

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nenad Brnica

**Zbrinjavanje bolesnika oboljelih
od anemije u ordinaciji liječnika
obiteljske medicine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Venije Cerovečki Nekić, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: dr. sc. Venija Cerovečki Nekić, dr. med.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	II
2. SUMMARY	III
3. UVOD I DEFINICIJA	1
4. SIDEROPENIČNA ANEMIJA	8
5. ANEMIJA UDRUŽENA S KRONIČNIM BOLESTIMA	13
6. MEGALOBLASTIČNE ANEMIJE	16
7. RASPRAVA	23
8. ZAKLJUČAK	27
9. ZAHVALE	29
10. POPIS LITERATURE	30
11. ŽIVOTOPIS	31

1. SAŽETAK

Zbrinjavanje bolesnika oboljelih od anemije u ordinaciji liječnika obiteljske medicine

Nenad Brnica

Anemije su najčešće hematološke bolesti u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. U Hrvatskoj je najčešća anemija u starijoj populaciji anemija kronične bolesti, a u žena reproduktivne dobi anemija zbog manjka željeza. Globalno gledano, najčešća je sideropenična anemija. Uzrok razvoju anemije mogu biti gubitak krvi, povećano razaranje eritrocita ili nedovoljna proizvodnja eritrocita. Anemija dovodi do neadekvatne dostave kisika tkivima, što može dovesti do oštećenja tkiva koja su osjetljivija na manjak kisika. Pregledom bolesnika, u svijetlu činjenice da je najčešća vrsta anemije ona zbog manjka željeza, potrebno je saznati da li su prisutni znakovi krvarenja iz probavnog trakta, poput hematokezije, melene i hematemeze. Žene u premenopauzi u postupku etiološke obrade anemije trebalo bi i ginekološki obraditi zbog mogućnosti gubitka krvi vaginalnim putem. U starijoj populaciji, potrebno je saznati da li je prisutna neka od kroničnih bolesti, kao što su kronične bolesti jetre, bubrega, neoplastične bolesti i kronične infekcije. Fizikalnim pregledom u bolesnika s anemijom nalazimo bljedilo, tahikardiju, sistolički ejekcijski šum kao znak hiperdinamske cirkulacije. Pregledom abdomena možemo naći organomegaliju, a digitorektalnim pregledom okultno krvarenje. Liječenje anemije se zasniva na točnoj etiološkoj dijagnozi. Za bolesnike sa sideropeničnom anemijom, preparati dvovalentnog željeza (željezo sulfat) per os su preporučena terapijska mjera zbog cijene i jednostavnosti uzimanja. Potrebna dnevna doza dvovalentnog željeza (željezo sulfata) je 150 do 200 mg, valja ju podijeliti u dva do tri obroka te uzeti prije jela radi bolje apsorpcije lijeka. Definitivna je terapija liječenje osnovne bolesti. U anemijama s nedostatkom kobalamina i/ili folata poremećena je sinteza DNA. Zbog urednog razvoja citoplazme i usporene sinteze DNA, poremećen je nuklearno citoplazmatski omjer u korist citoplazme, pa su stanice veće od normalnih i takve anemije zovemo iz tog razloga megaloblastičnim. Nedostatak folata uglavnom je prouzročen nedovoljnim unosom hranom u odnosu na potrebe organizma, dok je deficit kobalamina predominantno vezan uz nedostatak unutrašnjeg čimbenika i malapsorpcijske sindrome. Bolesnici s nedostatkom kobalamina, za razliku od onih s nedostatkom folata, pokazuju neurološke smetnje u obliku patoloških refleksa, ataksije, gubitka osjećaja dodira, pritiska, vibracije i kinestezije. Za pacijente s nedostatkom kobalamina, terapijska mjera uključuje intramuskularnu aplikaciju kobalamina 1 mg dnevno tijekom prvih 7-14 dana, zatim 1 mg na dan jedanput tjedno slijedeća četiri tjedna te 1 mg jedanput na mjesec do kraja života. Za pacijente kod kojih je

ustanovljen nedostatak folne kiseline, uzima se peroralni preparat folne kiseline u dnevnoj dozi od 1 mg trajno.

Ključne riječi: anemija, anemija zbog manjka željeza, anemija kronične bolesti, megaloblastične anemije, obiteljska medicina

2. SUMMARY

Care of the patients with anemia in a Family Medicine Offices

Nenad Brnica

Anemia is the most common hematological diseases in family medicine setting. In Croatia, the most common cause of anemia in elderly individuals is anemia of chronic disease, whereas in females of reproductive age, the most common cause is iron deficiency. The most common cause of anemia worldwide is iron deficiency. Anemia can result from blood loss, increased destruction of red blood cells (RBCs), or inadequate RBC production. Anemia can lead to an inadequate supply of oxygen to the tissues, which may cause symptoms in vulnerable organ systems. The history should focus on potential sources of blood loss. The GI tract is the most common source of blood loss, and the presence of melena, hematochezia, or hematemesis indicates GI bleeding. Premenopausal women should be assessed for abnormal vaginal bleeding, since this is a common cause of iron deficiency anemia. In the elderly population, it is important to inquire about chronic illnesses such as hepatic, renal, inflammatory, neoplastic, and infectious diseases, since these conditions are associated with anemia of chronic disease. Physical examination in patients with anemia will reveal pallor, tachycardia, dyspnea and a systolic ejection murmur that may be heard due to hyperdynamic circulation. Abdominal and rectal examinations can detect organomegaly and occult blood. Management of anemia depends on an accurate diagnosis. For patients with sideropenic anemia, oral iron(II)sulfate is a recommended therapeutic measure due to cost and ease of administration. The necessary daily dose of iron sulfate is 150 to 200 mg and it should be divided into two to three portions and taken before meals to improve absorption of the drug. Definitive therapy of iron deficiency anemia involves identifying and treating the underlying cause. Deficiencies in vitamins B12 (cobalamine) and folate impair deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis. Although DNA synthesis is slowed, cytoplasmic development continues and there is more cytoplasm than normal, resulting in larger cells or a megaloblastic anemia. Folate deficiency generally results from inadequate dietary intake. In addition to inadequate intake, causes of B12 deficiency include malabsorption and lack of intrinsic factor (IF). Patients with B12 deficiency may have neurologic deficits such as abnormal reflexes, ataxia, Babinski sign, and poor position and vibration sense. These neurologic findings are not found with folate deficiency. For patients with cobalamin deficiency , therapeutic measures include intramuscular administration of cobalamin 1 mg daily for the first 7-14 days , followed by 1

mg per day once a week for four weeks and then 1 mg once a month until the end of life . For patients with established folic acid deficiency, oral folic acid (1mg) is taken every day for life.

Key words: anemia, sideropenic anemia, anemia of chronic disease, megaloblastic anemias, family medicine

3. UVOD I DEFINICIJA

Poremećaji funkcije eritrocita kao stanica koje prenose kisik mogu se svrstati u dvije velike skupine. Ako su broj eritrocita ili količina hemoglobina smanjeni, govorimo o anemijama; u slučaju povećanog broja eritrocita riječ je o eritrocitozama. Anemije su stanja smanjene sposobnosti prenošenja kisika (oksifornosti) krvi. Nastaju zbog smanjena broja eritrocita ili smanjene količine hemoglobina u jedinici volumena krvi (1). Poremećaji koji nastaju zbog anemije uglavnom su posljedica smanjene oksigenacije tkiva, a količina prenesenoga kisika izravno ovisi o količini raspoloživog hemoglobina. Broj eritrocita nije posve točno mjerilo za anemiju. Eritrociti mogu, naime, sadržavati smanjenu prosječnu količinu hemoglobina, pa će tada, unatoč njihovom normalnom broju, sposobnost krvi da prenosi kisik biti smanjena. U bolesnika s anemijom izražene su promjene mnogih organskih sustava. One su posljedica dvaju različitih procesa: poremećaja funkcije tkiva zbog hipoksije te kompenzacijskih nastojanja da se učinci hipoksije ublaže. Poremećaji funkcije tkiva ovise o vrsti anemije, brzini njezina razvitka, stupnju smanjene opskrbe tkiva kisikom te o osjetljivosti pojedinih tkiva na manjak kisika. Iako neki oblici anemija imaju posebne, specifične značajke, mnoge patološke pojave koje postoje u anemijama zajedničke su svim oblicima anemija. Među glavne kompenzacijske mehanizme u bolesnika s anemijom pripada pomak disocijacijske krivulje oksihemoglobina udesno, preraspodjela krvnog optjecaja i druge kompenzacijske promjene kardiovaskularnog sustava te pojačano stvaranje eritropoetina u bubrezima. Koji će se mehanizam snažnije aktivirati, ovisi o uzroku anemije te o brzini kojom se ona razvija: što se anemija razvija sporije, veće su mogućnosti kompenziranja poremećaja što ih ona stvara (1). Kompenzacija je često potpuna dok bolesnik miruje ili obavlja svakodnevne aktivnosti, a posljedice anemije očituju se tek pri povećanom fizičkom naporu. Pomakom disocijacijske krivulje oksihemoglobina udesno smanjuje se afinitet hemoglobina za kisik, pa se u tkivima oslobađa veća količina kisika. Od čimbenika koji u anemiji pomiču disocijacijsku krivulju oksihemoglobina udesno, najvažniji je 2,3-difosfoglicerat (DPG), čija se koncentracija u krvi za vrijeme hipoksije povećava (2). Prilagodbe kardiovaskularnoga sustava redovita su pojava, posebice u jako izraženim anemijama. One mogu biti periferne (preraspodjela krvnog optjecaja) i centralne (povećanje srčanoga minutnog volumena). Preraspodjela krvi omogućuje ključnim organima da u hipoksiji budu opskrbljeni krvlju bolje od ostalih tkiva. To posebice vrijedi za moždani i koronarni krvni optjecaj gdje hipoksija uzrokuje vazodilataciju, dok u koži i u bubrezima istodobno prevladava vazokonstrikcija izazvana

