza potaknuta hemolizom ili neučinkovitom eritropoezom, što se viđa u sideropeničnoj anemiji, a s obzirom na to da nije reaktant akutne upale kao feritin, koristan je u dijagnosticiranju anemije koja u podlozi ima upalno stanje te osobito u razlikovanju sideropeničnih anemija od anemija kronične bolesti.

## 2.6. Liječenje

Osobama s nedostatkom željeza treba se otkriti uzrok deficijencije te, osim liječenja osnovnog uzroka, trebaju primiti nadomjesnu terapiju ovim elementom, bez dodatka drugih oligoelemenata ili vitamina. Postoje 3 linije terapije: primjena željeza oralnim putem, primjena intravenoznim putem te transfuzija pripravaka eritrocita.

Oralna terapija sastoji se od uzimanja željeza u obliku soli (željezov sulfat, glukonat, fumarat, saharat). Preporuča se započinjanje terapije sa željezovim sulfatom jednom dnevno, s 3 mg/kg elementarnog željeza. Općenito se preporuča razina elementarnog željeza 3 – 6 mg/kg na dan. Iako vitamin C nedvojbeno pomaže apsorpciju željeza iz povrća i žitarica, uzimanje vitamina C uz terapiju željezom kako bi se poboljšala njegova apsorpcija nije posve dokazana (5). Treba biti i oprezan zbog mogućeg izazivanja nelagode u želudcu kod djece pri korištenju askorbinske kiseline, odnosno vitamina C. Potrebno je također izbjegavati konzumaciju mlijeka, mliječnih proizvoda i čaja otprilike jedan sat prije te dva sata nakon uzimanja terapije zbog značajno snižene apsorpcije željeza u crijevima uzrokovane tim namirnicama (5,28). Iako je najbolje dati pripravak željeza natašte, ako se dijete žali na bol u trbuhu, terapija se može dati uz voće ili ugljikohidrate (5). Također, preporuča se da djeca sa sideropeničnom anemijom ne konzumiraju više od pola litre mlijeka na dan, kako bi se umjesto mlijeka uzimala druga, željezom bogatija hrana (5). Na pravilnu prehranu posebice je važno upozoriti roditelje dojenčadi (opisano u odjeljku 3.3.) te roditelje koji djecu hrane isključivo biljnom hranom, tj. hranom siromašnom željezom. Terapija željezom može dovesti do nekih nuspojava poput abdominalne boli, konstipacije i dijareje. Neki tekući pripravci željeza mogu uzrokovati tamniju boju zubi, koja se može izbjeći ili umanjiti temeljitim pranjem zubi i/ili ispiranjem usta vodom nakon uzimanja terapije. Svu djecu se mora redovito pratiti tijekom terapije te ponovno odrediti laboratorijske nalaze kako bi se vidio odgovor na terapiju. Dijete bi trebalo biti zdravo tijekom ponovnog vađenja krvi zbog ranije spomenutog utjecaja akutne upale na vrijednost parametara. Djeca s blagom anemijom ( $Hb \geq 90$  g/L) trebala bi ponovno vaditi krv otprilike 4 tjedna nakon uvođenja terapije, a ona s umjereno teškom i teškom anemijom ( $Hb \leq 90$  g/L) trebala bi vaditi laboratorijske nalaze nakon 7 do 10 dana od početnog uzimanja terapije. Uzimanje lijeka trebalo bi trajati do otprilike mjesec dana nakon normalizacije svih promatranih parametara (Hb, MCV, RDW) kako bi se oporavile zalihe željeza. U protivnom, prerano ukidanje terapije može dovesti do ponovne pojave sideropenične anemije. Zaključno, cjelokupna terapija traje barem 3 mjeseca. Ako se liječenje pokaže neuspješnim, potrebno je detaljno obraditi moguće uzroke

poput kroničnog gubitka krvi te, ako ni to nije uzrok, dijete je potrebno uputiti hematologu radi daljnje obrade (5).

Drugu liniju liječenja sideropenične anemije predstavlja nadoknada željeza parenteralnim, odnosno intravenskim putem. Indikacije za primjenu željeza ovim putem su potreba za brzom nadoknadom željeza, malapsorpcija te intolerancija oralnog pripravka željeza (djeca s upalnom bolešću crijeva ili sindromom kratkog crijeva) i druge kronične bolesti poput srčanog zatajenja. Intravenska terapija preporuča se kod djevojaka s disfunkcionalnim menstrualnim krvarenjem. U pripravcima željezo može biti vezano za sukrozu, dekstran ili karboksimaltozu. Nuspojave navedenih pripravaka mogu biti glavobolja, mučnine, povraćanje, svrbež te bol u prsima i leđima. Praćenje pacijenata po uvođenju terapije treba biti po istom principu kao i nakon uvođenja oralne terapije.

Zadnja linija terapije su intermitentne transfuzije pripravaka eritrocita, a mogu biti prikladne za inače zdravu djecu s teškim oblikom sideropenične anemije ( $Hb \leq 50$  g/L). Transfuzija eritrocita može kod te djece prevenirati teške posljedice za čiji razvitak imaju visok rizik, poput srčanog zatajenja ili infarkta te moguće smrti.

## 2.7. Prevencija i najčešće pogreške pri liječenju

Najčešće pogreške u liječenju sideropenične anemije uključuju neredovito i nepravilno davanje terapije, tj. preparata željeza, te istodobna primjena mliječne hrane što, kako je ranije navedeno, ometa apsorpciju željeza. S obzirom na to da liječenje traje više mjeseci, a dijete može biti bez osobitih simptoma, roditelji često zaborave dati djeci lijek svakodnevno. Potrebno je upozoriti roditelje na moguće posljedice anemije u vidu poremećenog neurološkog razvoja i povećanoj sklonosti infekcijama, kako bi se bolje pridržavali propisanog rasporeda uzimanja terapije (5).

Mjere prevencije, osim pravilne prehrane djece, uključuju mogućnost profilaktičke primjene željeza koja se preporuča nedonoščadi i nedostaščadi, blizancima te djeci koja su krvarila prilikom ili neposredno nakon porođaja (5). Profilaksa se sastoji od primjene 2 mg željeza po kilogramu tjelesne mase na dan do navršene prve godine ili do razdoblja u kojem dojenče počne jesti dovoljno mesa, odnosno hrane bogate željezom (5).

