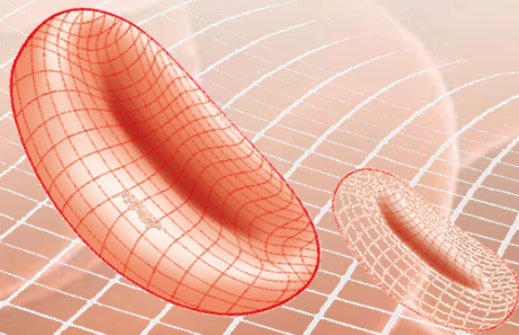


# Hiposideremijska anemija

**Doc. Dr Olivera Marković**

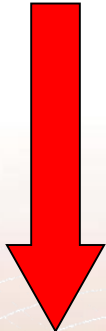
**KBC "Bežanijska kosa"**



# ANEMIJA

**Anemija** podrazumeva smanjenje hemoglobina i broja eritrocita ispod donje granice referentne vrednosti za određenu dob i pol.

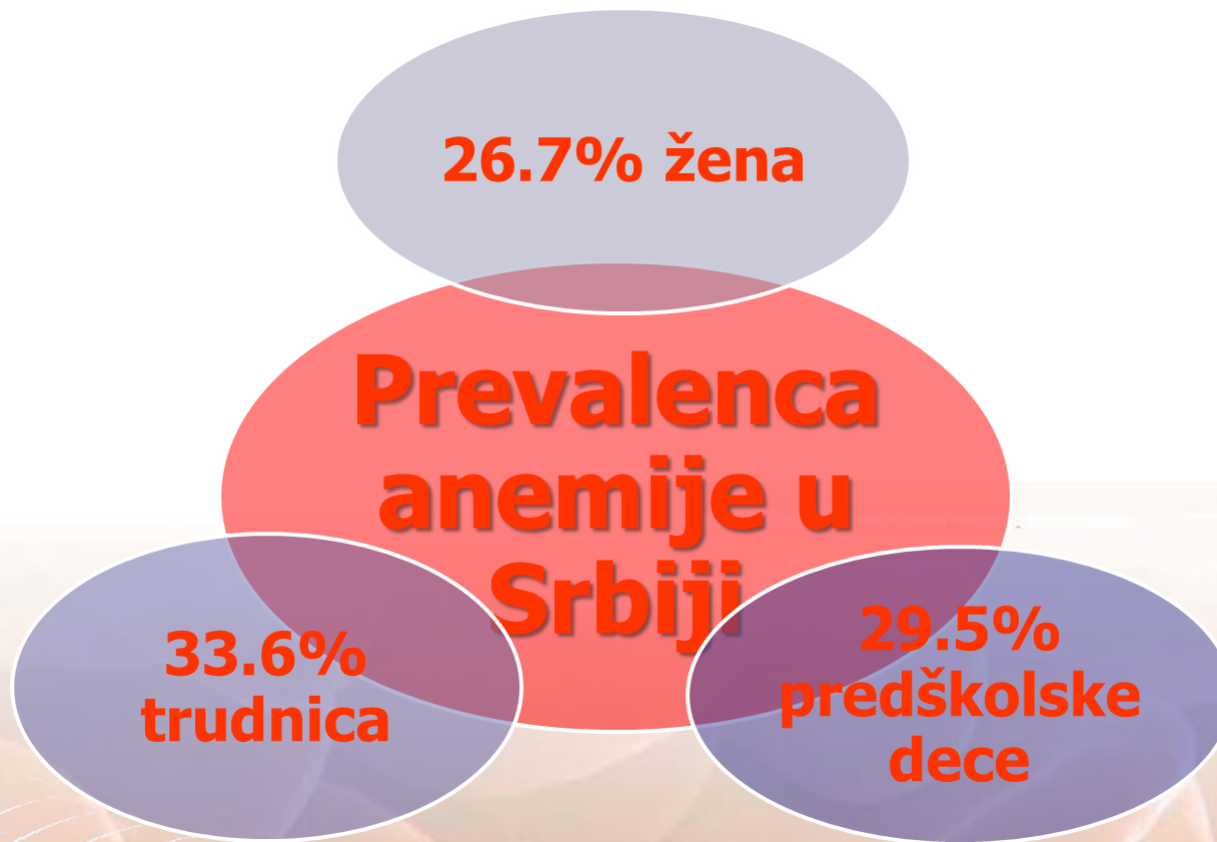
Kao termin koji se uobičajeno koristi u kliničkoj praksi odnosi se na:

- 
- **sniženu koncentraciju hemoglobina**
  - **smanjen broj eritrocita**
  - **snižen hematokrit**



**Hiposideremijska anemija (anemija usled deficita gvožđa)** nastaje kada se rezerve gvožđa u organizmu smanje u toj meri da onemogućavaju eritropoezu.