simpatičkim podraživanjem. Ukupni je periferni otpor u anemiji smanjen. Razlozi tome su smanjena viskoznost krvi i vazodilatacija koja je posljedica lokalne autoregulacije u cirkulaciji nekih hipoksičnih tkiva. Smanjenjem otpora povećava se venski priljev; zbog toga se povećava srčani minutni volumen, što može ubrzati razvoj dekompenzacije srca. Nastane li anemija zbog nagloga gubitka krvi, aktivirat će se mehanizmi koji nastoje povećati smanjeni volumen krvi i tjelesnih tekućina. Prvi od njih je pomak tekućine iz međustaničnih u žilne prostore, što je posljedica promjene tlakova koji djeluju na kapilarnu stjenku i određuju smjer i veličinu pomaka tekućine kroz nju. Uz to, aktiviraju se i snažni bubrežni mehanizmi, koji smanjenjem glomerularne filtracije i povećanjem tubularne reapsorpcije zadržavaju tekućinu u organizmu. Taj učinak, potaknut simpatičkim podraživanjem, pojačava se aktivacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron i ADH. Aktiviranjem eritropoetskog mehanizma koštana će srž početi pojačano proizvoditi eritrocite. Eritropoetin će stoga moći posve kompenzirati anemije koje nisu suviše izražene i kojima uzrok nije poremećaj same koštane srži. U anemijama koje reagiraju na eritropoetin, u perifernoj se krvi očituje retikulocitoza. Primjerice, retikulocitozu nalazimo u hemolitičkim anemijama ili u anemiji poslije akutnog krvarenja. U megaloblastičnoj anemiji uzrokovanoj nedostatkom vitamina B12 retikulocitoza se pojavljuje poslije davanja tog vitamina. (3) Uzroci anemija su mnogobrojni i veoma raznoliki, pa su i kriteriji prema kojima se one mogu podijeliti različiti. Na temelju poremećaja stvaranja eritrocita te njihova razaranja odnosno gubljenja, anemije se mogu svrstati u četiri glavne skupine. To su: anemije zbog poremećaja u stvaranju i sazrijevanju eritrocita, anemije zbog poremećaja u sintezi i građi hemoglobina, anemije zbog povećane razgradnje eritrocita, anemije zbog gubljenja krvi. Tijekom mnogih kroničnih bolesti pojavljuju se anemije čiji su uzroci složeni. To su, primjerice, anemija kronične bolesti, anemija pri kroničnom bubrežnom zatajivanju i anemija u bolesnika sa zloćudnim tumorima. S obzirom na prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitima, anemije se mogu podijeliti na hiperkromne, normokromne i hipokromne, a s obzirom na veličinu eritrocita u perifernoj krvi na makrocitne, normocitne i mikrocitne. Anemije zbog poremećaja u stvaranju i sazrijevanju eritrocita imaju dva uzroka nastanku: hipoplaziju ili aplaziju koštane srži te poremećaj sinteze nukleotida. Anemije zbog hipoplazije ili aplazije koštane srži nastaju zbog poremećaja multipotentnih prastanica koštane srži ili zbog poremećaja prastanica usmjerenih prema eritropoezi. Pri manjku multipotentnih prastanica koštane srži nastaju aplastične anemije. U koštanoj srži takvih bolesnika mogu se vidjeti uglavnom limfociti i retikularne stanice; broj eritroblasta, mijelocita i promijelocita veoma je smanjen, a megakariocita gotovo i nema. Hematopoetičko tkivo koštane srži uglavnom je zamijenjeno masnim. U perifernoj krvi

smanjen je broj eritrocita, granulocita i trombocita, a postoji relativna limfocitoza. S obzirom na nalaz u perifernoj krvi, takvo se stanje naziva i pancitopenija. Bolesnici s aplastičnom anemijom imaju, prema tome, uz znakove anemije i znakove trombocitopenije (sklonost krvarenjima) te granulocitopenije (sklonost infekcijama). Preostale prastanice u koštanoj srži mogu proizvoditi normalne stanice, no često su i one poremećene, pa nastaje tzv. dishematopoeza: u perifernoj se krvi pojavljuju stanice koje pokazuju različite morfološke ili funkcijske nenormalnosti (3). Aplastične anemije mogu biti nasljedne ili stečene. Mnogo su češće stečene aplastične anemije. One se mogu svrstati u dvije skupine: u primarne (idiopatske) i u sekundarne aplastične anemije. Iako mnogim idiopatskim aplastičnim anemijama prethodi neka virusna infekcija, ne zna se njihov točan uzrok; vjerojatno je prisutno imunosno oštećenje multipotentnih prastanica koštane srži. Uzroci su sekundarnih aplastičnih anemija oštećenja prastanica koštane srži različitim vanjskim, fizikalnim ili kemijskim čimbenicima. Neki od tih čimbenika, primijenjeni u odgovarajućoj dozi, redovito uzrokuju aplaziju koštane srži. To su ionizacijsko zračenje, citostatici, benzen i njegovi derivati te neke druge tvari (npr. spojevi arsena ili zlata). Stanice koštane srži pripadaju stanicama koje su najosjetljivije na zračenje; učinak zračenja ovisi o njegovoj dozi i prodornosti. Međutim, zreli su eritrociti razmjerno otporni na zračenje, pa se učinak zračenja na eritrocite u perifernoj krvi može zamijetiti tek poslije tri do četiri tjedna. Ima tvari koje samo u nekih ljudi izazivaju aplastičnu anemiju, iako nije jasan razlog tome. Kao mogući uzroci navode se nasljedni čimbenici, nemogućnost metaboličke razgradnje tih tvari te poremećaji njihova izlučivanja. Takve su tvari, npr. kloramfenikol, fenilbutazolidin te neki antikonvulzivni lijekovi. I imunosni procesi mogu uzrokovati aplastičnu anemiju. Efektori imunoreakcije mogu izravno reagirati s multipotentnim stanicama koštane srži ili s eritropoetinom, no imunoreakcija može biti usmjerena i protiv virusa vezanih za multipotentne stanice (virus hepatitisa). Anemije u kojima je poremećena samo eritropoeza, a ostale su funkcije koštane srži (granulocitopoeza, trombocitopoeza) normalne, nazivamo selektivnom aplazijom crvene loze. Uzrok im je poremećaj prastanica usmjerenih prema eritropoezi. I takve anemije mogu biti nasljedne i stečene. Stečeni oblici poremećene eritropoeze mogu se prolazno zapaziti u nekim virusnim bolestima te poslije uzimanja nekih lijekova. Takvi se slučajevi objašnjavaju imunosnim mehanizmima ili poremećajima u sintezi DNA. Nedostatna eritropoeza postoji i u bolesnika s dugotrajnom bubrežnom insuficijencijom. Uzrok toj pojavi je nedostatan stvaranje eritropoetina, nužnog za poticanje eritropoetičke funkcije koštane srži. Anemiji bubrežnih bolesnika pridonose i različiti metaboliti u plazmi koji mogu uzrokovati povećanu hemolizu, no mogu djelovati i toksično

na stanice koštane srži. Posebna skupina anemija nastaje zbog disfunkcije koštane srži pri infiltraciji koštane srži tkivom koje se u njoj normalno ne nalazi. Najčešće su to metastaze zloćudnih tumora, infiltracije leukemijskih stanica, lipidne teaurizmoze (Gaucherova bolest), gljivične infekcije, tuberkuloza. Posljedice su takve infiltracije potiskivanje eritropoetičke i ostalih funkcija koštane srži te pojava nezrelih oblika eritrocita i granulocita u perifernoj krvi. Anemije zbog poremećaja sinteze DNA nastaju najčešće zbog nedostatka vitamina B12 ili folne kiseline. Budući da je pri nedostatku vitamina B12 ili folne kiseline usporena sinteza DNA (oba su vitamina, svaki na svoj način, potrebna za sintezu timidil- trifosfata), posebice u ranim fazama eritropoeze, bit će usporene i mitoze. Zbog usporene diobe stanice postaju veće od normalnih, a velik dio njih u koštanoj srži propada. Velike eritroblaste u koštanoj srži, od kojih su mnogi u premitotičkoj fazi, zovemo megaloblastima, a velike eritrocite u perifernoj krvi makrocitima. Takve se anemije stoga nazivaju megaloblastičnim anemijama, a svrstavaju se u makrocitne anemije. U megaloblastima je sinteza RNA i bjelančevina normalna, pa će i koncentracija hemoglobina u makrocitima biti normalna. Prosječna količina hemoglobina po eritrocitu (MCH) je, naprotiv, povećana jer je broj eritrocita smanjen. Iako je nedostatna eritropoeza glavni uzrok anemije pri manjku vitamina B12 ili folne kiseline, skraćen je i vijek makrocita. Poremećaji u stvaranju DNA, uzrokovani manjkom vitamina B12, ne odnose se samo na stanice eritropoeze, nego i na ostale stanice u koštanoj srži, posebice na stanice granulocitopoeze, što se očituje pojavom hipersegmentiranih granulocita u perifernoj krvi. Opisane poremećaje najčešće nalazimo u bolesnika s pernicioznom anemijom, bolešću u kojoj je manjak vitamina B12 uzrokovan atrofijom želučane sluznice i posljedičnim nedostatkom unutrašnjeg faktora. Među ostalim uzrocima nedostatka vitamina B12 valja navesti nemogućnost pretvorbe apsorbiranog vitamina u metabolički aktivne oblike (metilkobalamin koji nastaje u citoplazmi i adenzilkobalamin koji nastaje u mitohondrijima) te poremećaje njegove apsorpcije zbog crijevnih bolesti ili crijevnih parazita. I manjak folne kiseline uzrokuje makrocitnu anemiju. On može nastati zbog nedostatnog unošenja te kiseline hranom ili zbog poremećene apsorpcije iz crijeva. Manjak folne kiseline može biti i relativan ako postoji povećana potreba za njom. To se, npr. događa u trudnoći, u hipertireozu ili u osoba s povećanom proizvodnjom eritrocita (kompenziranje prevelike hemolize). Napokon, liječenje zloćudnih tumora antagonistima folne kiseline (metotreksat) također će uzrokovati njezin manjak u organizmu(3). Anemije mogu nastati i zbog zbog poremećaja u sintezi i građi hemoglobina. Hemoglobin je građen od hema i bjelančevine globina. Hem se sastoji od željeza i protoporfirina IX. U poremećajima hemoglobina mogu biti zahvaćena sva tri navedena sastojka: anemije zbog poremećenog metabolizma željeza, anemije zbog

poremećene sinteze hema i anemije zbog poremećene sinteze globina. Anemije zbog manjka željeza nazivaju se sideropeničnim anemijama. To su hipokromne, mikrocitne anemije, a pripadaju najčešćim oblicima anemija. Anemije uzrokovane poremećenom sintezom hema nastaju zbog poremećaja sinteze protoporfirina ili zbog poremećaja pri ugrađivanju željeza u hem. Poremećaj se može pojaviti u početnim i u završnim fazama slijeda sinteze hema, tj. u fazama koje se odigravaju u mitohondrijima. Nedostatnosti sinteze hema najčešće nastaju zbog nemogućnosti pretvorbe piridoksina u piridoksal-fosfat, nedostatka sintetaze delta-ALK ili nedostatka sintetaze hema. Posljedica je takvih poremećaja nagomilavanje željeza u mitohondrijima eritroblasta, najčešće u obliku feritina. Takvi eritroblasti, nazvani i sideroblastima, imaju karakterističan izgled; oko jezgre su u obliku prstena raspoređena zrnca feritina. Zbog velikog broja sideroblasta u koštanoj srži takve se anemije nazivaju i sideroblastičnima. Nagomilavanje željeza oštećuje mitohondrije, pa sideroblasti imaju kraći vijek od normalnih eritroblasta. Poremećaji sinteze globina nasljedni su poremećaji pri kojima nastaju nenormalni oblici hemoglobina (hemoglobinopatije). Hemoglobinopatije se mogu svrstati u dvije velike skupine: kvantitativne s nedostatnim stvaranjem pojedinih globinskih lanaca (talasemije) i kvalitativne sa stvaranjem lanaca nenormalne građe. Talasemije su nasljedne autosomno dominantne bolesti u kojima je zbog različitih genskih poremećaja smanjena sinteza pojedinih globinskih lanaca. Uzroci mogu biti delecija gena za globine ili različite točkaste mutacije tih gena koje smanjuju proizvodnju odgovarajućih globina. Poremećaji građe globinskih lanaca uključuju zamjenu jedne aminokiseline nekom drugom, no može biti promijenjen i veći dio globinske molekule. Očitovanje poremećaja ovisi o tome kako promjena građe globinske molekule utječe na funkciju hemoglobina. U oko trećine nenormalnih hemoglobina postoje poremećaji funkcije koji se očituju kao brojne i raznolike hemoglobinopatije. U slučaju pojačane razgradnje eritrocita koštana će srž nakon aktiviranja regulacijskih mehanizama povećati eritropoezu koja se u perifernoj krvi očituje retikulocitozom. Sve dok povećana eritropoeza kompenzira pojačanu razgradnju eritrocita, oksigenacija tkiva bit će normalna, ali će postojati znakovi prevelike razgradnje eritrocita, ponajprije povećanje koncentracije slobodnoga (nekonjugiranog) bilirubina u plazmi. Hemoglobin koji se pri hemolizi oslobodi iz eritrocita veže se u plazmi za haptoglobin, a hem oslobođen iz hemoglobina za hemopeksin, pa se pri hemolizi koncentracije haptoglobina i hemopeksina u plazmi smanjuju. Kada količina oslobođenog hemoglobina premaši kapacitet vezanja za haptoglobin, hemoglobin se izlučuje putem bubrega. Njegova pojava u mokraći naziva se hemoglobinurijom. Komplekse hemoglobina i haptoglobina te hema i hemopeksina uklanjaju makrofagi. Hemolitičke anemije mogu se podijeliti u dvije velike skupine. Jednoj su