### 3. BETA – TALASEMIJA

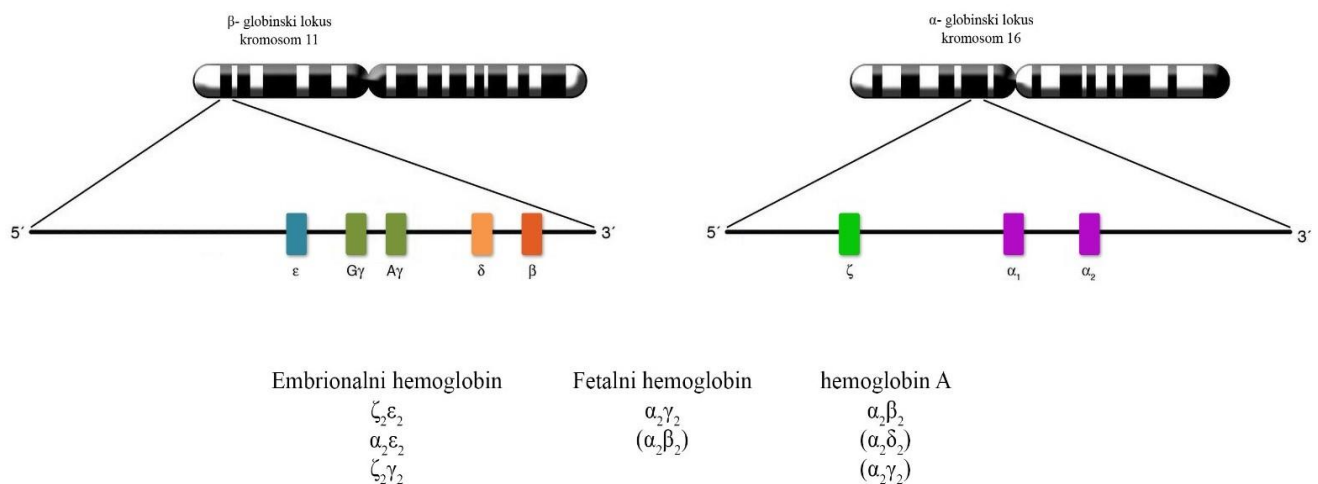
#### 3.1. Opći i epidemiološki podaci

Nasljedni poremećaji proizvodnje hemoglobina su najčešći humani monogeniski poremećaji, među kojima su klinički najznačajniji poremećaj sinteze  $\beta$  – globinskih lanaca ( $\beta$  – talasemija) i anemija srpastih stanica (29). Talasemije su hemolitičke anemije karakterizirane poremećenom sintezom globinskih lanaca koji imaju normalnu strukturu. Podtipovi ove anemije imenovani su ovisno o vrsti lanca koji je zahvaćen. U našem podneblju najčešća je  $\beta$  – talasemija (minor oblik) (5), stoga će za potrebe ovog diplomskog rada opis biti ograničen samo na tu vrstu. B – talasemiju karakterizira smanjena proizvodnja  $\beta$  – globinskih lanaca, podjedinice hemoglobina, što dovodi do nastanka mikrocitne hipokromne anemije. U razmazu periferne krvi vidljivi su nukleirani eritrociti, a u elektroforezi hemoglobina smanjene količine hemoglobina A (30). Ove anemije pretežito se nalaze u mediteranskom području, zemljama Bliskog istoka te središnjoj i jugoistočnoj Aziji (31). Svake godine 68 000 djece diljem svijeta rađa se s  $\beta$  – talasemijom, a čak 1.5% svjetske populacije (80 do 90 milijuna ljudi) su prenosioci ove bolesti (31,32). Nasljeđuje se autosomno recesivno te se razlikuju tri tipa (31). Heterozigoti su prenosioci i imaju  $\beta$  – talasemiju minor, a najčešće su asimptomatski ili imaju blagu anemiju koja ne zahtijeva liječenje. Homozigoti i složeni heterozigoti imaju teži oblik anemija koje se nazivaju  $\beta$  – talasemija major i  $\beta$  – talasemija intermedia. Dvije potonje talasemije razlikuju se klinički, po ovisnosti o transfuzijama, pa tako osobe s  $\beta$  – talasemijom major ovise o redovitim transfuzijama, dok one s  $\beta$  – talasemijom intermedia nemaju potrebu za istima ili je takvo liječenje povremeno (31).

#### 3.2. Etiopatogeneza

$\beta$  – talasemija je uzrokovana mnoštvom mutacija (preko 200 ih je identificirano) (33), koje dovode do kvantitativnog smanjenja  $\beta$  globinskih lanaca s inače normalnom strukturom. Raznolikost kliničkog očitovanja bolesti postoji zbog bialelnog nasljeđivanja dvije kopije  $\beta$  – globinskog gena, po jednog na svakom 11. kromosomu, te heterogenosti mutacija koje uzrokuju bolest (31). Genotipska varijabilnost sinteze beta – globinskih lanaca označava se kao  $\beta^+$  ako je smanjena sinteza lanaca te  $\beta^0$  ako proizvodnje uopće nema, dok se fenotipska varijabilnost opisuje podjelom talasemija na već spomenute  $\beta$  - talasemiju major, intermedia i minor (31).

Beta - talasemiju minor imaju heterozigoti koji imaju jedan nezahvaćeni  $\beta$  - globinski gen te jedan zahvaćeni,  $\beta^+$  ili  $\beta^0$ , a homozigoti i složeni heterozigoti s  $\beta^+$  ili  $\beta^0$  imaju  $\beta$  - talasemiju major, odnosno intermedia (31). Geni koji kodiraju globin vjerojatno su najviše proučavani i najopsežnije opisani genski lokusi humanog genoma (34). Humani beta globinski lokus sastoji se od 5 gena zaduženih za sintezu  $\beta$  lanaca koji formiraju klastere na 11. kromosomu. Geni su posloženi na kromosomu redosljedom prikazanim na slici 2. Tim redom se oni i ekspimiraju tijekom razvoja te kodiraju globinske lance embrionalnog stadija, fetalnog stadija te odrasle osobe (33).



Slika 2:  $\alpha$  i  $\beta$  globinski lokus

Unutar beta globinskog klastera,  $\epsilon$  – gen je ekspimiran jedino u ranom embrionalnom razdoblju, a niže od njega nalaze se dva  $\gamma$  – gena čiji proizvodi izgrađuju fetalni hemoglobin (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ). Treći po redu,  $\delta$  – gen kodira HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), manji dio ukupnog hemoglobina, koji je koristan u dijagnostici talasemija, a posljednji,  $\beta$  – gen, zajedno s  $\alpha$  – genom koji se nalazi na 16. kromosomu, kodira globine koji izgrađuju hemoglobin A s dva  $\alpha$  i dva  $\beta$  lanca. Sastav ukupnog hemoglobina razlikuje se ovisno o životnoj dobi. Glavni hemoglobin odrasla čovjeka je hemoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ), koji čini 95 – 98% ukupnog hemoglobina, a uz njega se nalaze i HbA2 s dva alfa i dva delta lanca ( $\alpha_2\delta_2$ ), koji čini 1 – 3%, te HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) (35). Prijelaz iz ekspresije  $\gamma$  globina u ekspresiju  $\beta$  globina započinje tijekom gestacije, a završava kad dijete navrší 6 mjeseci, pa tako, iako većinski udio neonatalnog hemoglobina čini upravo hemoglobin F, njegov postotak u odrasla čovjeka iznosi samo 2 – 3% (33,35).

Opisana su dva mehanizma nastanka  $\beta$  – talasemije (31). Zbog smanjene proizvodnje hemoglobina nastaje anemija i dolazi do porasta HbF i HbA2 s obzirom na to da je količina beta lanaca koji tvore HbA smanjena (31). Drugi mehanizam, koji ima najveću važnost u nastanku beta talasemije major i intermedia, jest stvaranje netopljivih inkluzija koje nastaju zbog relativnog viška alfa lanaca (31). A – globinski lanci stvaraju inkluzijska tjelešca u eritroidnim prekursorima te dovode do neučinkovite eritropoeze i hemolize (32). Posljedično tome nastaje teška anemija i ekspanzija medularne i ekstramedularne hematopoeze (31). U pacijenata koji nisu primali transfuzije eritrocita hepcidin je snižen, što dovodi do značajne apsorpcije željeza u dvanaesniku i nastanka sustavnog preopterećenja željezom (32,36). S druge strane, kod osoba koje su primale transfuziju preopterećenje željezom nastaje najviše zbog hemolize (32). Zbog povećane koncentracije slobodnog željeza u krvi dolazi do nastanka slobodnih radikala te posljedičnog oštećenja mitohondrija, lizosoma, lipidnih membrana, proteina i DNK, što dovodi do oštećenja organa i stvaranja karakteristične kliničke slike talasemije (32).

### 3.3. Klinička slika

#### 3.3.4. $\beta$ – talasemija major

Simptomi u osoba s  $\beta$  – talasemijom major (poznatom i kao Cooleyeva anemija, Mediteranska anemija te anemija ovisna o transfuzijama) posljedica su kombinacije anemije i neučinkovite eritropoeze (37). Dojenčad mlađa od 6 mjeseci još su zaštićena pretežnim udjelom fetalnog hemoglobina koji ne sadrži beta globinske lance, pa do nastanka kliničkih simptoma obično dolazi između 6. mjeseca i navršene 2 godine života (38). Djeca slabije napreduju i koža im postaje blijeda, a mogu nastati i problemi s hranjenjem, dijareja, iritabilnost i progresivno povećanje abdomena uzrokovano splenomegalijom (38). Zbog ekspanzije koštane srži nastaju deformiteti kostiju, a karakteristična su zadebljanja frontalne kosti i protruzija maksile, što djetetu daje mongoloidan izgled (31). Ako se u ovom stadiju uoče simptomi te djeca započnu s liječenjem, daljnji razvoj i rast je uredan barem do 10. odnosno 11. godine, nakon čega djeca imaju povećan rizik razvijanja komplikacija povezanih s preopterećenjem željezom (38). Kod djece koja se liječe redovitim transfuzijama one najviše nastaju zbog liječenja (38). Komplikacije se u djece očituju prestankom rasta i nemogućnošću seksualnog sazrijevanja, a u odraslih dilatativnom kardiomiopatijom, fibrozom i cirozom jetre, nastankom dijabetesa melitusa i insuficijencije endokrinih žlijezda (paratireoidne, tirodine, pituitarne i rijetko,



nadbubrežne) (38). Također, moguć je nastanak hipersplenizma, kroničnog hepatitisa (infekcija virusom hepatitisa B i/ili C), ciroze, infekcije HIV-om, venske tromboze i osteoporoze (38).