# Učestalost hiposideremijske anemije



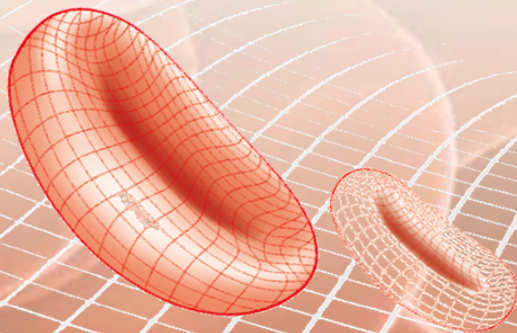
Velika učestalost je veliki socijalni problem (smanjena radna sposobnost, odsustvovanje sa posla, smanjena sposobnost učenja).

# Pristup dijagnozi anemije

---

**I korak** - Utvrđivanje prisustva anemije i poređenje sa vrednostima kod zdravih osoba

**II korak** – ispitivanje etiologije anemije





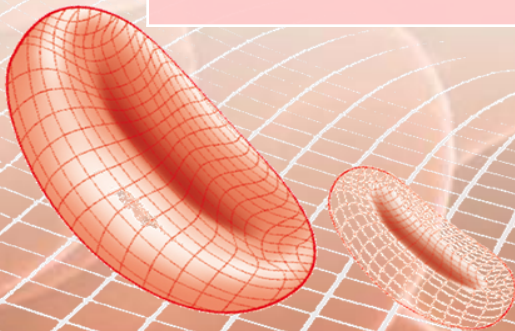
# Normalne vrednosti Hgb, ER i Ht

---

Srednje normalne vrednosti Hgb, eritrocita i Ht zavise od:

- godina starosti
- pola

|                        | Muškarci  | Žene        | Deca 1-2 godine |
|------------------------|-----------|-------------|-----------------|
| Hb (g/L)               | 132-160   | 117-140     | 110-140         |
| Er ( $\times 10^9/L$ ) | 4.3 -5.7  | 3,8-5       | 3.8-5.4         |
| Ht                     | 0,41-0.53 | 0,356 -0,47 | 0.35-0.44       |



# *Eritrocitni indeksi*

- **MCV** (**M**ean **C**orpuscular **V**olume - prosečna veličina eritrocita) – normalne vrednosti 83-97fL
- **MCH** (**M**ean **C**orpuscular **H**emoglobin - srednji korpuskularni hemoglobin) – prosečna količina hemoglobina u eritrocitima – normalna vrednost 27-31 pikograma (pg)/ po ćeliji u odraslih
- **MCHC** (**M**ean **C**orpuscular **H**emoglobin **C**oncentration - srednja koncentracija korpuskularnog hemoglobina) – prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (normalna vrednost 320-360 g/L u odraslih)
- **RDV** (**R**ed **C**ell **D**istribution **W**idth) mera varijabilnosti volumena eritrocita - normalne vrednosti 11.5-15%

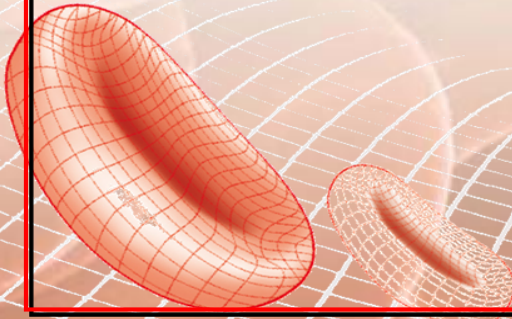


# Manifestacije anemije

---

**Simptomi kod bolesnika sa anemijom zavise od pet činilaca:**

1. Težine anemije
2. Brzine njenog nastanka
3. Opšteg stanja bolesnika
4. Osnovnog oboljenja koje je uzrok anemije
5. Stanja kardiovaskularnog i respiratornog sistema i njegove sposobnosti da kompenzuje anemiju



# SIMPTOMI ANEMIJE

## CNS

Patološki zamor  
Vrtoglavica, slabost  
Depresija  
Poremećaj kognitivnih funkcija