uzroci u samim eritrocitima (korpuskularne hemolitičke anemije), a drugoj izvan njih (ekstrakorpuskularne hemolitičke anemije). Korpuskularne hemolitičke anemije nastaju zbog poremećaja eritrocitne membrane te metaboličkih poremećaja u eritrocitima. Ekstrakorpuskularne hemolitičke anemije najčešće su stečene, autoimunosne anemije, uzrokovane autoantitijelima protiv eritrocitnih antigena. Kao mogući uzroci navode se promjena eritrocitnih antigena zbog virusa, bakterija ili nekih kemijskih spojeva, prestanak imunotolerancije na vlastite antigene i križno reagiranje protutijela stvorenih protiv nekog drugog antigena (npr. lijekova) s eritrocitnim antigenima. Od ostalih uzroka pojačane hemolize valja izdvojiti uzročnike različitih zaraznih bolesti, osobito malarije, djelovanje kemijskih tvari (kisika koji se udiše pod visokim tlakom, bakra, olova, zmijskih otrova) te hipersplenizam. Hemoliza može biti posljedica i fizičkog oštećenja eritrocita, primjerice u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima ili u »marš-hemoglobinuriji«. Anemije zbog gubljenja krvi su anemije koje nastaju kao posljedica naglog i obilnog gubitka krvi. Posljedice akutnoga krvarenja mogu biti dvovrsne; hemodinamički poremećaji zbog nagla smanjenja krvnog volumena i hipoksija tkiva zbog smanjene količine hemoglobina u organizmu. Neposredno poslije krvarenja broj eritrocita i koncentracija hemoglobina u jedinici volumena krvi te hematokritska vrijednost ostaju nepromijenjeni, no već nekoliko sati kasnije oni se izrazito snizuju. Razlog tome je razrjeđenje krvi zbog ulaska tekućine iz intersticija u kapilare, čime se kompenzira smanjenje krvnog volumena. Prema tome, riječ je o normokromnoj, normocitnoj anemiji.(3) Nedostatna opskrba tkiva kisikom kompenzira se drugim mehanizmima, ponajprije pojačanim radom srca. Približno šest sati poslije krvarenja počinje podraživanje eritropoeze u koštanoj srži uzrokovano eritropoetinom (4). Ono je najveće poslije trećeg dana, kad u perifernoj krvi postoji mnogo retikulocita i drugih, još nezreljih oblika eritrocita. Broj eritrocita u perifernoj krvi počinje se povećavati tek oko petog dana. Posljedica kroničnoga krvarenja je manjak željeza i sideropenična anemija. Anemija kronične bolesti je anemija koja se može javiti u bolesnika koji boluju od neke kronične bolesti. U sklopu dugotrajnih imunskih, upalnih i tumorskih bolesti razvija se sekundarna slabokrvnost, koja je po epidemiološkoj učestalosti druga anemija (odmah iza sideropenične anemije). Patogeneza anemija kronične bolesti uključuje tri glavna mehanizma: poremećaj homeostaze željeza, izravno kočenje eritropoeze te smanjeno lučenje i djelotvornost eritropoetina. Svi ti poremećaji posljedice su djelovanja upalnih citokina koji se u povišenim koncentracijama pojavljuju u sklopu osnovnih bolesti. Brojni se učinci sinergiraju i nadopunjuju u nastanku anemije. Anemija je normocitna i normokromna s vrlo slabim retikulocitnim odgovorom. (5)

4. SIDEROPENIČNA ANEMIJA

Željezo je po svojem udjelu u sastavu Zemlje jedan od najizdašnijih metala, no unatoč tome sideropenična je anemija jedan od najvećih nutritivnih deficita današnjice. Homeostaza željeza u organizmu regulira se na razini više procesa u koje spadaju količina unesenog željeza, količina apsorbiranog željeza, količina željeza utrošenog na stvaranje eritrocita, željezo u tjelesnim zalihama te gubitak željeza krvlju i drugim putovima. Količina željeza koje se mora unijeti hranom varira ovisno o dobi i spolu. Muškarci i dojenčad trebaju apsorbirati oko 1 mg / dan, žene u premenopauzi oko 0,2 do 2,0 mg / dan , i djeca oko 0.5 mg/ dan. Za primjer, ukoliko je dnevni energetski unos muškarca 2500 kcal, količina unesenog željeza iznosila bi oko 15 mg, a pošto je apsorpcija željeza otprilike 10%, ukupni bi dnevni unos željeza iznosio 1.5 mg. Ta se količina željeza u organizmu iskorištava za sintezu hemoglobina i pohranu u retikuloendotelnom sustavu. Željezo je u hrani dostupno u obliku hem željeza u mesu i nehemskog željeza u hrani koja nije životinjskog porijekla. Za dojenče su majčino mlijeko i pripravci obogaćeni željezom glavni izvor željeza.

Nakon ingestije željezo se apsorbira u duodenumu i jejunumu, u količini koja iznosi oko 10%. Taj postotak apsorpcije varira ovisno o potrebama organizma i popunjenosti tjelesnih rezervi. Prije apsorpcije, odnosno nakon ingestije, pod utjecajem želučane kiseline, željezo prelazi iz trovalentnog feri u dvovalentno fero stanje. Nakon apsorpcije u cirkulaciju željezo se veže za plazmatsku bjelančevinu transferin te cirkulacijom biva dostavljeno u koštanu srž gdje se iskorištava za eritropoezu. Sposobnost transferina da veže željezo ovisi o trenutnoj popunjenosti tjelesnih skladišta željeza. Željezo se u tijelu skladišti u obliku feritina i hemosiderina koje nalazimo u jetri, slezeni, koštanoj srži i skeletnim mišićima. U muškaraca, tjelesne zalihe iznose 1 g do 1.4 g, u žena 0.2 g do 0.4 g. Ako uzmemo u obzir ove brojke i činjenicu da je prosječna količina apsorbiranog željeza 1 mg na dan, lako je razumjeti zašto su potrebne godine da bi se razvila anemija u osoba koje su na prehrani siromašnoj željezom. U većini slučajeva, deficit željeza uzrokovan je kroničnim, sporim gubitkom krvi, kao što su menoragija u žena i gastrointestinalno krvarenje u muškaraca. Željezo i hemoglobin izgubljeni krvarenjem nisu dostupni mehanizmu recikliranja. Taj se mehanizam zasniva na ponovnom korištenju željeza iz hema i aminokiselina iz globina. Hem se vraća u koštanu srž, a aminokiseline globinskih lanaca u ukupni „bazen“ aminokiselina. Svaki od tih produkata se kasnije reutilizira za sintezu hemoglobina. U odrasle osobe 95% recikliciranog željeza se ponovno iskoristi za sintezu hemoglobina, dok se u dojenčeta za istu namjenu iskoristi samo

70%. Upravo zbog toga, lako je razumjeti zašto je u najranijoj dobi važna adekvatna opskrba željezom u prehrani. (6)

Sideropenična anemija je anemija uzrokovana manjkom željeza. Taj manjak može biti posljedica povećanog gubitka ili nedovoljnog unosa željeza. Morfološki gledano, radi se o mikrocitnoj hipokromnoj anemiji u kojoj su eritrociti mali i deficijentni hemoglobinom. Razvoj sideropenične anemije prolazi kroz 3 stadija. U prvom stadiju potrošene su tjelesne rezerve željeza što se dokazuje odsustvom bojanja uzorka koštane srži berlinskim modrilom, sniženim serumskim feritinom i povišenim TIBC-om. U drugom stadiju količina željeza u organizmu nije dovoljna za adekvatnu eritropoezu pa je u laboratorijskim nalazima hemoglobin blago snižen, postoji blaga mikrocitoza (što je evidentno iz MCH) i smanjena saturacija transferina. U trećem je stadiju uz prethodne nalaze i sniženo serumsko željezo, a većina bolesnika postaje simptomatska. Potrebno je naglasiti važnost serumskog feritina koji je snižen već u prvom stadiju te je zbog toga odličan pokazatelj postojanja anemije u bolesnika koji su asimptomatski.

Bolesnici sa razvijenom kliničkom slikom sideropenične anemije imaju simptome zajedničke svim anemija i simptome koji su karakteristični za anemiju s nedostatkom željeza. Simptomi zajednički svim anemijama su umor, bljedoća, opća slabost, vrtoglavica, dispneja, netolerancija hladnoće, palpitacija, itd. Simptomi koji ukazuju na moguće postojanje sideropenične anemije su pika, keilitis, koilonihijaza. Nedostatak željeza se u dojenčadi manifestira zaostankom u rastu i razvoju, a ukoliko je deficit željeza postojao u trudnica tijekom prvog i drugog trimestra povećana je incidencija rađanja prematurusa (7).

Ukoliko liječnik posumnja na sideropeničnu anemiju potrebno je napraviti crvenu krvnu sliku i testove koji ukazuju na manjak željeza u tijelu. Broj eritrocita i hemoglobin su sniženi, MCH i MCHC su sniženi, RDW je blago povišen, a u razmazu periferne krvi nalazimo mikrocitne i hipokromne eritrocite uz pokoji eliptocit i „target“ stanicu. Broj retikulocita je smanjen s obzirom na razinu anemije, što ukazuje na neefikasnu eritropoezu. Testovi kojima procjenjujemo status željeza u tijelu su serumsko željezo, serumski feritin, TIBC i saturacija transferina. Serumsko željezo je mjera ukupne količine željeza u serumu s normalnom vrijednošću od 50 do 150 ug / L. Serumski feritin je jedan od najosjetljivijih pokazatelja zaliha željeza s normalnom vrijednosti od 20 do 250 ug/L za muškaraca i 10 do 120 g/L za žene. Feritin je akutno fazni reaktant i stanja kao što su kronična upala ili kronične infekcije mogu lažno povišiti razinu serumskog feritina. U tim slučajevima, točna procjena zaliha

željeza je teška. TIBC je mjera dostupnosti veznih mjesta za željezo na molekuli transferina. Ako je pojedinac u deficitu željeza, postoje mnoga vezna mjesta na raspolaganju u potrazi za željezom, a TIBC se povećava. Ova vrijednost je povišena u bolesnika s manjkom željeza (referentni raspon 250-450 g/L) ali uz postojanje oscilacija u bolesnika koji koriste oralne kontraceptive ili imaju bolest jetre, kroničnu infekcije ili nefrotski sindrom. Zasićenje transferina računa se dijeljenjem serumske koncentracije željeza s TIBC-om i zatim množenjem dobivene vrijednosti sa 100. Normalni je raspon vrijednosti između 20% i 50%. Ponekad se dijagnoza sideropenične anemije postavlja olako, bez laboratorijske potvrde, samo na temelju dobi, spola i simptoma bolesnika. Mladim ženama koje se žale na umor ili menstrualne probleme često se daju oralni pripravci, a da se prethodno ne učini laboratorijska obrada. Dijagnoza sideropenične anemije postavlja se isključivo uz laboratorijsku potvrdu čime se izbjegava opterećenje bolesnika preparatima željeza koji bi mogli dovesti do prekomjernog nakupljanja željeza i razvoja sekundarne sideroze.