### 3.3.5. $\beta$ – talasemija intermedia

Za razliku od prethodno navedene talasemije,  $\beta$  – talasemija intermedia (poznata i kao anemija neovisna o transfuzijama) je blaža bolest, simptomi nastaju kasnije te pacijenti nemaju potrebu za redovitim transfuzijama krvi (38). Osobe s ovom talasemijom imaju najraznovrsniju kliničku sliku, a simptomi se pojavljuju u djece od 2 do 4 godine starosti (39,40). Beta – talasemija intermedia može se očitovati kao blaga ili umjerena anemija koja ne zahtijeva, odnosno rijetko zahtijeva primjenu transfuzija, ali i kao anemija kod koje nema potrebe za transfuzijom u ranom djetinjstvu, no kasnije su pacijenti ovisni o istima. Klinički pokazatelji su bljedoća, žutica, kolelitijaza, hepatomegalija, splenomegalija, ekstramedularna hematopoeza, ulkusi na donjim udovima, koštane promjene, a moguć je i razvitak osteopenije i osteoporoze te trombotičkih komplikacija zbog akumulacije željeza i hiperkoagulabilnosti koja nastaje zbog građe lipidnih membrana abnormalnih eritrocita (40,41).

### 3.4. Dijagnostički postupak

Dijagnoza  $\beta$  - talasemije postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza. S obzirom na to da je bolest nasljedna, potrebno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu, iako negativna obiteljska anamneza ne isključuje postojanje bolesti (oba roditelja mogu biti prenosioci bolesti). Laboratorijski nalazi uključuju, između ostalih, kompletnu krvnu sliku po kojoj se otkriva mikrocitna hipokromna anemija. Kod pacijenta s  $\beta$  – talasemijom major nalazi su sljedeći: Hb < 70 g/L, MCV 50 – 80 fL, MCH 16 – 24 pg, a u  $\beta$  – talasemiji intermedia sljedeći: Hb 70 – 100 g/L, MCV 50 – 80 fL, MCH 16 – 24 pg (31). Promjene u krvnoj slici kod  $\beta$  – talasemije minor nisu drastične, no ipak su sniženi MCV, MCH i RDW, a broj eritrocita je povećan (31). Na razmazu periferne krvi vide se mali nukleirani eritrociti te anizocitoza i poikilocitoza, a kvantitativna analiza hemoglobina otkriva smanjenu količinu HbA te povećanu razinu HbF nakon 12 mjeseci starosti (32). Zbog preopterećenja organizma željezom, u  $\beta$  – talasemiji major te, rijetko,  $\beta$  – talasemiji intermedia povećana je razina serumskog feritina, dok je u  $\beta$  – talasemiji minor najčešće unutar normalnih vrijednosti.

### 3.5. Liječenje

Liječenje ove bolesti usmjereno je na 4 cilja, a to su liječenje anemije, redukcija neučikovite eritropoeze, prevencija prekomjerne akumulacije željeza te liječenje komplikacija nastalih preopterećenjem organizma željezom. Prema smjericama TIF - a (eng. *Thalassemia International Federation*) objavljenima 2014. godine, za primjenu transfuzije osobama mora biti potvrđena dijagnoza talasemije te moraju imati ili  $Hb < 70$  g/L u dva navrata s više od 2 tjedna razmaka (izuzimajući druge uzroke poput infekcije) u laboratorijskim nalazima ili, ako je  $Hb > 70$  g/L, bilo koji od sljedećih kliničkih pokazatelja: prisutne promjene na licu, usporen rast, frakture ili klinički značajnu ekstramedularnu hematopoezu (42). Uz terapiju pacijentima se preporučuje, zbog povećane apsorpcije željeza, izbjegavanje konzumiranja dodataka prehrani obogaćenih željezom te općeniti oprez pri konzumaciji hrane bogate željezom, iako ona nije zabranjena.

#### 3.5.1. Beta – talasemija major (anemija ovisna o transfuzijama)

Terapija se uvodi po nastanku simptoma i znakova bolesti, najčešće u dojenačkom razdoblju. Redovitim transfuzijama ispravlja se anemija, potiskuje eritropoeza te inhibira povišena gastrointestinalna apsorpcija željeza (38). Prije početka terapije, djeca obavezno moraju biti cijepljena protiv hepatitisa B te je potrebno detaljno odrediti eritrocitne antigene (Rh, Kell, Kidd, Duffy) i učiniti elektroforezu serumskih imunoglobulina (osobama s IgA deficijencijom potrebna je posebna priprema transfuzije, tzv. isprani eritrociti) (38). Transfuzija krvi primjenjuje se svaka 2 do 3 tjedna tijekom cijelog života, a ciljna pretransfuzijska koncentracija hemoglobina iznosi 95 – 100 g/L (38).

#### 3.5.2. Beta – talasemija intermedia (anemija neovisna o transfuzijama)

S obzirom na to da je klinička slika raznovrsna, liječenje  $\beta$  – talasemije intermedia je simptomatsko i temelji se na povremenim transfuzijama, primjeni folne kiseline i splenektomiji (38,43). Za razliku od beta talasemije major, u kojoj se splenektomija više ne primjenjuje zbog povećanja sigurnosti i olakšanog pristupa transfuzijama, u beta talasemiji intermedia splenektomija se još uvijek koristi u nekim slučajevima kao oblik liječenja blage do umjerene anemije i kako bi se izbjegla potreba za primjenom transfuzije (33). Iako postoje indikacije za primjenu splenektomije poput usporenog rasta i razvoja, povećanog zahtjeva za transfuziju,

hipersplenizma i splenomegalije, u većini indikacija se ipak splenektomija navodi kao alternativa liječenju transfuzijom (43). Naime, uz već poznate rizike splenektomije poput nastanka infekcija prenesenih krvlju i sepse, opisuje se sve više negativnih posljedica ovog kirurškog postupka (33). Uklanjanje slezene dovodi do nastanka hiperkoagulabilnosti i povećanog rizika od vaskularnih poremećaja poput tromboze, plućne hipertenzije, nastanka ulkusa na donjim udovima i tzv. nijemih moždanih udara u odnosu na pacijente koji nisu splenektomirani (33).

### 3.5.3. Transplantacija koštane srži

Transplantacija koštane srži je jedina kurativna terapija teških kliničkih oblika talasemije te ispravlja neučinkovitu eritropoezu u HLA – podudarnih srodnika (33). Ishod liječenja povezan je sa stanjem koje je prethodilo transplantaciji, osobito postojanje hepatomegalije, zahvaćenost jetre fibrozom te razina akumulacije željeza (38). U djece s HLA – identičnim srodnikom koja nemaju prethodno navedene rizične čimbenike preživljenje bez bolesti iznosi 90%, a u HLA – nepodudarnih pacijenata s visokim rizikom preživljenje iznosi 65% (33,38). Ozbiljna GVHD (eng. *Graft versus host disease*), odnosno bolest presatka protiv primatelja pojavljuje se u 9% slučajeva (38). Iako se poboljšalo liječenje GVHD-a, što bi moglo potaknuti na transplantaciju koštane srži u HLA – nepodudarnih pacijenata te transplantaciju krvi iz pupkovine, još uvijek postoji 5 – 10%-tna smrtnost povezana s kondicioniranjem, GVHD – om i odbacivanjem transplantata (33).