## Gastro-intestinalni trakt

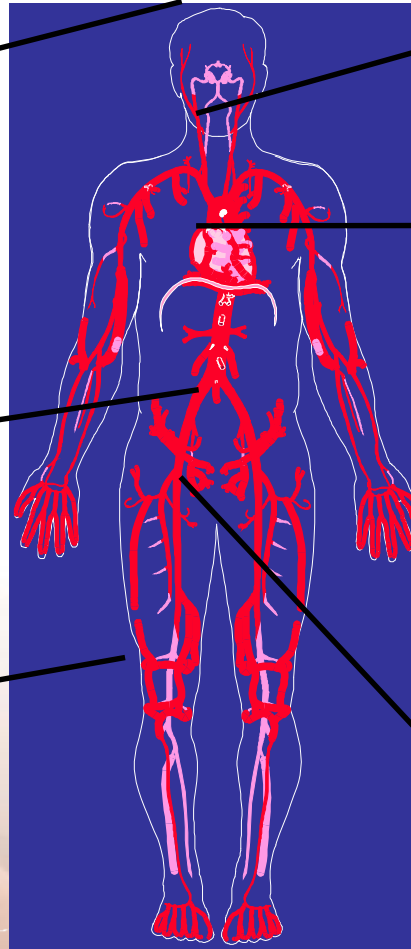
Anoreksija  
Muka

## Vaskularni sistem

- Snižena temperatura kože
- Bledilo kože, mukoznih membrana i konjunktiva

## Lokomotorni sistem

- Grčevi u nogama



## Imunološki sistem

Poremećaj funkcije T limfocita i makrofaga

## Kardiorespiratorni sistem

Dispneja u naporu  
Tahikardija, palpitacije  
Uvećanje i hipertrofija srčanog mišića  
Pojačan pulsni pritisak, mezosistolni ejekiconi šum  
Rizik od pogoršanja srčane insuficijencije

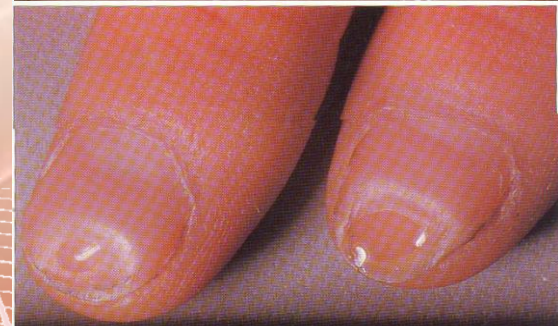
## Genitalni trakt

- Problemi sa menstruacijom
- Gubitak libida



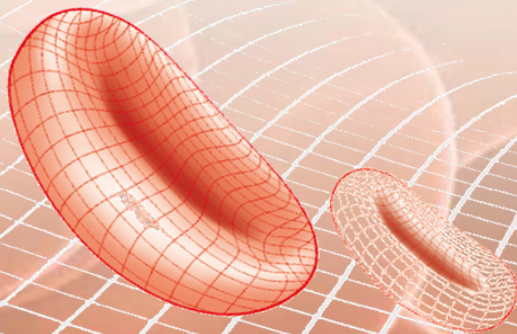
# ZNACI

- BLEDILO KOŽE I SLUZNICA
- GLOSITIS
- ANGULARNI STOMATITIS (fisure u uglovima usana)
- DISFAGIJA (Plummer-Vinson syndrome)
- ATROFIČNI GASTRITIS
- KAŠIKASTO OBLIKOVANI NOKTI, KOILONIHIJA
- Tahikardija
- OPADANJE KOSE
- PICA (apetit za neprehrambene supstance-led, glina)
- SPLENOMEGALIJA (10%)



# *Hiposideremijska anemija u trudnoći*

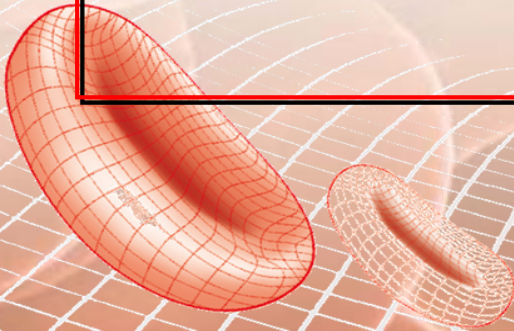
- Uzroci: povećane potrebe, neadekvatan unos gvožđa
- Rizik od anemije je veći u slučaju blizanačke trudnoće
- Deficit gvožđa kod majke povećava rizik od prevremenog porođaja i male telesne težine na rođenju