Mnoge su populacije osjetljive na nedostatak željeza. Dojenčad, trudnice i dojilje mogu imati prehrambeni nedostatak željeza, djeca mogu razviti sideropeničnu anemiju kada njihov rast i razvoj nadmaše njihov unos željeza, a mlade žene koje imaju povećane gubitak zbog menstruacije mogu također razviti sideropeničnu anemiju. Primarni uzrok nedostatka u zapadnom svijetu je GI krvarenje za muškarce i menstruacije u žena. Vanjski gubitak krvi predstavlja značajan izazov tijelu jer milijuni izgubljenih crvenih krvnih stanica nikada se ne mogu iskoristiti za stvaranje novih eritrocita. Sporo GI krvarenje i disfunkcionalna krvarenja iz maternice tijekom vremena mogu dovesti do iscrpljivanja zaliha željeza i dovesti do razvoja sideropenične anemije.(8)

Sideropenična anemija liječi se peroralnim preparatima željeza. Cilj liječenja je korigirati postojeću anemiju i popuniti zalihe željeza u organizmu. Oralni preparati imaju prednost pred parenteralnom terapijom zbog svoje efektivnosti, sigurnosti i cijene. Oralna terapija sideropenične anemije zasniva se na uzimanju soli željeza u obliku željezo sulfata, željezo glukonata ili željezo fumarata dva do tri puta dnevno s ciljem opskrbe 150 do 200 mg elementarnog željeza u odrasle osobe i 3 mg po kg tjelesne težine u djece. Najčešće se koristi željezo sulfat, u obliku tableta za odrasle te kao tekući preparat za djecu. U pacijenata s koncentracijom hemoglobina ispod 100 g/L takav režim terapije omogućuje povećanje proizvodnje eritrocita 2 do 4 puta i porast hemoglobina 2g/L/dan. Ukoliko je porast hemoglobina za više od 20 g/L nakon tri tjedna terapije, uzima se kao znak dobrog odgovora koštane srži na terapiju. Nakon što je anemija potpuno korigirana, peroralne preparate treba

nastaviti još 3 mjeseca kako bi se popunile zalihe željeza. Parenteralni preparati rezervirani su za pacijente koji zbog gastrointestinalnih nuspojava ne toleriraju peroralno željezo te za one pacijente koji zbog bolesti GI trakta nisu u mogućnosti apsorbirati željezo. U rijetkim slučajevima potrebne su transfuzije eritrocita kako bi se spriječila srčana ili moždana ishemija u teško anemičnih bolesnika. Većina bolesnika uredno tolerira peroralne preparate željeza, no u 10 do 20% njih javljaju se nuspojave (tamna stolica, mučnina, povraćanje, nadutost, proljev, opstipacija, bol u truhu, žgaravica...) te ako se zbog izrazite intolerancije ne može nastaviti peroralna primjena ili ako ona nije moguća zbog, primjerice, bolesti želuca i tankog crijeva, željezo se može primijeniti parenteralno (intravenski uz oprez zbog mogućnosti nastanka lokalnih (flebitis, flebotromboza) i općih tegoba (febrilitet, glavobolja, mučnina, povraćanje, sve do rijetke anafilaktičke reakcije). Značaj sideropenične anemije kao javnozdravstvenog problema procjenjuje se na temelju kriterija Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima ona ima veliki javnozdravstveni značaj u zemljama s udjelom oboljelih većim od 40% stanovništva. Umjereni javnozdravstveni značaj sideropenična anemija ima u zemljama s udjelom oboljelih između 20 – 40%. Rizici pojave sideropenije i sideropenične anemije povezani su s obilježjima domaćina te ekološkim i socijalnim uvjetima njegove okoline. Rizik nastanka sideropenije i sideropenične anemije povećan je u vrijeme intenzivnijeg rasta i razvoja. Zdrava djeca rođena na vrijeme imaju dovoljno željeza pohranjenog u jetri i hematopoetskim organima koje je, u dojene djece, dostatno u prvim mjesecima života. Premda majčino mlijeko sadrži relativno malo željeza, ono se resorbira bolje od željeza iz bilo kojeg drugog izvor hrane pa dojena djeca tim putem dobivaju potrebne količine željeza. U djece koja se hrane samo majčinim mlijekom manjak željeza se obično počinje javljati poslije šestog mjeseca života. Da bi se to spriječilo, u prehranu se u to vrijeme uvode i druge namirnice koje sadrže veće količine željeza od mlijeka. Prerano rođena djeca, blizanci, djeca niske rodne mase i djeca sideropeničnih majki trebaju ranije započeti s primanjem dodatnog željeza. Žene reproduktivne dobi imaju veći rizik pojave sideropenije i sideropenične anemije. To je prvenstveno zbog povećanih potreba tijekom trudnoće ili jačih menstrualnih krvarenja. U osjetljivu skupinu ubrajaju se i adolescentice koje prehranom ne unose dovoljno željeza za nadoknadu gubitaka do kojih dolazi nakon pojave menstruacije. Potrebe za željezom rastu tijekom trudnoće kada se značajne količine željeza pohranjuju u placenti i plodu. Iako je u tom razdoblju gubitak krvarenjem smanjen, jer su menstrualni ciklusi prekinuti, ukupna potreba za željezom tijekom trudnoće je povećana za 700-850 mg. U žena čije su zalihe željeza prije trudnoće snižene ili je unos tijekom trudnoće nedovoljan, može se javiti sideropenična anemija. Tijekom dojenja željezo se pojačano gubi izlučivanjem u majčino

mlijeko. Amenoreja, koja prati dojenje, obično je dovoljan zaštitni mehanizam od prekomjernog gubitka željeza. Što se tiče patoloških stanja, kronične infekcije mogu uzrokovati sideropeničnu anemiju, pogotovo infestacije parazitima u nerazvijenim zemljama. U razvijenim zemljama, u djece je najčešći uzrok celijakija, a u muškaraca i žena u menopauzi bolesti koje dovode do kroničnog gastrointestinalnog krvarenja. Među njima najčešće su ulkusna bolest, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova i zloćudne novotvorine debelog crijeva, želuca i jednjaka.

Sideropenija je danas najučestaliji poremećaj prehrane, prisutan u gotovo 2 milijarde stanovnika svijeta. U razvijenim zemljama svijeta to je jedini preostali prehrambeni manjak prisutan u značajnom dijelu stanovništva (9).

5. ANEMIJA KRONIČNE BOLESTI

Među anemijama koje često susrećemo u ordinacijama obiteljske medicine su i anemije kronične bolesti. U pacijenata s anemijom kronične bolesti treba definirati i provesti liječenje osnovne bolesti, a ova vrsta anemije najčešće je refraktorna na liječenje preparatima željeza, vitaminom B i folnom kiselinom. Anemija kronične bolesti jest anemija koja se javlja i u stanjima kronične upale gdje perzistentno visoke razine upalnih citokina dovode do poremećaja u metabolizmu željeza i supresije eritropoeze. Iako se anemija kronične bolesti uglavnom manifestira kao normocitna i normokromna, između 20 i 50 posto bolesnika ima mikrocitnu i hipokromnu sliku. Anemija kronične bolesti druga je najčešća anemija nakon sideropenične anemije te je ujedno najčešći oblik anemije i u hospitaliziranih bolesnika. U kliničkoj slici, za razliku od drugih anemija, dominira simptomatologija osnovne bolesti, zbog čega se ova anemija u većini slučajeva otkrije pregledom laboratorijskih nalaza kroničnog bolesnika. (10)

Bolesnici koji imaju kroničnu bolest koja traje duže od mjesec dana obično razvijaju blagu do umjerenu anemiju. Stupanj je anemije razmjeran trajanju i težini upalnoga procesa. Ti poremećaji uključuju kronične infekcije kao što su subakutni infektivni endokarditis, osteomijelitis, plućni apsces, tuberkulozu i pijelonefritis. Neinfektivni upalni poremećaji često udruženi s kroničnom anemijom jesu reumatoidni artritis, sistemni lupus eritematosus, vaskulitis (kao temporalni arteritis), sarkoidoza, regionalni enteritis i ozljede tkiva poput fraktura. Ta se vrsta anemija susreće često i pri neoplastičnim poremećajima, uključujući Hodgkinovu bolest i različite solidne tumore poput karcinoma pluća i dojke. Drugi čimbenici mogu doprinijeti razvoju teške anemije u oboljeloga od maligne bolesti. U bolesnika s karcinomom probavnoga trakta i karcinomom maternice gubitak krvi može biti prevladavajući čimbenik. Kronično će krvarenje voditi manjku željeza. Nadalje, bolesnici s malignom bolešću mogu razviti progresivnu anemiju ako je koštana srž zahvaćena tumorskim stanicama. Oboljeli s karcinomom često su pothranjeni i mogu imati manjak folata. Rijetko bolesnici s diseminiranom malignom bolešću razvijaju tešku traumatsku hemolitičnu anemiju. Konačno, supresija hematopoeze kemoterapeutičima ili radijacijskom terapijom može pogoršati anemiju. Vrijednosti hemoglobina općenito se kreću između 90 i 110 g/L. Vrijednost hemoglobina ispod 80 g/L upućuje na nazočnost jednoga ili više spomenutih pogoršavajućih čimbenika (10). Premda je ta skupina anemija općenito klasificirana kao normocitna, normokromna, eritrociti su često mikrocitni. Pregled koštane srži pokazuje