### 3.5.4. Prevencija i liječenje preopterećenja organizma željezom

Osobe s beta – talasemijom major i neki s beta – talasemijom intermedia tijekom života razvijaju preopterećenje željezom koje može uzrokovati oštećenje organa i dovesti do smrti, stoga je obavezno praćenje serumske razine feritina kod svih osoba koje se liječe transfuzijama krvi. To je, nažalost, neizbježna posljedica povećane apsorpcije željeza putem gastrointestinalnog sustava i redovitih transfuzija jer u ljudskom tijelu ne postoje mehanizmi za rasterećivanje organizma od viška željeza (32,42). No, postoje metode prevencije hemosideroze, odnosno nakupljanja željeza, koje se provode kako ne bi došlo do srčanog zatajenja, ciroze jetre, usporenog rasta i poremećaja endokrinog sustava (32,42). Keliranje željeza je postupak koji dovodi do povećane ekskrecije željeza urinom i/ili fecesom upotrebom kelatora koji imaju

sposobnost selektivnog vezanja željeza, kako bi se prevenirala njegova prekomjerna akumulacija (42). Važno je naglasiti dugotrajnost ovog postupka zbog same dugotrajnosti liječenja talasemije transfuzijama te potrebu za održavanjem prikladne razine željeza u tijelu zbog važnosti ovog oligoelementa za normalan razvoj i funkcioniranje organizma (42). Kelatori koji se najčešće koriste su desferoksiksamin B (DFO), deferipron, deferasiroks te kombinacija desferoksiksamina i deferiprona (38).

## 4. SIDEROBLASTIČNA ANEMIJA

### 4.1. Opći i epidemiološki podaci

Sideroblastična anemija je rijetka mikrocitna hipokromna anemija koja nastaje zbog poremećene sinteze hema (5). Karakterizirana je pojavom eritroblasta u koštanoj srži, nezrelih crvenih krvnih stanica koje sadržavaju "hemosiderinski prsten" oko jezgre (5,27). To je nasljedni ili stečeni poremećaj u kojem je onemogućeno iskorištavanje željeza, zbog čega dolazi do njegove patološke akumulacije u mitohondrijima eritroidnih prekursora. Za razliku od sideropenične anemije u kojoj su zalihe željeza ispražnjene, u sideroblastičnoj anemiji razine željeza su normalne ili povišene.

Hemoglobin izgrađuju hem i ranije opisani globin. Hem je molekula koja sadržava željezo i protoporfirinski prsten (protoporfirin IX), a kao prostetička skupina veže se s proteinima različitih funkcija te tako sudjeluje u procesima poput prijenosa kisika, detoksikacije ksenobiotika, oksidativnog metabolizma, regulacije cirkadijanog ritma, obrade microRNA, antibaktericidnog / mikrobicidnog djelovanja i sinteze tireoidnih hormona (44).

### 4.2. Etiopatogeneza

Sideroblastična anemija, kako je ranije navedeno, može biti nasljedna i stečena.

Nasljedni oblik anemije uzrokuju mutacije gena koji sudjeluju u sintezi hema, biogenezi klastera željezovog sulfida (FeS) ili mitohondrijskom metabolizmu (45). Geni zaduženi za sintezu hema nalaze se na X kromosomu, a mutacije istih uzrokuju poremećaje sintetaze aminolevulinske kiseline – ALAS (eng. *aminolevulinic acid synthase*), ABCB7 (eng. *adenosine triphosphate-binding cassette B7*) ili GRLX5 (eng. *glutaredoxin 5*) enzima (46). Nasljedna sideroblastična anemija najčešće se nasljeđuje X vezano te je upravo tzv. *missense* mutacija (mutacija krivog smisla) gena koji kodira ALAS2 enzim najčešći i najdetaljnije opisani uzrok ovog oblika (47). ALAS2 je eritroid – specifična izoforma sintetaze aminolevulinske kiseline (ALAS) i ujedno prvi korak biosinteze hema (47).

Stečena sideroblastična anemija češća je od nasljedne, a razlikujemo primarnu i sekundarnu (46,47). Uzroci primarne anemije su klonski hematološki poremećaji koji uključuju mijelodisplastični sindrom (MDS) i mijeloproliferativne novotvorine (MPN), a prema Svjetskoj

zdravstvenoj organizaciji dijele se u 3 kategorije: MDS s prstenastim sideroplastima i displazijom jedne loze (eng. MDS-RS-SLD), MDS s prstenastim sideroplastima i displazijom više staničnih loza (eng. MDS-RS-MLD) te MDS/MPN s prstenastim sideroplastima i trombocitozom (eng. MDS/MPN-RS-T) (47,48). Najčešće stečene sideroplastične anemije su one povezane s mijelodisplastičnim sindromom (eng. MDS-RS) (45). Sekundarna anemija nastaje posljedično utjecaju lijekova poput antibiotika, hormona, kemoterapije i lijekova koji vežu bakar te utjecaju alkohola, toksina, nedostatka bakra i kroničnih neoplastičnih bolesti (46,49).

#### 4.3. Klinička slika

U pacijenata se javljaju već opisani opći simptomi anemije poput umora, nelagode, nedostatka daha, palpitacija i glavobolja, dok od kliničkih znakova mogu biti prisutni bljedoća konjunktiva, a koža može biti blijeda ili tzv. brončane boje zbog preopterećenja željezom (46). Simptomi se kod nasljednih oblika javljaju u ranom djetinjstvu (iako anemija može ostati i neprepoznata do odrasle dobi) te je potrebno detaljno ispitati obiteljsku anamnezu, a kod stečenih anemija pojavljuju se obično u starijih pacijenata u sklopu mijelodisplastičnog sindroma (46,50).

#### 4.4. Dijagnostički postupak

Eritrociti s "hemosiderinskim prstenom" oko jezgre predstavljaju karakterističan nalaz sideroplastične anemije, prisutni su u svim tipovima i nužni su za postavljanje dijagnoze, a mogu se vidjeti promatranjem aspirata koštane srži pod svjetlosnim mikroskopom (50). Anemija može biti u rasponu od blage pa sve do teške, ali je najčešće umjerena (51). U laboratorijskim nalazima prisutni su snižena vrijednost MCV-a i MCH-a (mikrocitna hipokromna anemija), a povišena je vrijednost RDW-a (51). Također, razina serumskog željeza, saturacije transferina i serumskog feritina mogu biti povišene kod pacijenata koji se liječe transfuzijama krvi ili zbog povećane gastrointestinalne apsorpcije posljedično neučinkovitoj eritropoezi (51).

Za postavljanje dijagnoze kako sideroplastične anemije, tako i tipa sideroplastične anemije, potrebno je također ispitati dob pojave simptoma, postojanje udruženih bolesti i sindroma te, u nekim slučajevima, napraviti molekularnu dijagnostiku (50). Ako nalazi upućuju na sideroplastičnu anemiju, potrebno je detaljnije pregledati koštanu srž radi pronalaska znakova

displazije i čimbenika spajanja RNK, što potvrđuje dijagnozu primarne stečene sideroblastične anemije (46). Ako se oni ne pronađu, radi se o kongenitalnoj ili sekundarnoj stečenoj sideroblastičnoj anemiji, koje se mogu razlučiti detaljnom anamnezom i, ako je potrebno, genetskim testiranjem.

#### 4.5. Liječenje

Liječenje ovisi o težini kliničke slike (46). Asimptomatski pacijenti te oni s blagom kliničkom slikom zahtijevaju jedino povremeno praćenje (50). Kod pacijenata s X – vezanom nasljednom anemijom liječenje oralnim piridoksinom u dozi 50 – 100 mg/dan se pokazalo učinkovitim (51). Transfuzija krvi indicirana je u pacijenata s teškom anemijom koji su rezistentni na terapiju piridoksinom, a uz liječenje transfuzijom obavezno je keliranje željeza kako bi se izbjeglo preopterećenje organizma njime (46,51). Redovite transfuzije omogućuju u takve djece normalan rast i razvoj (51). Preopterećenje organizma željezom može negativno utjecati na odgovor na terapiju piridoksinom, a s obzirom na to da preopterećenje može nastati i u onih koji ne primaju transfuziju, potrebno je pratiti razinu željeza u krvi kod svih pacijenata (52). Kod pacijenata sa sekundarnom sideroblastičnom anemijom potrebno je liječiti primarni uzrok (prekinuti primjenu lijeka itd.).