# Patofiziološka klasifikacija anemija

**Anemija može nastati kao posledica:**

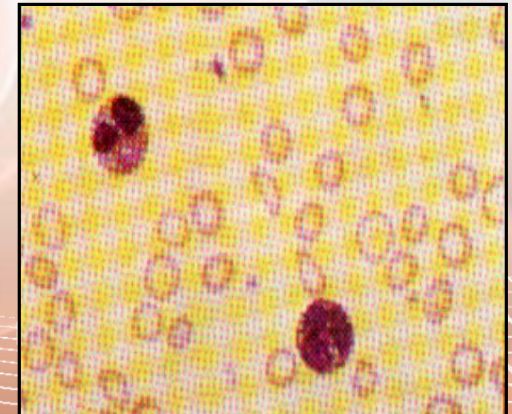
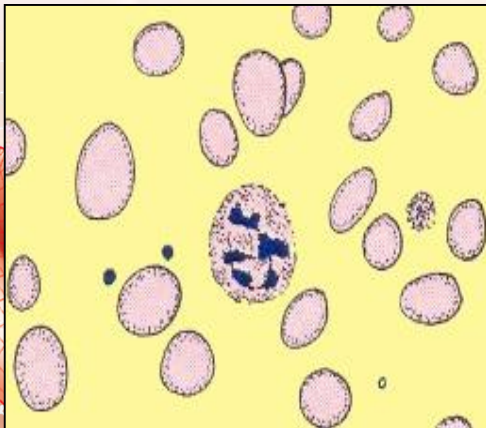
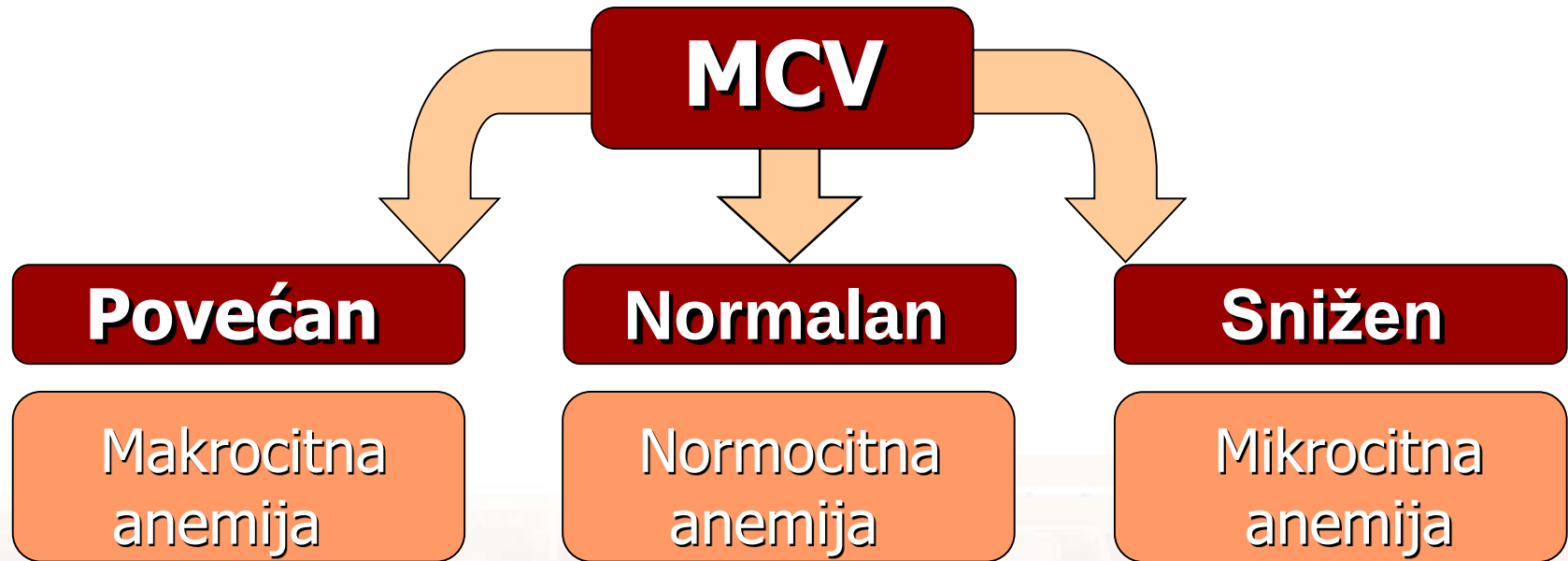
1. Poremećene produkcije eritrocita
2. Povećane destrukcije eritrocita
3. Gubitka krvi