normalno sazrijevanje eritrocitopoeze. Ipak se prekursori eritrocita slabije boje na željezo (tj. manje sideroblasta), dok makrofagi u koštanoj srži obično sadrže povećane vrijednosti željeza. Pri kroničnim infekcijama često se vidi mijeloidna hiperplazija i povećan broj plazma-stanica. Korigirani je broj retikulocita nizak. Pažljiva mjerenja trajanja života eritrocita upućuju na blago skraćen životni vijek eritrocita. U toj je skupini anemija serumsko željezo karakteristično ispod normalnih vrijednosti, ali za razliku od stanja manjka željeza razina je ukupnoga transferina također smanjena, a zasićenje je transferina niže od normalnoga. Razina željeza u serumu pada unutar nekoliko sati ili dana od nastupa upale, dok do pada razine transferina prođe nekoliko tjedana. Serumske vrijednosti feritina povišene su u bolesnika s upalnim poremećajima. Anemija je kronične upale u prvome redu posljedica neučinkovita stvaranja eritrocita i nemogućnosti kompenzacije lagano skraćena životnoga vijeka eritrocita. Tri su glavna mehanizma anemije kronične bolesti i svi su posljedica djelovanja upalnih citokina (11). Prvi je mehanizam poremećaj metabolizma željeza koji se laboratorijski manifestira niskom razinom serumskog željeza uz prisutnost normalnog ili visokog serumskog feritina i urednih zaliha željeza u makrofazima retikuloendotelnog sustava. Proupalni citokini poput lipopolisaharida, gama interferona, alfa faktora tumorske nekroze i dr. stimuliraju prelazak željeza u retikuloendotelni sustav i time sprečavaju dostupnost željeza za ugradnju u eritroidne prekursore. Način na koji djeluju su smanjenje aktivnosti feroportina, transportnog membranskog proteina potrebnog za otpuštanje željeza iz makrofaga i apsorpciju željeza u duodenumu. Drugi je način po mehanizmu djelovanja vrlo sličan prvome; visoke razine interleukina 1 i 6 potiču sintezu hepcidina, proteina akutne faze, koji blokira apsorpciju željeza u duodenumu i otpuštanje željeza iz hepatocita i makrofaga. Treći je način inhibicija diobe eritroidnih prekursora antagoniziranjem eritropoetina i pojačana eritrofagocitoza u RES-u uglavnom djelovanjem gama interferona, interleukina 1 i alfa faktora tumorske nekroze. Subnormalne vrijednosti željeza u eritroblastima, unatoč bogatim zalihama željeza, upućuju na poremećaj u prijenosu željeza u eritrocitopoezi. Moguće je da upalni citokini, kao što je IL-1, potiču prijenos feritina u makrofage, zadržavajući tako željezo i ometajući njegovo otpuštanje u transferin. Formirane su stanice ponešto osiromašene željezom i zbog toga malene i blijede. Kao pri pravome manjku željeza povišen protoporfirin u crvenim krvnim stanicama upućuje na smanjenu upotrebljivost željeza za sintezu hema. Taj zastoj u iskorištenju željeza može se mjeriti kinetičkim studijama željeza. Ako se primijeni radioaktivno željezo vezano na transferin, vidi se njegovo normalno preuzimanje od eritroblasta i ugradnja u cirkulirajuće eritrocite. Za razliku od toga, ako injiciramo hemoglobin obilježen radioaktivnim željezom, njegova ugradnja u cirkulirajuće

eritrocite iznosi samo pola normalne vrijednosti. Hiperplastični sustav mononuklearnih fagocita koji je odgovoran za skraćeno preživljavanje cirkulirajućih eritrocita vjerojatno zadržava željezo iz hemoglobina i priječi njegov prijenos u koštanu srž. Povećana „pohlepa“ makrofaga za željezo može se pripisati jednom od učinaka IL-1, tj. otpuštanju laktoferina iz neutrofila. Protein laktoferin koji veže željezo hvata slobodno željezo brzo ga prenoseći u makrofage. Umjereno potisnuto stvaranje eritrocita dijelom je izazvano smanjenom mogućnošću iskorištenja željeza. Uz to razina eritropoetina naginje nižim vrijednostima od onih koje bismo mogli očekivati s obzirom na težinu anemije. Međutim razine eritropoetina nisu tako niske kao pri anemiji kroničnoga bubrežnog zatajivanja i vjerojatno ne igraju značajnu ulogu u patogenezi anemije (12). Anemija kronične bolesti ne reagira na lijekove poput željeza, folne kiseline i vitamina B12. Budući je ta anemija rijetko težega stupnja, transfuzija je krvi iznimno indicirana. Napore treba usmjeravati na liječenje osnovnoga poremećaja. Nadalje, ako je anemija teža od očekivane, bitno je tragati za drugim čimbenicima, poput gubitka krvi ili mijelosupresije izazvane lijekovima, koji mogu doprinijeti smanjenju mase eritrocita. Dok terapija eritropoetinom može povećati hematokrit, poboljšanje je umjereno, a ta terapija sama za sebe malo doprinosi poboljšanju funkcionalnoga statusa bolesnika (13).

6. MEGALOBLASTIČNE ANEMIJE

Megaloblastične anemije su bolesti uzrokovane poremećajem sinteze DNK. Primarno su zahvaćene one stanice koje imaju relativno brzu izmjenu, osobito hematopoetski prekursori i gastrointestinalne epitelne stanice. Dijeljenje stanica je usporeno, dok je razvoj citoplazme normalan tako da su megaloblastične stanice velike, s povećanim odnosom RNK naspram DNK. Megaloblastične eritroidne stanice teže uništenju u velikom broju u koštanoj srži, a taj se poremećaj naziva neučinkovita eritropoeza. Većina megaloblastičnih anemija nastaje zbog manjka kobalamina (vitamin B12) i/ili folne kiseline. Folna kiselina je uobičajeno ime za pteroilmonoglutaminsku kiselinu. Sintetiziraju je mnoge biljke i bakterije. Prvenstveni izvor ovog vitamina u hrani sačinjava voće i povrće. Neki su oblici folne kiseline u hrani labilni i mogu se uništiti kuhanjem. Minimalna dnevna potreba normalno iznosi oko 0,5 mg no to se tijekom razdoblja pojačanih metaboličkih zahtjeva kao što je trudnoća može povisiti nekoliko puta. Probava adekvatne količine folne kiseline ovisi o prirodi hrane i načinu njene pripreme. U različitim su hranjivim sastojcima folati široko konjugirani na poliglutaminsku kiselinu. Ovaj visoko polarni postranični lanac popravljiva apsorpciju vitamina u crijevima. Ipak konjugaze (gama glutamil karboksipeptidaze) u lumenu crijeva pretvaraju poliglutamate u mono i diglutamate koji se brzo resorbiraju u proksimalnom jejunumu. U plazmi postoje vezni proteini za folate, no njihovo fiziološko značenje nije jasno. Folat u plazmi je primarno u obliku N5-Metiltetrahydrofolata-monoglutamata.⁽¹⁴⁾ N5-Metiltetrahydrofolat se transportira u stanicu pomoću nosača koji je specifičan za tetrahydro oblik vitamina. Kada je jednom u stanici N5-metilna skupina se uklanja u reakciji koja zahtijeva kobalamin, a folati se tada rekonvertiraju u poliglutamati oblik. Poliglutamati oblik može koristiti za retenciju folata u stanici. Normalne osobe imaju oko 5 do 20 mg folne kiseline u različitim tjelesnim skladištima, od čega je polovica u jetri. U svjetlu minimalne dnevne potrebe, ne iznenađuje činjenica da će, ako je smanjen unos hranom ili intestinalna apsorpcija, manjak nastati tek nakon nekoliko mjeseci. Kobalamin je složen organometalični spoj u kojem je atom kobalta smješten unutar korinskog prstena, strukture slične porfirinu od kojeg nastaje hem. Za razliku od hema kobalamin se ne može sintetizirati u ljudskom tijelu, već se mora unijeti hranom. Jedini izvori kobalamina u hrani su životinjski proizvodi: meso i mliječni proizvodi. Minimalne dnevne potrebe za kobalaminom iznose oko 2,5 µg. Tijekom digestije u želucu kobalamin se oslobađa iz hrane i stvara stabilni kompleks s gastičnim R veznim-proteinom, jednim iz skupine jako srodnih glikoproteina nepoznate funkcije koji su nađeni u sekretima (npr. slina, mlijeko, želučani sok, žuč), fagocitima i plazmi. Na ulazu u duodenum kompleks

kobalamin-R vezni-protein razgrađuje se te oslobađa kobalamin koji se tada veže za unutarnji čimbenik (IF). Ovaj glikoprotein molekularne težine 50.000 nastaje u parijetalnim stanicama želuca. Sekrecija unutarnjeg čimbenika općenito prati sekreciju solne kiseline. Kompleks kobalamin-IF je otporan na proteolitičku digestiju te putuje do distalnog ileuma, gdje se specifični receptori na mukoznom resičastom rubu vežu za kompleks kobalamin-IF omogućavajući na taj način apsorpciju vitamina. To je mehanizam kojim unutarnji čimbenik, poput transferina služi kao proteinski nosač usmjeren prema stanicama. Kompleks kobalamin-IF vezan za receptore unosi se u mukoznu stanicu ileuma, gdje se tijekom nekoliko sati IF uništi, a kobalamin se prenosi na drugi transportni protein, transkobalamin II (TC II). Tada se kompleks kobalamin-TC II izlučuje u cirkulaciju iz koje odmah ulazi u jetru, koštanu srž i ostale stanice. Normalno je oko 2 mg kobalamina uskladišteno u jetri, a drugih 2 mg na drugim mjestima u tijelu. Imajući u vidu minimalne dnevne potrebe treba proći oko 3 do 6 godina nakon naglog prestanka apsorpcije kobalamina da bi se u zdravih osoba razvio manjak ovog vitamina. (15) Unos kobalamina hranom više nego zadovoljava tjelesne zahtjeve, osim u vegetarijanaca, vegana i njihove djece ako ih doje. Iz ovih razloga manjak kobalamina gotovo uvijek nastaje zbog malapsorpcije. Apsorpcija kobalamina ovisi o specifičnom veznom proteinu proizvedenom u želucu i o unosu vitamina pomoću specifičnih receptora u sluznici distalnog ileuma. Pri ovome procesu poremećaj može nastati na nekoliko razina što konačno vodi do malapsorpcije. Nasuprot ovome, u mnogim dijelovima svijeta unos folne kiseline hranom nije od presudnog značaja. Nadalje, kako su tjelesne rezerve folata relativno male, manjak folne kiseline može se javiti prilično naglo tijekom razdoblja smanjenog unosa hranom ili povećanih metaboličkih potreba. Konačno, manjak folne kiseline može nastati i zbog malapsorpcije. Često u određenog pacijenta djeluju dva ili više ovih čimbenika. Kombinirani manjak kobalamina i folne kiseline nije rijedak, pa tako bolesnici s tropskim spru često imaju manjak oba vitamina. Biokemijski poremećaji koji dovode do megaloblastičnog sazrijevanja stanica koštane srži također uzrokuju i strukturne i funkcijske poremećaje brzo proliferirajućih epitelnih stanica intestinalne sluznice. Tako teški manjak jednog, može dovesti do malapsorpcije drugog vitamina. Nadalje, manjak kobalamina uzrokuje sekundarno smanjenje folne kiseline u stanicama. Konačno, megaloblastičnu anemiju katkada mogu potaknuti čimbenici koji nisu u vezi s manjkom vitamina. Većina je takvih slučajeva uzrokovana uporabom jednog ili više lijekova koji interferiraju sa sintezom DNK.