## 5. ANEMIJA KRONIČNE BOLESTI

### 5.1. Opći i epidemiološki podaci

Anemija kronične bolesti je, nakon sideropenične anemije, druga najčešća anemija u svijetu (53). Često se pojavljuje zajedno sa sideropeničnom anemijom u zemljama u razvoju gdje je visoka prevalencija poremećaja nutricionalnog statusa i infekcija, a u razvijenim zemljama češće je povezana s kroničnim upalnim bolestima (54,55). Sam naziv anemije kronične bolesti, u svijetu poznate i kao "anemija upale" (eng. *anemia of inflammation*), opisuje stanja u kojima se ova bolest pojavljuje, a to su bolesti koje dovode do produljene aktivacije imunskog sustava, uključujući infekcije, autoimunosne bolesti i novotvorine, te, u novije vrijeme, kronična bubrežna bolest, kongestivno srčano zatajenje, kronične plućne bolesti i pretilost (53). Proinflamatorni citokini i hepcidin sprječavaju apsorpciju željeza i dovode do njegovog zadržavanja u retikuloendotelnim stanicama, zbog čega se ono ne može iskoristiti za eritropoezu u dostatnoj količini (53). Iako postoji sličnost sa sideropeničnom anemijom u vidu snižene koncentracije željeza u krvi, s obzirom na to da zalihe željeza u retikuloendotelnim stanicama nisu ispražnjene, u anemiji kronične bolesti posrijedi je poremećaj distribucije željeza (55). Također, skraćeni polужivot eritrocita, potisnut odgovor eritropoetina na anemiju i inhibicija diferencijacije eritroidnih stanica od strane upalnih medijatora pridonose razvitku bolesti (53). Anemija kronične bolesti najčešće je normocitna normokromna, ali kod određenog broja pacijenata može postati mikrocitna hipokromna, što se osobito događa u onih u kojih uz anemiju kronične bolesti postoji i nedostatak željeza, uvjetovan drugim uzrocima (55).

### 5.2. Etiopatogeneza

Tri su glavna mehanizma patogeneze anemije kronične bolesti: poremećaj homeostaze željeza, izravno potiskivanje eritropoeze te smanjeno lučenje i djelotvornost eritropoetina. Svi navedeni mehanizmi posljedica su sustavne upale koja dovodi do aktivacije imunskih stanica i stvaranja upalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ ). Tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) potiče eritrocitofagiju, čime se skraćuje životni vijek eritrocita, a oslobođeno željezo nakuplja se u makrofazima. Interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i lipopolisaharid (LPS) su moćni poticatelji hepcidina u jetri, dok je ekspresija transferina reducirana (53,56). Hecidin, djelovanjem na ferroportin, uzrokuje zastoj željeza u makrofazima i sprječava njegovu



apsorpciju u duodenumu (55). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 i interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) potiču unos željeza u makrofage, povećavaju oštećenje eritrocita posredovano slobodnim radikalima i njihovu ingestiju makrofazima (53). Također, poticanjem proizvodnje feritina i kočenjem izlučivanja željeza inhibicijom transkripcije ferroportina dovode do povećanog skladištenja željeza (53). Sve navedeno dovodi do tipičnih promjena anemije kronične bolesti – hipoferemije i hiperferitinemije (55). Citokini mogu i izravno oštetiti eritroidne prekursore te zaustavljati biosintezu hema stvaranjem slobodnih radikala ili poticanjem apoptoze (53). Zbog nakupljanja željeza u makrofazima, smanjena je dostupnost ovog metala za eritroidne prekursore (53). IL-1 i TNF sprječavaju u bubrežnim epitelnim stanicama transkripciju eritropoetina, čija je uloga poticanje proliferacije i diferencijacije eritroidnih progenitornih stanica, te dolazi do hipoeritropoetinemije (53).

### 5.3. Klinička slika

Simptomi anemije kronične bolesti najčešće su blagi do umjereni, a uključuju već spomenuti umor, slabost, nepodnošenje tjelesne aktivnosti i zaduhu u naporu, iako je teško razlučiti simptome uzrokovane anemijom od onih koji su uzrokovani kroničnom bolešću (55). Ostali simptomi i klinički znakovi ovise o bolesti u podlozi anemije.

### 5.4. Dijagnostički postupak

Da bi se postavila dijagnoza anemije kronične bolesti, moraju biti prisutni sljedeći laboratorijski nalazi: normocitna normokromna anemija (MCV i MCH unutar granica normalnih vrijednosti, snižena razina Hb), iako u djece može biti i mikrocitna, prisutnost sustavne upale (ubrzana sedimentacija eritrocita, povećana razina CRP i IL-6) te prisutnost ograničenog iskorištavanja željeza koje nije povezano s njegovom deficijencijom, odnosno ispražnjenim zalihama (TSAT<20% uz razinu serumskog feritina >100  $\mu$ g/L) (55,57,58). Do poteškoća u postavljanju dijagnoze dolazi ako postoji i manjak željeza, koja može biti komorbiditet i komplikacija anemije kronične bolesti, a često se javlja u djece zbog intenzivnog rasta i povećane potrebe za željezom (55,58). Navedeno se može pojaviti i zbog gubitka krvi uzrokovanog bolešću u podlozi anemije, malnutricijom, kroničnom upalom (55). Još uvijek ne postoji dijagnostički kriterij koji bi predstavljao zlatni standard u razlučivanju anemije kronične bolesti udružene s manjkom željeza od sideropenične anemije (57). Iako su neka istraživanja razmatrala upotrebu

parametara poput serumske razine željeza i saturacije transferina umjesto feritina u pacijenata sa zatajenjem srca (osjetljivost 94%, specifičnost 84 – 88%) (59), mjerenje sTfR kao alternativnog biomarkera (osjetljivost 83%, specifičnost 50%) (60), mjerenje razine hepcidina kao biomarkera budućnosti u određenim bolestima (61–64) itd., još uvijek nije otkriven jasan pokazatelj koji bi mogao postati zlatni standard, te su potrebna daljnja istraživanja u ovom području (57).

### 5.5. Liječenje

Kod svakog oblika liječenja anemije kronične bolesti mora se uzeti u obzir mehanizam nastanka bolesti (53). Ova anemija u podlozi ima nastanak sustavne upale, odnosno očuvanu obranu tijela od stranih patogena. Kako je i ranije u tekstu spomenuto, željezo je potrebno za normalan rad imunskog sustava, ali i za razmnožavanje i patogenost većine mikroorganizama, stoga se pri liječenju anemije mora uzeti u obzir njegov utjecaj na bolest u podlozi, posebice ako je ona infekcija i zloćudna bolest (53). Načelno, liječenjem osnovne bolesti dolazi do oporavka anemije kronične bolesti te simptoma i deficita uzrokovanih primarnom bolešću (55). Nažalost, takvo liječenje nije uvijek moguće, te se u tim situacijama primjenjuju dva oblika liječenja usmjerena na anemiju: nadoknada željeza i primjena derivata eritropoetina. Rekombinantni humani eritropoetin je dokazano uspješna terapija anemije, osobito u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću ili novotvorinama, odnosno pri izostanku djelovanja terapije nadoknadom željeza (53). Neka istraživanja su pokazala da postoji povećana smrtnost kod pacijenata sa zloćudnom bolešću te onih na dijalizi koji sporo odgovaraju na terapiju eritropoetinom te kod pacijenata koji nisu bili na dijalizi, ali bili su liječeni novim lijekovima koji stimuliraju eritrocitopoezu (65–67). Uzimajući u obzir značajne prednosti i ozbiljne rizike liječenja, liječnik bi trebao procijeniti korisnost terapije eritropoetinom individualno kod svakog pacijenta (55). Oralni pripravci željeza, dostupni u obliku željeznih soli te željeznih ugljikohidrata, terapija su izbora u pacijenata s anemijom kronične bolesti koji imaju i deficijenciju željeza, a upala je blaga (53).