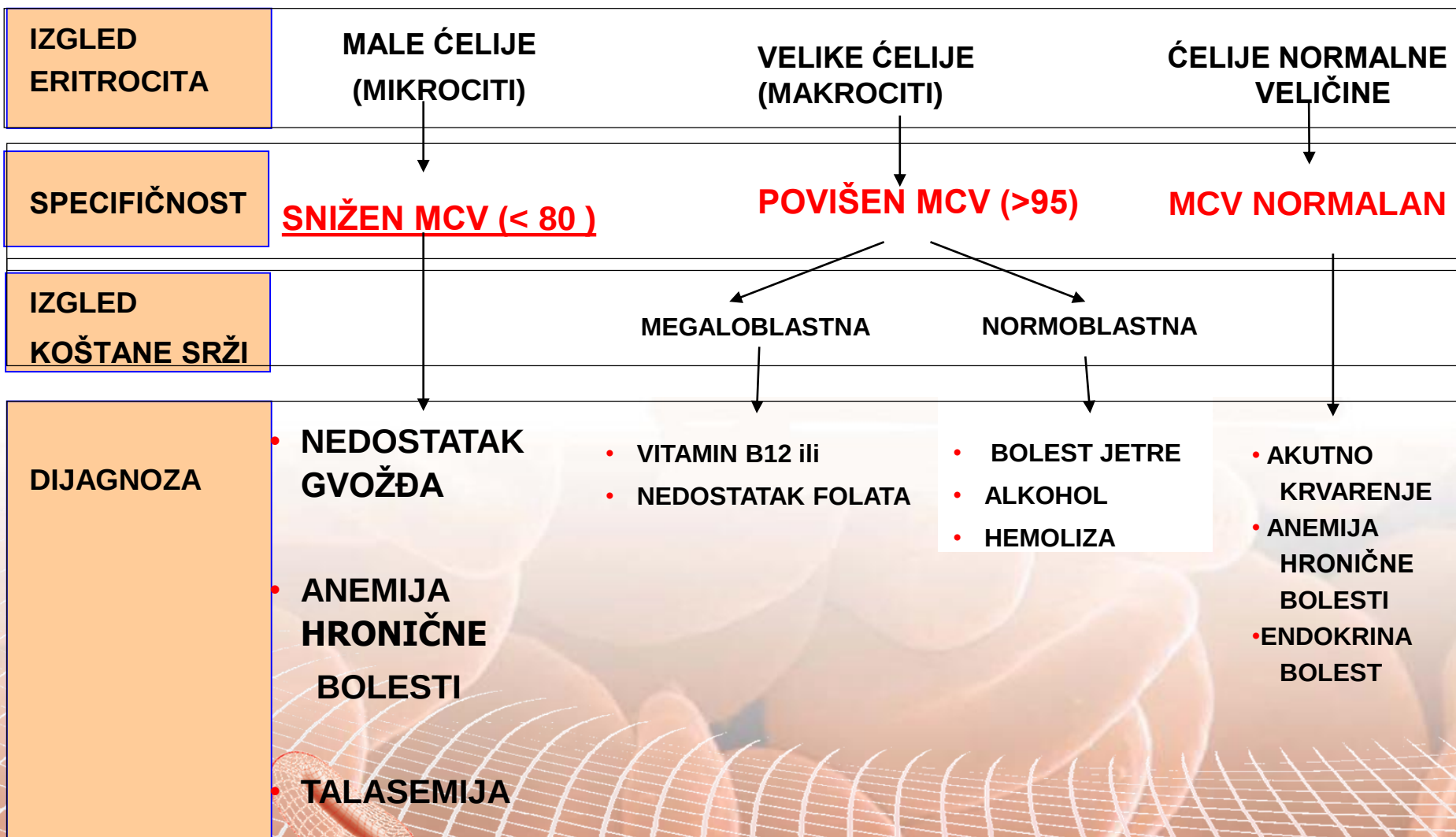
# Morfološka klasifikacija anemija

se zasniva na vrednosima srednjeg volumena eritrocita (MCV-a)





# Klasifikacija anemija



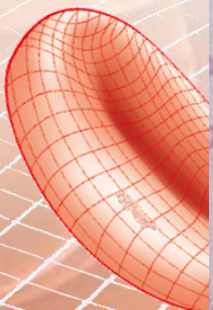
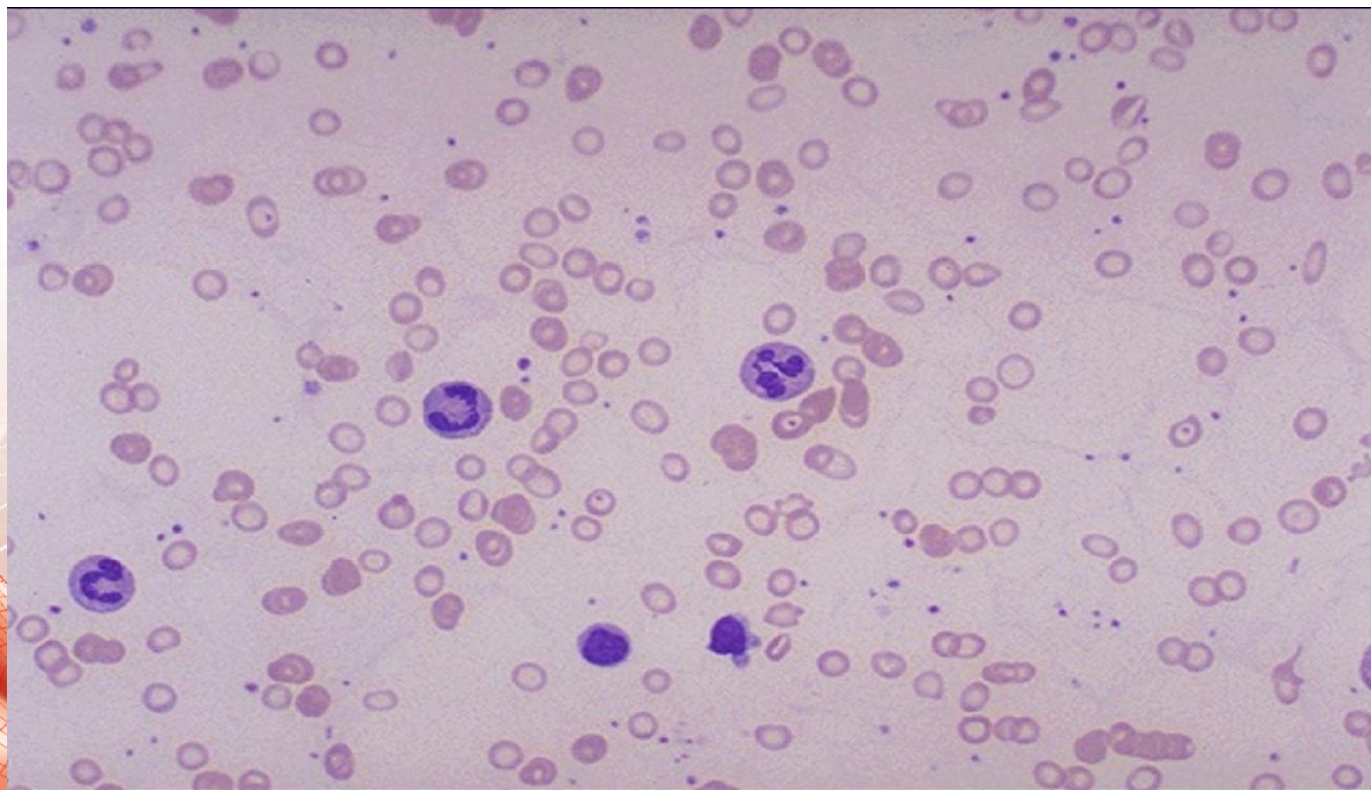
# Razmaz periferne krvi