Mnoga su stanja pri kojima se može razviti manjak kobalamina. Premda se svako od njih karakteristično očituje, određena su klinička obilježja zajednička svima, a zapažamo ih u krvi,

gastrointestinalnom traktu i živčanom sustavu. Gotovo sve hematološke manifestacije posljedica su anemije, premda vrlo rijetko može nastati i trombocitopenična purpura. Simptomi anemije mogu biti slabost, poremećaji vida, vertigo i tinitus kao i palpitacije, angina i simptomi kongestivnog zatajenja srca. Pri fizikalnom pregledu pacijent s floridnim manjkom kobalamina je blijed uz neznatno ikteričnu kožu i sklere. Puls je ubrzan, a srce može biti uvećano. Auskultacijom se obično otkriva sistolički e젝cijski šum. Gastrointestinalne manifestacije odraz su učinka manjka kobalamina na brzo proliferirajući gastrointestinalni epitel. Pacijenti se ponekad žale na bolan jezik koji je inspekcijski gladak i crven poput mesa. Može se uočiti i anoreksija uz umjereni gubitak tjelesne težine te popratnu dijareju i druge gastrointestinalne simptome. Ove spomenute manifestacije dijelom može uzrokovati megaloblastoza epitela tankog crijeva uz posljedičnu malapsorpciju. Neurološke manifestacije predstavljaju najveću brigu zbog toga što liječenjem često ne jenjavaju potpuno. Patološkoanatomski počinju demijelinizacijom nakon koje slijedi degeneracija aksona i moguća smrt neurona. Završni stadij je svakako ireverzibilan. Zahvaćena mjesta su periferni živci, leđna moždina gdje demijelinizacija nastaje u posteriornim i lateralnim kolumnama, te sam mozak. Znakovi i simptomi uključuju umrtvljenost i parestezije u ekstremitetima (najranija neurološka očitovanja) slabost i ataksiju. Mogu postojati i poremećaji sfinktera. Refleksi mogu biti oslabljeni ili pojačani. Rombergov i Babinskijev znak mogu biti pozitivni, a osjeti položaja i vibracije obično su oslabljeni. Mentalni poremećaji kreću se od blage iritabilnosti i zaboravljivosti do teške demencije i jasne psihoze. Potrebno je naglasiti da neurološka bolest može nastati i u pacijenata s normalnim hematokritom i normalnim eritrocitnim pokazateljima.(16) Perniciozna anemija je najčešći uzrok manjka kobalamina u umjerenom klimatskom pojasu. U pernicioznoj anemiji prestaje sekrecija unutarnjeg čimbenika zbog atrofije želučane sluznice. Najčešće se viđa u pojedinaca podrijetlom iz sjeverne Europe i Afroamerikanaca, a mnogo je rjeđa u južnoj Europi i Aziji. Muškarci i žene su podjednako zahvaćeni. To je bolest starije životne dobi. Prosječan pacijent ima oko 60 godina. Rijetka je prije 30-te godine, no tipična se perniciozna anemija može vidjeti i u djece prije 10-te godine života (juvenilna perniciozna anemija). Postoje značajni dokazi za imunološke nepravilnosti u pernicioznoj anemiji. Incidencija perniciozne anemije bitno je povećana u pacijenata s drugim bolestima za koje se misli da su imunološki uvjetovane uključujući Gravesovu bolest, miksedom, tiroiditis, idiopatsku adrenokortikalnu insuficijenciju, vitiligo i hipoparatiroidozu. Pacijenti s pernicioznom anemijom također imaju abnormalna cirkulirajuća antitijela koja se odnose na tu bolest: 90% njih ima antitijela na parijetalne stanice, dok 60% ima antitijela protiv unutarnjeg čimbenika. Rodaci pacijenata s

pernicioznom anemijom imaju povećanu incidenciju bolesti. Čak i ako klinički nisu aficirani u serumu mogu imati antitijela protiv unutarnjeg čimbenika. Konačno, dokazano je da tretman s kortikosteroidima može promijeniti smjer bolesti, kako patološki tako i klinički. Nakon totalne gastrektomije ili ekstenzivnog oštećenja sluznice želuca kao npr. ingestijom korozivnih agensa može se razviti perniciozna anemija zbog odstranjenja izvora unutarnjeg čimbenika. U takvih je pacijenata pogoršana apsorpcija oralno uzetog kobalamina. Megaloblastična anemija može također nastati i nakon djelomične resekcije želuca, ali s manjom učestalosti nego nakon potpunog odstranjenja želuca pri kojem malapsorpcija kobalamina nastaje u 100% bolesnika. Uzrok manjka kobalamina nakon djelomične resekcije želuca može biti prekomjerni rast intestinalnih bakterija koje uvijek ne odgovaraju na antibiotsku terapiju. Megaloblastična anemija može nastati uz intestinalnu stazu zbog anatomskih lezija (striktura, divertikula, anastomoza, slijepa vijuga) ili pseudoopstrukcije (dijabetes, sklerodermija, amiloid). Tu anemiju uzrokuje kolonizacija tankoga crijeva velikim masama bakterija koje odvrću kobalamin od domaćina. Pod tim se okolnostima također može javiti i steatoreja zato što je poremećen metabolizam žučnih soli kada je crijevo obilno nastanjeno bakterijama. Nakon primjene oralnih antibiotika kao što su tetraciklini ili ampicilin zapažene su promjene hematoloških parametara. Manjak kobalamina često se nađe pri tropskom spru, dok se kao komplikacija netropskog sprua pojavljuje iznimno. Praktično, svaki poremećaj koji kompromitira apsorptivni kapacitet distalnog ileuma može rezultirati manjkom kobalamina. Segmentalna zahvaćenost distalnog ileuma bolešću može uzrokovati megaloblastičnu anemiju bez bilo koje druge manifestacije crijevne malapsorpcije (kao što je npr. steatoreja). Poremećena apsorpcija kobalamina vidi se i nakon resekcije ileuma. Zollinger-Ellisonov sindrom (teški gastrični hiperaciditet zbog tumora koji luči gastrin) može uzrokovati malapsorpciju kobalamina acidifikacijom tankog crijeva. To će usporiti transfer vitamina s R-nosača na unutarnji čimbenik i pogoršati vezanje kompleksa kobalamin-IF za receptore ileuma. Kronični pankreatitis također može uzrokovati kobalaminsku malapsorpciju oštećujući prelaz vitamina s R-nosača na unutarnji čimbenik (17).

Pacijenti s manjkom folne kiseline skloniji su malnutriciji od onih s manjkom kobalamina, pa je za njih vjerojatnije da će postati iscrpljeni. Gastrointestinalne manifestacije su slične, ali mogu biti opsežnije i teže od onih u pernicioznoj anemiji. Često se pojavljuje dijareja, a susreću se i heiloza i glositis. Ipak, pored manjka kobalamina, ne javljaju se neurološke abnormalnosti. Hematološke manifestacije pomanjkanja folne kiseline jednake su onima pri nestašici kobalamina. Pomanjkanje folne kiseline općenito se može pripisati jednom ili više

od slijedećih faktora: neadekvatni unos, povećane potrebe i malapsorpcija. Folno-kiselinska malnutricija često se susreće među brojnim skupinama. Alkoholičari često imaju manjak folne kiseline zato što su alkoholna pića njihov glavni izvor unesenih kalorija. Destilirani alkohol praktično ne sadrži folnu kiselinu, dok pivo i vino ne sadrže dovoljno toga vitamina za pokrivanje dnevnih potreba. Pored toga, alkohol može interferirati s metabolizmom folata. Zbog malnutricije, manjku folata su skloni i ovisnici o opijatima. Manjak folata se pojavljuje u mnogih siromaha i staraca koji žive prvenstveno na konzerviranoj hrani te povremeno u adolescenata čija se prehrana sastoji od nutritivno nisko vrijedne hrane. Tkiva s relativno visokim stupnjem stanične diobe kao koštana moždina ili crijevna sluznica imaju velike zahtjeve za folatom. Zato, pacijenti s kroničnom hemolitičnom anemijom ili drugim uzrocima vrlo aktivne eritropoeze mogu postati deficijentni ako njihove zahtjeve za folatima ne prati i povećani unos. Na isti se način manjak može pojaviti i u trudnica zbog visokih potreba fetusa u razvoju. Pomanjkanje folata u trudnoći može prouzročiti defekt neuralne cijevi u novorođenčeta. Pomanjkanje folata također može nastati u trenucima pojačanog rasta i razvoja male djece i adolescenata. Bolesnicima na hemodijalizi može trebati dodatni folat da nadomjesti onaj izgubljen dijalizom. Pacijenti s netropskim spruom (gluten-senzitivna enteropatija) također mogu razviti značajan manjak folne kiseline koja prati druge parametre malapsorpcije. Slično tome, manjak folata u alkoholičara dijelom može nastati zbog malapsorpcije. Nekad su, uz to, s manjkom tog vitamina združene i druge primarne bolesti tankoga crijeva. Nakon manjka folata ili kobalamina najčešći uzrok megaloblastične anemije je ingestija lijekova. Lijekovi koji uzrokuju megaloblastičnu anemiju to čine interferirajući sa sintezom DNK, ili izravno ili antagonizirajući djelovanje folata. Izravni inhibitori sinteze DNK koriste se u liječenju malignih bolesti. Učinkovitost im ovisi o sposobnosti ometanja sinteze DNK. Uključuju purinske analoge (6-tiogvanin, azatioprin, 6-merkaptopurin), pirimidinske analoge (5-fluorouracil, citozin arabinozid) i ostale lijekove koji interferiraju sa sintezom DNK na različite načine (hidroksiureja, prokarbazin). Antivirusni lijek zidovudin (AZT) često uzrokuje tešku megaloblastičnu anemiju, a taj se problem također pojavljuje i pri uporabi aciklovira, lijeka koji se koristi za liječenje infekcija herpes virusom. Megaloblastične promjene u otrovanju metotreksatom nastaju zbog nagomilavanja dUMP zbog pogoršane metilacije u dTMP. Suvišak dUMP je dijelom fosforiliran u dUTP, koji se nakuplja u stanici i inkorporira se u novo-sintetiziranu DNK. Kao rezultat nastaju defektni lanci DNK u kojima je T dijelom zamijenjen s U. Inhalacija dušičnog oksida uzrokuje destrukciju endogenog kobalamina. Uobičajena uporaba ovog anestetika ne uništava dovoljno kobalamina da se pojave kliničke manifestacije. Ipak, ponavljana ili produljena ekspozicija može dovesti do

megaloblastične anemije. Brojni lijekovi antagoniziraju folate mehanizmima koji su slabo razjašnjeni, ali se misli da utječu na apsorpciju tog vitamina u crijevima. U tu kategoriju spadaju antikonvulzivi fenitoin i primidon te fenobarbital. Oni induciraju blagu megaloblastičnu anemiju.