Brojni su pokušaji pronalaska novih oblika liječenja anemije kronične bolesti. Mehanizam djelovanja novih lijekova je snižavanje razine hepcidina upotrebom lijekova koji vežu hepcidin, zaustavljanje njegovog pristupa ferroportinu ili antagoniziranje signalnih puteva koji potiču proizvodnju hepcidina tijekom upale (53,55). Inhibitori prolil hidroksilaze potiču proizvodnju

eritropoetina, ali također je moguće da izravno djeluju na mukozu crijeva, pritom povećavajući apsorpciju željeza (55).

## 6. DRUGI UZROCI MIKROCITNIH ANEMIJA

### 6.1. Trovanje olovom

Trovanje olovom je u potpunosti preventabilno i u današnje vrijeme vrlo je rijetko uzrokom mikrocitne anemije (5,68). Iako se za posljedice otrovanja ovim metalom zna već tisućljećima, u mnogim zemljama s niskim socioekonomskim statusom olovo u benzinu i upotreba olova u industriji (topionice, rudnici, rafinerije) ostaju i dalje značajni izvori izloženosti olovu (68). Danas je većina olova u globalnoj trgovini sekundarna i dobiva se recikliranjem baterija koje sadržavaju olovo i kiselinu (68). 97% baterija se reciklira, pretežito u zemljama s niskim socioekonomskim statusom i većinom u neslužbenim i nekontroliranim uvjetima (68). U zemljama boljeg socioekonomskog statusa otrovanje olovom je rijetka pojava zbog sve manje prisutnosti olovnog posuđa i boja sa sadržajem olova. Povremeno se pojavi trovanje, ponajviše zbog voća i povrća uzgojenog uz autoceste, jer zbog olova iz ispušnih plinova automobila, biljke sadržavaju značajno veću količinu olova od dopuštene (5). Rizični čimbenici za trovanje olovom uključuju dob do 5 godina, nizak socioekonomski status i konzumaciju odnosno uporabu nekontrolirane, uvezene hrane i lijekova. Ponekad boja s keramike i dječjih igračka ima veću količinu olova od dozvoljene. (69). Djeca imaju veći rizik ne samo od ekspozicije, nego i od nastanka toksičnih posljedica nego odrasli (68). Kliničke manifestacije otrovanja olovom uključuju oštećenje hematološkog, neurološkog, gastrointestinalnog i endokrinog sustava te bubrega (70). Dva mehanizma oštećenja hematološkog sustava su poremećaj sinteze hemoglobina i hemoliza.

### 6.2. Nedostatak bakra

Nedostatak bakra je rijedak uzrok sideroplastične anemije, a može se pogrešno dijagnosticirati kao inačica mijelodisplastičnog sindroma. Do manjka bakra može doći zbog malapsorpcije (poremećaji tankog crijeva, operacije gastrointestinalnog trakta, posebice zahvati u barijatrijskoj kirurgiji), produljene parenteralne prehrane ili enteralne prehrane s nedovoljnom količinom bakra, prekomjerne ingestije cinka (produljena konzumacija preparata s cinkom ili kod odraslih zbog adhezivnih krema za zubnu protezu) i rijetko, upotrebe kelirajućeg agensa trientina (trietilen tetramin dihidroklorid) (71–77). Pacijenti imaju tešku makrocitnu ili mikrocitnu anemiju udruženu s neutropenijom, a česta su i neurološka oštećenja (78). Dijagnoza

se zasniva na niskim koncentracijama bakra i ceruloplazmina (protein koji veže bakar) u serumu (78). Iako uvođenjem oralne nadoknade bakra i prekidanjem upotrebe nadomjesnih pripravaka cinka i željeza dolazi do brzog oporavka anemije, neurološki deficiti mogu ostati prisutni, stoga je vrlo važno rano postaviti točnu dijagnozu (78).

### 6.3. Atransferinemija

Transferin je glavni prijenosnik željeza u krvi, a osim što ga dostavlja ciljnim tkivima, vezanjem željeza također sprječava nastanak slobodnih radikala (79). Kongenitalna atransferinemija je vrlo rijetka autosomno recesivna bolest, a karakterizirana je potpunim nedostatkom serumskog transferina uz preopterećenje organizma željezom (80). Manjak transferina dovodi do manjka željeza u eritroidnim prekursorima, zbog čega oboljeli imaju tešku anemiju, a prisutni su i usporen rast te kognitivno oštećenje (81). U laboratorijskim nalazima prisutna je mikrocitna hipokromna anemija s vrlo niskom razinom transferina te povišenom razinom feritina (81). Liječenje se provodi apotransferinom (transferin koji nije vezan za željezo) pročišćenim iz plazme (81).

### 6.4. Intoksikacija cinkom, koja uzrokuje deficijenciju bakra

Unos prekomjerne količine cinka dovodi do akutne intoksikacije koja uzrokuje gastrointestinalne simptome, oštećenje bubrega, ARDS (akutni respiratorni distress sindrom), nekrozu jetre, trombocitopeniju, koagulopatiju, tzv. "vrućicu metalnih para", a može dovesti i do smrtnog ishoda (76). Kronična izloženost prevelikim količinama cinka u gastrointestinalnom traktu (ranije spomenuta prekomjerna ingestija preparata s cinkom) dovodi do hematoloških i neuroloških oštećenja (76). Cink se pretežito apsorbira u jejunumu putem metalotioneina, odakle se prenosi u jetru, a povećana ingestija cinka povećava ekspresiju metalotioneina u enterocitima. Metalotionein ima veći afinitet za vezanje bakra nego cinka, što dovodi do povećanog otpuštanja cinka u krvotok te istovremeno smanjenja koncentracije bakra koji ostaje vezan za metalotionein u enterocitima te dolazi do nedostatka bakra i posljedično anemije (73).

## 6.5. Zloupotreba alkohola i droga

Prenatalna izloženost alkoholu uzrokuje mnoge teratogene učinke, obuhvaćene pod nazivom fetalnog alkoholnog spektra poremećaja (eng. FASD – *fetal alcohol spectrum disorder*) (82). Prospektivna kohortna istraživanja pokazala su da djeca majki koje su zlorabljivale alkohol tijekom trudnoće pokazuju prenatalni i postnatalni usporeni rast, a zaostajanje u rastu i tjelesnoj masi bilo je prisutno po Dayu i suradnicima do 14. godine (83), a po Lumengu i suradnicima kod djece prenatalno izložene alkoholu i kokainu zaostajanje je bilo prisutno do 8. godine (84). Također, istraživanja su pokazala da je redukcija tjelesne visine i mase izraženija u djece koja imaju i sideropeničnu anemiju te da postoji povezanost između majčine zlorabe alkohola s povećanom incidencijom sideropenične anemije u djece do 12 mjeseci starosti, moguće zbog neprimjerenog stvaranja zaliha željeza ili postnatalne neadekvatne prehrane odnosno apsorpcije željeza (85).

Majke koje tijekom trudnoće zlorabljaju droge imaju povećan rizik za nastanak nedostatka željeza, pretežito zbog neprimjerene prehrane, stoga su i njihova djeca pod povećanim rizikom za razvitak sideropenične anemije, uz mnoge druge posljedice zlorabe droga (86).