Na osnovu razmaza periferne krvi određuje se veličina i oblik eritrocita:

**Anizocitoza** – eritrociti različite veličine

**Hipohromni eritrociti** - bledi eritrociti sa malom količinom hemoglobina

**Pencil shape eritrociti** - eritrociti oblika olovke kod hroničnog deficita gvoždja



# PARAMETRI METABOLIZMA GVOŽĐA

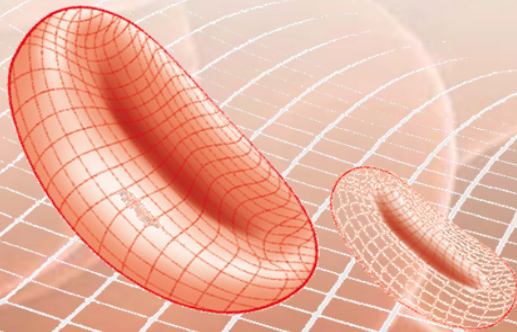
- **Serumsko gvožđe** je koncentracija gvožđa koja se nalazi u krvi.
- Normalne vrednosti (Muškarci: 11-32 $\mu$ mol/L, žene: 8-30 $\mu$ mol/L)
- **Transferin** – glavni transportni protein gvožđa, veže oko 1% gvožđa u organizmu
- Normalna vrednosti (Muškarci 49 - 72 mmol/l, žene 49–75 mmol/l)
- **Feritin** – glavni protein za skladištenje gvožđa u ćelijama (hepatociti i RES) i **glavni pokazatelj rezervi gvožđa u organizmu u odsustvu infekcije\***.
- Normalne vrednosti (Muškarci 20–250 mg/l, žene 10–120 mg/l)

\* **Feritin je reaktant akutne faze zapaljenja** (povećava se kada su rezerve gvoža povišene, ali i u infekciji, inflamaciji i sl.)

# Saturacija transferina

$$\text{Saturacija transferina (\%)} = \frac{\text{Serumsko gvožđe (mmol/l)} \times 100}{\text{TIBC (mmol/l)}}$$

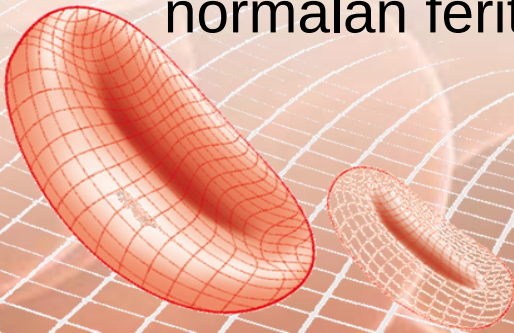
Referentni interval: 15–45 %.