Dijagnoza megaloblastične anemije počiva na nalazu signifikantne makrocitoze [srednji volumen eritrocita (MCV) >100 fL]. Drugi uzroci makrocitoze su hemoliza, jetrena bolest, alkoholizam, hipotireoza i aplastična anemija. Ako je makrocitoza upadljiva (MCV >110 fL), vjerojatnije je da pacijent ima megaloblastičnu anemiju. Makrocitoza je manje izražena ako istodobno postoji manjak željeza ili talasemija. Broj retikulocita je snižen, a snižen može biti i broj trombocita i leukocita, osobito u pacijenata s težom anemijom. Krvni razmaz pokazuje izrazitu anizocitozu i poikilocitozu zajedno s makroovalocitima, koji su veliki, ovalni, potpuno hemoglobizirani eritrociti tipični za megaloblastičnu anemiju. Nalaze se i bazofilni punktati, te povremeno nukleirani eritrociti. U seriji bijelih krvnih stanica neutrofilni pokazuju hipersegmentaciju jezgre. Nalaz je tako karakterističan da jedna stanica s jezgrom od čest lobusa ili više treba odmah pobuditi sumnju na megaloblastičnu anemiju. Također se mogu vidjeti rijetki mijelociti, kao i bizarni, deformirani trombociti. Prekursori eritrocita su abnormalno veliki i imaju jezgru koja je razvijena manje nego što bi se očekivalo s obzirom na razvoj citoplazme (nuklearno-citoplazmatska asinkronija). Kromatin u jezgri je raspršeniji nego što bi trebao biti i zato se boji manje intenzivno od normale. Mogu se vidjeti i nepravilne mitoze. Zahvaćeni su i prekursori granulocita, mnogi su veći od normale, uključujući gigantske metamijelocite. Megakariociti su smanjeni i pokazuju nepravilnu morfologiju. Megaloblastične anemije su obilježene neučinkovitom eritropoezom. U teško oboljelom megaloblastičnog pacijenta čak 90% prekursora eritrocita može biti razoreno prije nego što se otpuste u krvotok, nasuprot 10 do 15% u zdravih osoba. Povećano razaranje eritroblasta u koštanoj srži ima za posljedicu porast nekonjugiranog bilirubina i laktat dehidrogenaze u plazmi. Abnormalnosti u kinetici željeza također svjedoče o nazočnosti neučinkovite eritropoeze, s povećanim prometom željeza ali niskim ugrađivanjem obilježenog željeza u cirkulirajuće eritrocite. Ustanoviti postoji li manjak specifičnog vitamina radi se mjerenjem serumskih razina cijanokobalamina i folata. Normalne vrijednosti kobalamina u serumu kreću se od 200 do 900 pg/mL. Vrijednosti ispod 100 pg/mL ukazuju na klinički značajan manjak. Normalna koncentracija folne kiseline u serumu kreće se od 6 do 20 ng/mL. Vrijednosti od 4 ng/mL ili niže obično se uzimaju za potvrdu dijagnoze deficita folne kiseline. Za razliku od serumske razine kobalamina, razine folata u serumu mogu ukazivati na nedavni poremećaj u

unosu hranom. Mjerenje razine folata u eritrocitima ponekad donosi upotrebljivu informaciju koja nije podložna kratkotrajnom odstupanju unosa folata, pa je prema tome bolji pokazatelj tkivnih zaliha folata nego što je to serumska razina folata. Kad se jednom ustanovi manjak kobalamina njegova patogeneza se može prikazati Schillingovim testom. Bolesniku se daje radioaktivni kobalamin per os, te kratko nakon toga intramuskularna injekcija neobilježenog kobalamina. Razmjer primjenjene radioaktivnosti izlučene urinom kroz naredna 24 sata osigurava točnu mjeru apsorpcije kobalamina, uz pretpostavku da je sakupljen kompletan 24-satni urin. Budući da je manjak kobalamina gotovo uvijek posljedica malapsorpcije prva faza Schillingova testa bi trebala biti poremećena. Bolesniku se tada daje obilježeni kobalamin vezan na unutarnji čimbenik, te ako bolesnik ima pernicioznu anemiju ili koji drugi oblik nedostatka unutaršnjeg čimbenika apsorpcija vitamina će se približiti normalnim vrijednostima. Ako je apsorpcija kobalamina još uvijek niska, bolesnik može imati izraženu bakterijsku kolonizaciju crijeva (sindrom slijepe vijuge) ili bolest ileuma (uključujući defekt apsorpcije zbog manjka samog kobalamina). Malapsorpcija kobalamina zbog pretjeranog bakterijskog rasta često se može popraviti davanjem antibiotika. Jednako pouzdan podatak Schillingov test može pružiti i nakon odgovarajuće terapije parenteralnim pripravkom kobalamina (18).

Za pacijente s nedostatkom kobalamina, terapijska mjera uključuje intramuskularnu aplikaciju kobalamina 1 mg dnevno tijekom prvih 7-14 dana, zatim 1 mg na dan jedanput tjedno slijedeća četiri tjedna te 1 mg jedanput na mjesec do kraja života. Za pacijente kod kojih je ustanovljen nedostatak folne kiseline, uzima se peroralni preparat folne kiseline u dnevnoj dozi od 1 mg trajno. (19)

7. RASPRAVA

Anemija se definira kao apsolutno smanjenje ukupne mase eritrocita, nastaje sekundarno uslijed krvarenja, hemolize ili smanjenja proizvodnje crvenih krvnih stanica i najčešće je znak neke druge osnovne bolesti. U praksi, anemijom se smatra smanjenje koncentracije hemoglobina u krvi. Prema kriterijima SZO anemija se definira kao koncentracija hemoglobina (Hb) u krvi niža od 130 g/L ili hematokrit (Hct) niži od 39% kod odraslih muškaraca, odnosno Hb niži od 120 g/L ili Hct niži od 37% kod odraslih žena. (20) Anemije su najčešće hematološke bolesti, a među njima daleko najčešće su anemija zbog manjka željeza i anemija kronične bolesti. Patofiziološki, anemije možemo podijeliti u tri glavne skupine: anemija zbog krvarenja, hipoproliferacijske anemije i hemolitičke anemije. Često je razvoj anemije uzrokovan kombinacijom više mehanizama, primjer čega je anemija kroničnog krvarenja, u kojoj osim gubitka eritrocita dolazi i do usporavanja eritropoeze zbog nedostatka željeza izgubljenog krvarenjem. U hipoproliferacijskim anemijama je proliferacija i diferencijacija prekursorskih stanica u koštanoj srži usporena zbog poremećaja u sintezi DNA i/ili hemoglobina ili oštećenja koštane srži. Hemolitičke anemije su široka skupina anemija u kojima je prekomjerno razaranje eritrocita posljedica urođenih defekata (hemoglobina, enzima ili membrane eritrocita) ili stečenih stanja (autoimunosne reakcije usmjerene protiv eritrocita, mehaničko oštećenje eritrocita). Razvoj simptoma i znakova ovisi o brzini nastanka i težini anemije te o dobi bolesnika i mogućnosti njegovog kardiovaskularnog sustava da kompenzira pad u sposobnosti krvi da prenosi kisik. U slučaju kada je nastup anemije nagli, odnosno kada dolazi do brzog i naglog pada u koncentraciji hemoglobina, organizam nije u stanju kompenzirati smanjenje dotoka kisika u tkiva i prisutnost simptoma je najizraženija. S druge strane, ukoliko je nastup anemije postepen, a hematokrit ne pada ispod 30% u osobe koja je inače zdrava, simptoma neće uopće biti. Međutim, ukoliko hematokrit nastavi padati, unatoč tome što je taj pad postepen, javit će se umor i dispneja nakon fizičke aktivnosti, odnosno možemo reći da inače zdrava osoba s Hct ispod 30% ne tolerira teži fizički rad. Osobe s blagom anemijom često nemaju simptoma. Mogu se žaliti na umor, dispneju i palpitacije, posebice nakon napora. Bolesnici s teškim oblicima anemije često imaju simptome i u mirovanju i teško podnose značajnija tjelesna naprezanja. Kad koncentracija hemoglobina padne ispod 75 g/L (7,5 g/dL), srčani minutni volumen u mirovanju značajno raste zbog povećanja srčane frekvencije i udarnog volumena. Bolesnik je najčešće svjestan ovog hiperdinamičnog stanja i žali se na palpitacije i ubrzano bilo. U slučaju smanjene rezerve miokarda mogu se pojaviti simptomi zatajivanja srca. Pri teškim slučajevima anemije

simptomi se proširuju i na ostale organe. Bolesnici se često žale na vrtoglavicu i glavobolju, a nerijetko i na sinkope, zujanje u ušima i vrtoglavicu. Mnogi su razdražljivi, pate od nesanice i gubitka koncentracije. S obzirom na smanjeni dotok krvi u kožu, bolesnici su često preosjetljivi na hladnoću. Pojava gastrointestinalnih simptoma tipa anoreksije, indigestije, pa čak mučnine ili neredovitih stolica može se pripisati preusmjeravanju krvi iz splanhničnog u druge bazene. U žena se obično javljaju menstrualni poremećaji, bilo amenoreja ili pojačano krvarenje. Muškarci se mogu žaliti na poremećaj erektilne disfunkcije ili gubitak libida. Bljedilo kože je jedan od najčešćih fizikalnih nalaza pri anemiji. Međutim, ovaj je znak ograničene upotrebljivosti zbog ostalih čimbenika koji utječu na boju kože. Debljina i građa kože jako se mijenjaju ovisno o pojedincu. Osim toga, i dotok krvi u kožu podliježe jakim promjenama. Koncentracija melanina u epidermisu još je jedan važan čimbenik pri određivanju boje kože. Osobe izrazito svijetle puti mogu izgledati blijede premda nisu anemične. S druge strane, u jako pigmentiranih pojedinaca teško je uočiti bljedilo. Stečeni poremećaji melaninske pigmentacije (npr. Addisonova bolest, hemokromatoza) ili žutica također mogu interferirati prigodom otkrivanja bljedila. Unatoč tomu, čak se i u osoba crne rase može postaviti sumnja na anemiju na temelju boje dlanova ili nekutanih tkiva poput sluznice usne šupljine, podloga noktiju i konjunktiva vjeđa. Boja u naborima dlanova također je koristan putokaz. Kad su ti nabori blijedi kao i okolna koža, bolesniku je hemoglobin sigurno niži od 70 g/L. U bolesnika s anemijom bljedilo nastaje zbog dva razloga. Postoji, naravno, smanjenje koncentracije hemoglobina u krvi koja opskrbljuje kožu i sluznice. Krv se također usmjerava dalje od kože i ostalih perifernih tkiva, osiguravajući tako pojačan dotok krvi u vitalne organe. Ova redistribucija krvotoka važan je način kompenzacije anemije. Od ostalih fizikalnih nalaza koje uzrokuje anemija može se spomenuti i tahikardija, širok pulsni tlak i hiperdinamični prekordij. Često je prisutan i sistolički e젝cijski šum nad prekordijem, posebno nad pulmonalnim područjem. Osim toga, iznad vratnih žila može se otkriti venski šum. Čim se anemija ukloni, nestanu i ovi srčani nalazi. Hemolitičnu anemiju često prate ikterus i splenomegalija te povremena pojava površinskih kožnih ulceracija nad gležnjevima (21).

Pri obradi anemičnog bolesnika obiteljski liječnik se mora voditi racionalnim korištenjem dijagnostičkih procedura kao i racionalnim upućivanjem drugim kolegama specijalistima/konzultantima. U procesu obrade bolesnika s anemijom neophodno je uzeti iscrpnu anamnezu i napraviti temeljiti fizikalni pregled bolesnika. U pojedinih bolesnika vrijednosti laboratorijskih parametara ne odražavaju u potpunosti promjene mase eritrocita. Npr. u slučaju krvarenja, teših opekлина, pojačane diureze ili drugih oblika teške dehidracije

dolazi do akutnog smanjenja volumena plazme i lažno povišene razine hemoglobina i hematokrita. S druge strane, krvne vrijednosti mogu biti i lažno niske u osoba s povećanim volumenom plazme, kakav nalazimo pri trudnoći ili kongestivnom zatajenju srca. Obrada anemičnog bolesnika mora se zasnivati na dobrom razumijevanju patofizioloških načela. Osim toga, uvijek se mora ispitati mogućnost gubitka krvi kao jedinog uzroka ili jednog od čimbenika koji doprinose anemiji (22).