## 7. ZAHVALE

*Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Ernestu Biliću na strpljenju, poštovanju, trudu te brojnim stručnim i korisnim savjetima koji su mi pomogli u izradi rada.*

*Želim zahvaliti i mojim roditeljima, bratu, sestri, dečku i prijateljima na neizmjernoj podršci, ljubavi i razumijevanju tijekom cijelog studija.*

## 8. LITERATURA

1. Khan L. Anemia in childhood. *Pediatr Ann* [Internet]. 2018 Feb 1 [pristupljeno 17.6.2020.];47(2):42–7. Dostupno na: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/19382359-20180129-01>
2. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A, Phillips DE, Steiner C, Barber RM, et al. The Global Burden of Anemia [Internet]. Vol. 30, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016 [pristupljeno 17.6.2020.]. 247–308. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858815001896>
3. DeLoughery TG. Microcytic anemia [Internet]. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2014 [pristupljeno 16.6.2020.]. 1324–31. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1215361>
4. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests [Internet]. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017 [pristupljeno 16.6.2020.].263–84. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516373540>
5. Bilić E. Mikrocitne anemije u djece. *Pediatr Croat*. 2016. (Suppl 3):67-70
6. De Benoist B, Mclean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 who Global database on anaemia. 2008.
7. Nelson W. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 2019 [Internet]. [pristupljeno 19.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978032351145200416X#hl0000795>
8. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. Inhibitory Effects of Phytic Acid and Other Inositol Phosphates on Zinc and Calcium Absorption in Suckling Rats. *The Journal of Nutrition*, [Internet]. 2001 [pristupljeno 19.6.2020.]; 119(2), 211–214. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/119/2/211/4738155?redirectedFrom=fulltext>



9. Krmek N, Valentic Z, Krmek V, Bilic E, Bilić E. Iron deficiency anemia in infants and young children: incidence and risk factors. *Pediatr Croat*. 2011 Nov 13;53(3):75–6.
10. Lanzkowsky P. Chapter 6. Iron-Deficiency Anemia [Internet]. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*; 2016 [pristupljeno 19.6.2020.]. 69–83 .  
Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801368-7.00006-5>
11. Lanzkowsky P. Anemia During the Neonatal Period. U: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*; 2016. 51–68.
12. Graham RA, Davis JA, Corrales-Medina FF. The adolescent with menorrhagia: Diagnostic approach to a suspected bleeding disorder [Internet]. Vol. 39, *Pediatrics in Review*. American Academy of Pediatrics; 2018 [pristupljeno 22.6.2020.]. 588–98.  
Dostupno na: <http://pedsinreview.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/pir.2017-0105>
13. Markova V, Holm C, Pinborg AB, Thomsen LL, Moos T. Impairment of the developing human brain in iron deficiency: Correlations to findings in experimental animals and prospects for early intervention therapy [Internet]. Vol. 12, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2019 [pristupljeno 23.6.2020.].120. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1424-8247/12/3/120/htm>
14. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* [Internet]. 2013 Nov 19 [pristupljeno 23.6.2020.];185(17):791–802. Dostupno na: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.130628>
15. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: Evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2010 Apr 19 [pristupljeno 23.6.2020.];13(2):54–70. Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/147683010X12611460763689>
16. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Jun [pristupljeno 23.6.2020.];160(6):1027–33. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347611012613>

17. Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;
18. C D, M W, L Z. Iron's Role in Paediatric Restless Legs Syndrome - A Review. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2012 [pristupljeno 23.6.2020.];17(4). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543250/>
19. Dye TJ, Jain S V., Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* [Internet]. 2017 Apr 1 [pristupljeno 23.6.2020.];32:213–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945716000447>
20. Papageorgiou V, Vargiami E, Kontopoulos E, Kardaras P, Economou M, Athanassiou-Matxa M, et al. Association between iron deficiency and febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2015 Sep 1 [pristupljeno 23.6.2020.];19(5):591–6. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379815001063>
21. Leela Kumari P, Nair MKC, Nair SM, Kailas L, Geeta S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures - A case control study. *Indian Pediatr* [Internet]. 2012 Jan 30 [pristupljeno 23.6.2020.];49(1):17–9. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s13312-012-0008-6>
22. Köksal AO, Özdemir O, Büyükkaragöz B, Karaömerlioglu M, Bulus AD. The Association between Plasma Ferritin Level and Simple Febrile Seizures in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016 Oct 1 [pristupljeno 23.6.2020.];38(7):512–6. Dostupno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043426-201610000-00003>
23. Osman YM, Wali YA, Osman OM. Craving for ice and iron-deficiency anemia: A case series from Oman. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2005 Mar 9 [pristupljeno 23.6.2020.];22(2):127–31. Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08880010590896486>
24. Kumar V, Choudhry VP. Iron deficiency and infection. In: *Indian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2010 [pristupljeno 24.6.2020.]. p. 789–93. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-010-0120-3>

25. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? [Internet]. Vol. 34, Current Medical Research and Opinion. Taylor and Francis Ltd; 2018 [pristupljeno 24.6.2020.]. p. 81–93. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1394833>
26. Camaschella C. Iron-deficiency anemia [Internet]. Longo DL, editor. Vol. 372, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2015 [pristupljeno 24.6.2020.]. p. 1832–43. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401038>
27. Bruno M, De Falco L, Iolascon A. How I Diagnose Non-thalassemic Microcytic Anemias [Internet]. Vol. 52, Seminars in Hematology. W.B. Saunders; 2015 [pristupljeno 24.6.2020.]. p. 270–8. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196315000475>
28. Leifer's Introduction to Maternity & Pediatric Nursing in Canada - 9781771722049 [Internet]. [pristupljeno 25.6.2020.]. Dostupno na: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9781771722049?role=student>
29. Thein SL. Molecular basis of  $\beta$  thalassemia and potential therapeutic targets [Internet]. Vol. 70, Blood Cells, Molecules, and Diseases. Academic Press Inc.; 2018 [pristupljeno 1.7.2020.]. p. 54–65. Dostupno na: </pmc/articles/PMC5738298/?report=abstract>
30. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia [Internet]. Vol. 12, Genetics in Medicine. University of Washington, Seattle; 2010 [pristupljeno 2.7.2020.]. p. 61–76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>
31. Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. 2020 May 23 [pristupljeno 1.7.2020.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531481/>
32. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia [Internet]. Vol. 19, Genetics in Medicine. Nature Publishing Group; 2017 [pristupljeno 1.7.2020.]. p. 609–19. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811859/>
33. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia [Internet]. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [pristupljeno 2.7.2020.]. p. 155–67. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617318226>

34. Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia [Internet]. Vol. 32, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018 [pristupljeno 1.7.2020.]. p. 177–91. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858817301922>
35. Harewood J, Bhimji SS. Alpha Thalassemia (Hemoglobin H Disease) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [pristupljeno 2.7.2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722856>
36. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis [Internet]. Vol. 38, International Journal of Laboratory Hematology. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [pristupljeno 3.7.2020.]. p. 20–6. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijlh.12505>
37. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches [Internet]. Vol. 33, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019 [pristupljeno 4.7.2020.]. p. 339–53. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985881930019X>
38. Cooley S, Anemia M. Beta-Thalassemia Summary Genetic counseling GeneReview Scope. 2019;1–32.
39. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias [Internet]. Vol. 98, Haematologica. 2013 [pristupljeno 4.7.2020.]. p. 833–44. Dostupno na: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2012.066845>
40. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia [Internet]. Vol. 118, Blood. 2011 [pristupljeno 4.7.2020.]. p. 3479–88. Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/118/13/3479/29247/How-I-treat-thalassemia>
41. Cappellini MD, Musallam KM, Poggiali E, Taher AT. Hypercoagulability in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev [Internet]. 2012 Apr 1 [pristupljeno 4.7.2020.];26(SUPPL.1):S20–3. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X12700073>
42. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TRANSFUSION DEPENDENT THALASSAEMIA (TDT) [Internet]. [pristupljeno 5.7.2020.]. Dostupno na: [www.thalassaemia.org.cy](http://www.thalassaemia.org.cy)

43. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of  $\beta$  thalassaemia intermedia [Internet]. Vol. 152, *British Journal of Haematology*. 2011 [pristupljeno 6.7.2020.]. p. 512–23. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x>
44. Severance S, Hamza I. Trafficking of heme and porphyrins in metazoa. *Chem Rev* [Internet]. 2009 Oct 14 [pristupljeno 7.7.2020.];109(10):4596–616. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769250/>
45. Harigae H. Biology of sideroblastic anemia. *Rinsho Ketsueki* [Internet]. 2017 [pristupljeno 7.7.2020.];58(4):347–52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28484165/>
46. Ashorobi D, Chhabra A. Sideroblastic Anemia. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538287/>
47. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. Vol. 133, *Blood*. American Society of Hematology; 2019: 59–69.
48. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [Internet]. Vol. 127, *Blood*. American Society of Hematology; 2016 [pristupljeno 8.7.2020.]. p. 2391–405. Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>
49. Fujiwara T. [Molecular pathophysiology of sideroblastic anemia]. *Rinsho Ketsueki* [Internet]. 2018 [pristupljeno 8.7.2020.];59(10):1979–87. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305500/>
50. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia diagnosis and management [Internet]. Vol. 28, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014 [pristupljeno 8.7.2020.]. p. 653–70. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858814000501>
51. Camaschella C. Hereditary Sideroblastic Anemias: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Oct [pristupljeno 8.7.2020.];46(4):371–7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309001048>

52. Congenital Sideroblastic Anemias - PubMed [Internet]. [pristupljeno 8.7.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537045/>
53. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Vol. 133, Blood. American Society of Hematology; 2019:40–50.
54. Iron Deficiency Anemia: Focus on Infectious Diseases in Lesser Developed Countries [Internet]. [pristupljeno 9.7.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3124144/>
55. Ganz T. Anemia of Inflammation. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2019 Sep 19 [pristupljeno 9.7.2020.];381(12):1148–57. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1804281>
56. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. Proc Natl Acad Sci U S A 2005 Feb 8;102(6):1906–10.
57. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. Vol. 11, Pharmaceuticals. MDPI AG; 2018
58. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: Interactions with normal and disordered erythropoiesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(5)
59. Beverborg NG, Klip IJT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, Van Der Wal HH, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. Circ Hear Fail [Internet]. 2018 Feb 1 [pristupljeno 10.7.2020.];11(2). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519>
60. Aguilar R, Moraleda C, Quintó L, Renom M, Mussacate L, Macete E, et al. Challenges in the Diagnosis of Iron Deficiency in Children Exposed to High Prevalence of Infections. PLoS One. 2012 Nov 27;7(11)
61. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. Intensive Care Med [Internet]. 2010 Jun 6 [pristupljeno 10.7.2020.];36(6):1044–8. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-1794-8>

62. Shu T, Jing C, Lv Z, Xie Y, Xu J, Wu J. Heparin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: Pathogenic mechanisms and diagnosis. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 Jan 1 [pristupljeno 10.7.2020.];94(1):67–73. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12402>
63. Bergamaschi G, Sabatino A Di, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: Biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 Sep [pristupljeno 10.7.2020.];19(10):2166–72. Dostupno na: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/19/10/2166-2172/4603030>
64. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CMM, van Riel PLCM, van Ede AE, et al. Heparin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Dec 1 [pristupljeno 10.7.2020.];63(12):3672–80. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.30623>
65. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Dec 12 [pristupljeno 10.7.2020.];(12). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003407.pub5/full>
66. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 16 [pristupljeno 10.7.2020.];363(12):1146–55. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1005109>
67. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 24 [pristupljeno 10.7.2020.];368(4):320–32. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1203166>
68. World Health Organization. Childhood Lead Poisoning. [Internet] 2010. Dostupno na: <https://www.who.int/ceh/publications/leadguidance.pdf>
69. Mayans L. Lead Poisoning in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019 [pristupljeno 11.7.2020.];100(1):24–30. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31259498>

70. Hon KL, Fung CK, Leung AKC. Childhood lead poisoning: An overview. Vol. 23, Hong Kong Medical Journal. Hong Kong Academy of Medicine Press; 2017. p. 616–21.
71. Sonu RJ, Rashidi HH. Concurrent copper and iron deficiency in a gastric bypass patient: A great mimicker of MDS. Blood [Internet]. 2015 Apr 16 [pristupljeno 11.7.2020.];125(16):2582. Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/125/16/2582/33763/Concurrent-copper-and-iron-deficiency-in-a-gastric>
72. Von Drygalski A, Andris DA. Invited Review: Anemia after bariatric surgery: More than just iron deficiency. Nutr Clin Pract [Internet]. 2009 Apr [pristupljeno 11.7.2020.];24(2):217–26. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533609332174>
73. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article [Internet]. Vol. 97, Annals of Hematology. Springer Verlag; 2018 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 1527–34. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-018-3407-5>
74. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Collet C, Girardot N, Poujois A. The hidden face of Wilson's disease [Internet]. Vol. 174, Revue Neurologique. Elsevier Masson SAS; 2018 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 589–96. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378718307562>
75. Pawa S, Khalifa AJ, Ehrinpreis MN, Schiffer CA, Siddiqui FA. Zinc toxicity from massive and prolonged coin ingestion in an adult. Am J Med Sci [Internet]. 2008 Nov [pristupljeno 11.7.2020.];336(5):430–3. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915321509>
76. Agnew UM, Slesinger TL. Zinc Toxicity [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [pristupljeno 11.7.2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119435>
77. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment [Internet]. Vol. 34, Nutrition in Clinical Practice. John Wiley and Sons Inc.; 2019 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 504–13. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/ncp.10328>



78. Daughety MM, DeLoughery TG. Unusual Anemias [Internet]. Vol. 101, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 417–29. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002571251637362X>
79. Ogun AS, Adeyinka A. Biochemistry, Transferrin [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [pristupljeno 11.7.2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422523>
80. Athiyarath R, Arora N, Fuster F, Schwarzenbacher R, Ahmed R, George B, et al. Two novel missense mutations in iron transport protein transferrin causing hypochromic microcytic anaemia and haemosiderosis: Molecular characterization and structural implications [Internet]. Vol. 163, British Journal of Haematology. 2013 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 404–7. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12487>
81. Boshuizen M, van der Ploeg K, von Bonsdorff L, Biemond BJ, Zeerleder SS, van Bruggen R, et al. Therapeutic use of transferrin to modulate anemia and conditions of iron toxicity [Internet]. Vol. 31, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2017 [pristupljeno 11.7.2020.]. p. 400–5. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X17300413>
82. Colin Carter R, Jacobson JL, Molteno CD, Jiang H, Meintjes EM, Jacobson SW, et al. Effects of Heavy Prenatal Alcohol Exposure and Iron Deficiency Anemia on Child Growth and Body Composition through Age 9 Years. Alcohol Clin Exp Res. 2012 Nov;36(11):1973–82.
83. Day NL, Leech SL, Richardson GA, Cornelius MD, Robles N, Larkby C. in Offspring Size at 14 Years of Age. Alcohol Clin Exp Res [Internet]. 2002 [pristupljeno 12.7.2020.];26(10):1584–91. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394293/>
84. Lumeng JC, Cabral HJ, Gannon K, Heeren T, Frank DA. Pre-natal exposures to cocaine and alcohol and physical growth patterns to age 8 years. Neurotoxicol Teratol [Internet]. 2007 Jul [pristupljeno 12.7.2020.];29(4):446–57. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412558/>
85. Carter RC, Jacobson SW, Molteno CD, Jacobson JL. Fetal alcohol exposure, iron-deficiency anemia, and infant growth. Pediatrics [Internet]. 2007 Sep [pristupljeno 12.7.2020.];120(3):559–67. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766529/>

86. Narkowicz S, Płotka J, Polkowska Z, Biziuk M, Namieśnik J. Prenatal exposure to substance of abuse: A worldwide problem. *Environ Int* [Internet]. 2013 Apr [pristupljeno 12.7.2020.];54:141–63. Dostępno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016041201300024X>

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. siječnja 1995. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Antuna Branka Šimića, XV. gimnaziju te potom upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Položila sam tečaj CERTAIN pristupa – "Poboljšanje ishoda u hitnoj službi i jedinici intenzivnog liječenja" provedenog na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar" u suradnji s Mayo klinikom. Prisustvovala sam FIAMC kongresu 2018. g. u Zagrebu te ESCRS kongresu 2017. g. u Lisabonu. Bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju. Autor sam nekoliko znanstvenih radova. Trenutno sam član multidisciplinarnog tima koji razvija aplikaciju o interakcijama lijekova. Govorim engleski i njemački jezik. U slobodno vrijeme volim planinariti, skijati i putovati.