# Anemija hronične bolesti

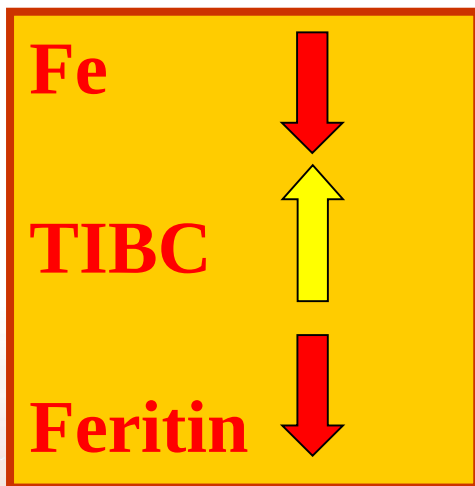
- Anemija hronične bolesti se javlja kod bolesnika sa infekcijama, inflamatornim i malignim oboljenjima.
- Nastaje kao posledica lučenja inflamatornih citokina (TNF i interleukin-6) koji inhibiraju eritropoezu i sprečavaju mobilizaciju gvožđa iz makrofaga.
- Bolesnici sa anemijom hronične bolesti imaju snižene ili normalne vrednosti serumskog gvoždja, snižen TIBC i normalan feritin



# DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

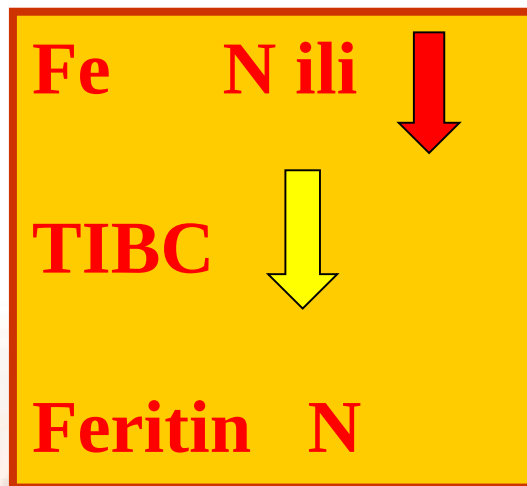
## Sideropenijska a<sup>n</sup>emija

Mikrocitna  
(normocitna retko)



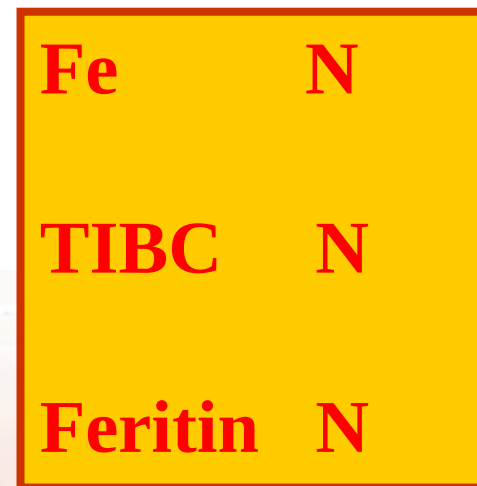
## Anemija hronične bolesti

Mikrocitna ili  
normocitna anemija



## Talasemija

Mikrocitna anemija



**Talasemija** je nasljedni krvni poremećaj, koji se karakteriše mikrocitnom anemijom (snižnim Hb i MCV-om) uz prisustvo normalnih vrednosti parametara gvožđa.