Inicijalne laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku i eritrocitne indekse. Prisustvo leukopenije i trombocitopenije uz anemiju, a bez povećanja retikulocita, obično ukazuje na aplastičnu anemiju, mijelodisplaziju ili infiltraciju koštane srži. Različiti poremećaji koji utječu na stanice crvene krvne loze mogu mijenjati ne samo broj eritrocita ili koncentraciju hemoglobina, nego i oblik i veličinu crvenih krvnih stanica. Procjenu tih osobina omogućuju tzv. eritrocitni indeksi: Htc - hematokrit je omjer volumena krvnih stanica i krvi. Automatski mjerači izračunavaju hematokrit iz broja eritrocita i srednjeg staničnog volumena. MCV - srednji stanični volumen (Median Cell Volume) prosječni je volumen eritrocita. Ovaj indeks je najvažniji za podjelu anemija. MCH - srednji stanični hemoglobin (Median Cell Hemoglobin) je količina hemoglobina koja se nalazi u prosječnom eritrocitu. MCHC - srednja stanična koncentracija hemoglobina (Median Cell Hemoglobin Concentration) je koncentracija hemoglobina u prosječnom eritrocitu. Izračunava se tako da se MCH podijeli s MCV, odnosno koncentracija hemoglobina s hematokritom. RDW - širina raspona volumena crvenih krvnih stanica (Red Cell Volume Distribution Width) podatak je koji daju suvremeni automatski brojači. Mjera je anizocitoze i povećan je ako u krvi postoji nekoliko populacija eritrocita različitih volumena. Izračunavanje broja retikulocita najkorisniji je laboratorijski test za razlučivanje anemija nastalih zbog smanjene proizvodnje eritrocita od onih izazvanih hemolizom. Retikulocitoza je odraz otpuštanja povećanog broja mladih stanica iz koštane srži. Kod deficita željeza ili kod poremećaja sinteze hemoglobina, dolazi do stvaranja malih eritrocita, čiji je MCV < 80 fL. Kod deficita vitamina B12 ili folata ili pod utjecajem nekih lijekova, stvaraju se veći eritrociti, MCV > 98 fL. Kod hipoproliferativnih stanja srži, eritrociti su normalne morfologije, ali je njihova produkcija smanjena. Feritin je najosjetljiviji test za procjenu rezervi željeza (smanjuje se prije MCV-a i serumskog željeza). Iako je koristan za diferenciranje sideropenične anemije od drugih oblika mikrocitne anemije, važno je znati da može biti povišen tijekom akutne bolesti, kronične upalne bolesti, kod nekih karcinoma i bolesti jetre. Normalne vrijednosti feritina za muškarce su od 30-300 µg, a za žene 10-200 µg. Ukoliko je MCV < 98 fL, uz feritin određuje se nivo serumskog željeza i TIBC (kapacitet ukupnog vezivanja željeza). Feritin < 45 mcg/L, uz sniženje nivoa serumskog

željeza i povećanje TIBC ukazuju na sideropeničnu anemiju. Ukoliko je feritin > 100 mcg/L, uz povećanje serumskog željeza i sniženje TIBC, dijagnoza sideropenične anemije se može isključiti. Periferni razmaz krvi je koristan, ali ne i neophodan test za dijagnozu sideropenične anemije (eritrociti pokazuju različit stupanj hipohromije i mikrocitoze). Postojanje hipersegmentiranih neutrofila ima veći značaj nego MCV za otkrivanje anemije izazvane nedostatkom vitamina B12 pošto makrocitoza može biti maskirana talasemijom ili pratećim nedostatkom željeza. U anemiji uzrokovanoj nedostatkom B12 umjereno su povišeni LDH i indirektni bilirubin, a MCV je > 98 fL. MCV može biti normalan u slučajevima kada je perniciozna anemija udružena sa talasemijama (23).

Tablica 1: diferencijalna dijagnoza najčešćih anemija na temelju lab. nalaza (24)

Laboratorijski parametar	Anemija uzrokovana nedostatkom vitamina B12	Sideropenijska anemija	Anemija kronične upalne bolesti
MCV	povišen	snižen	normalan ili snižen
Fe	povišeno	sniženo	sniženo
TIBC	sniženo	povišen	sniženo
Feritin	sniženo	sniženo	normalan ili povišen
Retikulociti	sniženi	normalni ili povišeni	sniženi

8. ZAKLJUČAK

Najtočnija definicija anemije jest smanjenje ukupne količine hemoglobina u krvi. Budući da je mjerenje ukupne količine ili mase hemoglobina složeno, u praksi se anemijom smatra smanjenje koncentracije hemoglobina u krvi. Anemije se prema mehanizmu nastanka dijele na anemije uslijed krvarenja, smanjenog stvaranja ili povećane razgradnje eritrocita. Kronično krvarenje dovodi do sideropenične anemije. Anemije uslijed povećane razgradnje eritrocita zovu se još i hemolitičke. Razlikuju se od drugih vrsta po povećanom broju retikulocita, odnosno povećanom retikulocitnom indeksu. Prema veličini krvnih stanica odnosno MCV dijelimo anemije na mikrocitne, normocitne i makrocitne. Prema koncentraciji hemoglobina u eritrocitu (MCHC) dijelimo anemije na hipokromne, normokromne i hiperkromne. Simptomi u bolesnika s anemijom su posljedica smanjene opskrbe tkiva kisikom, hiperkinetske cirkulacije ili uzroka anemije. Tu spadaju umor, glavobolje, omaglice zaduha, angina u naporu, intermitentne klaudikacije, palpitacije. Znakovi u bolesnika s anemijom su blijeda koža, i osobito spojnica oka, tahikardija, sistolički ejekcijski šum, zatajenje srca, hladnije okrajine zbog centralizacije krvotoka, oslabljeni periferni puls, ortostatska hipotenzija. Pri pregledu bolesnika s anemijom najvažnije je procijeniti je li bolesnik akutno životno ugrožen i da li krvari. Znakovi ugroženosti bolesnika uključuju cirkulatornu nestabilnost i teške ishemijske simptome. Takve bolesnike treba prvo liječiti nadoknadom cirkulatornog volumena i eritrocita, a potom tražiti etiološku dijagnozu anemije. Bolesnika s anemijom koji nije akutno ugrožen i ne krvari treba prvo dijagnostički obraditi radi postavljanja etiološke dijagnoze i potom liječiti. Pri uzimanju anamneze treba obratiti pozornost na obiteljsku anamnezu koja je često pozitivna u bolestima uzrokovanim nasljednim poremećajima. Kronične neoplastične, upalne, bubrežne, endokrine i jetrene bolesti mogu dovesti do anemije. Probavne tegobe, crna stolica, obilne menstruacije, trudnoća, dojenje, krvarenja iz drugih organskih sustava, uporaba lijekova su čimbenici koji mogu ukazivati na etiologiju anemije. Epizode hemolize sa zimicama, tresavicama, prolaznom žuticom i tamnom mokraćom karakteristične su za neke oblike hemolitičkih anemija. Fizikalnim pregledom se mogu uočiti znakovi i procijeniti adaptiranost bolesnika na anemiju. Pri pregledu treba obratiti pozornost na ikterus, petehije po koži, izgled usne šupljine, povećanje limfnih čvorova, jetre ili slezene te znakove kronične jetrene, bubrežne ili upalne bolesti. Treba napraviti i digitorektalni pregled. Transfuzijsko liječenje podrazumijeva transfuziju koncentrata eritrocita. Bolesnik s koncentracijom hemoglobina ispod 70 do 80 g/L treba transfuziju ako ima tegobe. Ako je koncentracija između 80 i 100 g/L, transfuziju treba dati bolesnicima koji imaju izrazite

simptome anemije ili koji boluju od drugih bolesti što otežavaju oksigenaciju tkiva ili povećavaju potrebe za kisikom, kao što su ateroskleroza, plućne bolesti ili sepsa. Bolesnicima s koncentracijom hemoglobina iznad 100 g/L u pravilu ne treba transfuzija. Zaključno možemo reći da su anemije najčešće hematološke bolesti u ordinaciji liječnika medicine, udio kojih je otprilike 1% u ukupnom broju utvrđenih bolesti i stanja u djelatnosti obiteljske medicine. Potrebno je imati na umu da anemija najčešće nije osnovna bolest već simptom neke druge bolesti.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Venija Cerovečki Nekić na ljubaznoj pomoći, strpljenju i razumijevanju pri izradi ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji.

10. POPIS LITERATURE

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008
2. Benesch, R.; Benesch, R.E. (1967). "The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.". *Biochem Biophys Res Commun* 26 (2): 162–7.
3. Prchal JT: Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. U: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors: *Williams hematology*, ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill
4. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L (March 1957). "Role of the kidney in erythropoiesis". *Nature* 179 (4560): 633–4.
5. Handelman GJ, Levin NW: Red cell survival: relevance and mechanism involved, *J Renal Nutr* 20(5S):S84–S88, 2010.
6. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF: Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload, *J Clin Pathol* 64(4):287–296, 2011.
7. Killip S, Bennett JM, Chambers MD: Iron deficiency anemia, *Am Fam Physician* 75(5):671–678, 2007.
8. Edison ES, Bajel A, Chandy M: Iron homeostasis: new players, newer insights, *Eur J Haematol* 81(6):411–424, 2008.
9. Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults, *Am J Med* 121(11):943–948, 2008.
10. Bentley DP. Anaemia and chronic disease. *Clin Haematol* 1982;11:465-479.
11. Cartwright GE. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1966;3: 351-375.
12. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983;20:61-80.
13. Means RT. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995;13:32-37.
14. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-375.
15. Antony AC: Vegetarianism and vitamin-B12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr* 78:3, 2003
16. Hoffbrand A. poglavlje 105. Megaloblastic Anemias. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. New York: McGraw-Hill; 2012.
17. Annibale B, Lahner E, Fave GD: Diagnosis and management of pernicious anemia, *Curr Gastroenterol Rep* 13(6):518–524, 2011.
18. Antony AC: Megaloblastic anemias. In Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, editors: *Hematology: Basic principles and practice*, ed 4, Philadelphia, 2005, Elsevier Churchill Livingstone, str. 519.
19. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008

20. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell
21. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical,diagnostic and biological issues. Blood Rev 2001; 15:9-18
22. Katić M, Švab I. Obiteljska medicina. Zagreb: ALFA; 2013.
23. Tefferi A: Anemia in adults: A contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003; 78:1274-1280.
24. Beris P, Tobler A. Differential diagnosis of anemia. Schweiz Rundsch Med Prax 1997; 86: 1684-1686

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Nenad Brnica

Adresa: Starogradska ulica 144, 48 000 Koprivnica

Kontakt: E-mail: nbrnica@gmail.com; mobitel: 099 3041 776

Datum i mjesto rođenja: 25.03.1990., Koprivnica

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer doktor medicine

2009. - 2015.

Gimnazija „Fran Galović“, opća gimnazija, Koprivnica

2005. – 2009.

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Znanje svjetskih jezika: engleski (govori i piše)

Poznavanje rada na računalu: Word, Excel, Power Point, Internet