N - normalan

# Sideropenijska anemija

## LATENTNA SIDEROPENIJA

NORMALNO  
STANJE

SMANJENE  
REZERVE  
GVOŽĐA-

DEFICIT  
GVOŽĐA

HIPOSIDERMIJSKA  
ANEMIJA

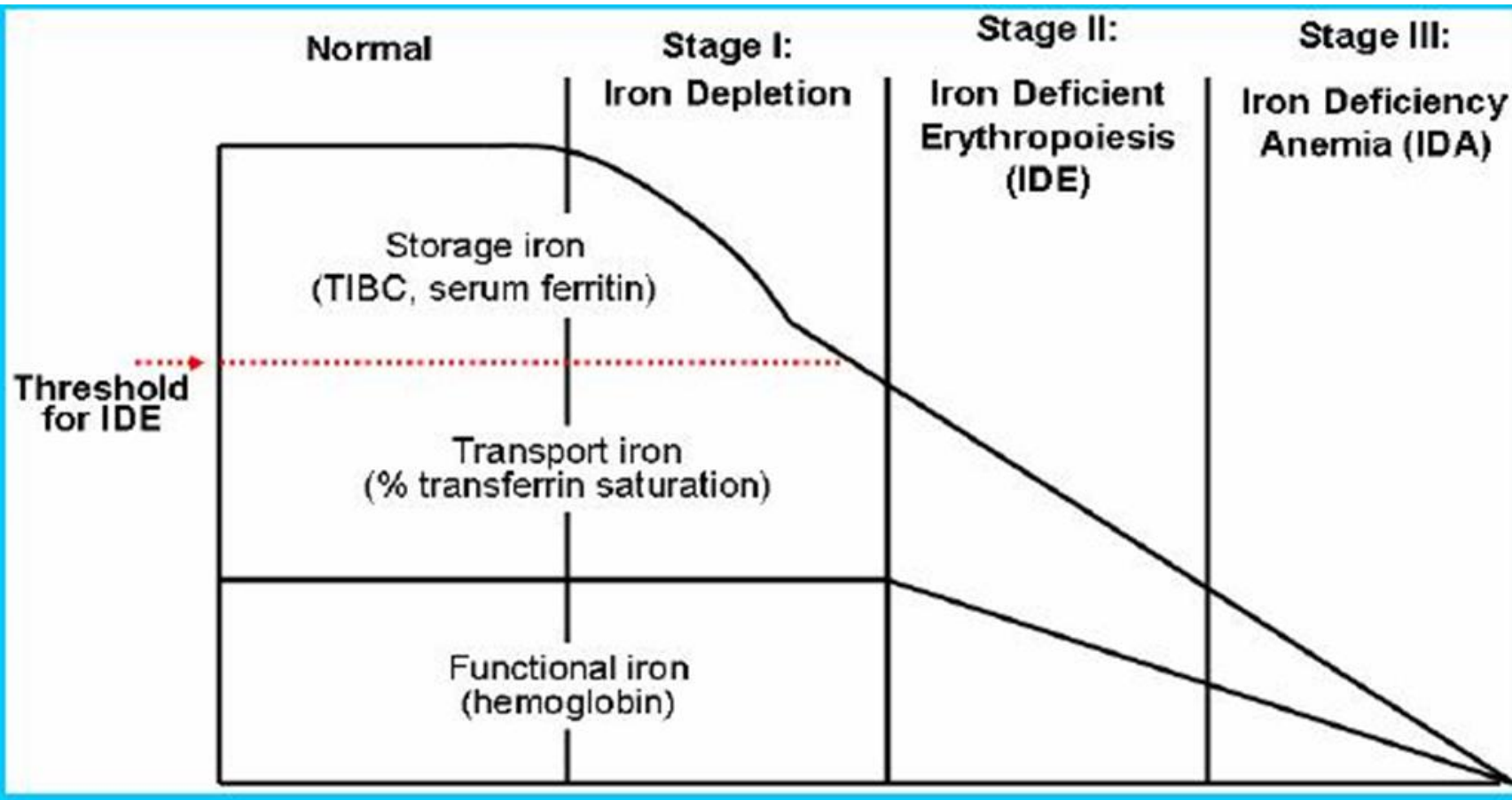
**FERITIN**

**SATURACIJA TRANSFERINA**

**MCV & Hb & Hct**

Prva dva stadijuma su bez simptoma, Hb je normalan, dijagnoza deficita gvoždja se postavlja na osnovu abnormalnosti laboratorijskih testova za procenu statusa gvoždja.

Prvi parametar koji se smanjuje je **FERITIN**, a potom **TIBC**



Hemoglobin  
Feritin  
Fe  
TIBC

Normalan  
Snižen  
**Normalno**  
Normalan/  
blago snižen

Normalan  
Snižen  
Sniženo  
Povišen

**Snižen**  
**Snižen**  
**Sniženo**  
Povišen

% saturacije  
Morfologija  
Eritrocita  
sTfR

Normalan  
Normocitna  
Normohromna  
Normalan

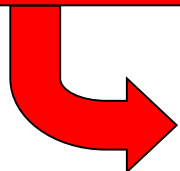
**Snižen**  
Normocitna  
Normohromna  
Povišen

Snižen  
Mikrocitna  
Hipohromna  
Visok



# ***Uzroci nedostatka gvožđa***

---



- Smanjen unos (vegeterijanci, ljudi u siromašnim zemljama gde se ishrana sastoji uglavnom od anmirinica biljnog porekla)
- Smanjena absorpcija (glutenska enetropatija, Chronova bolest)
- Povećani zahtevi (deca u doba intenzivnog rasta, trudnice)
- Gubitak krvi (GIT - hemoroidi, ulkusna bolest, divertikuloza creva, karcinom želuca i creva, potom urogenitalni trakt...)

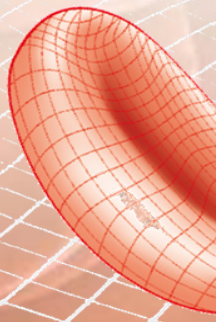
U gerijatrijskoj populaciji najčešći razlog anemije je **gubitak krvi**.

Potrebe za gvožđem zavise od doba i pola:

**Muškarci/Žene 0.5-1 mg/dan**

**Trudnice 1-2 mg/dnevno**

**Deca 0.5 mg/dnevno**



# Nedostatak gvožđa

---

**Rezultat negativnog bilansa  
UNOS:GUBITAK**

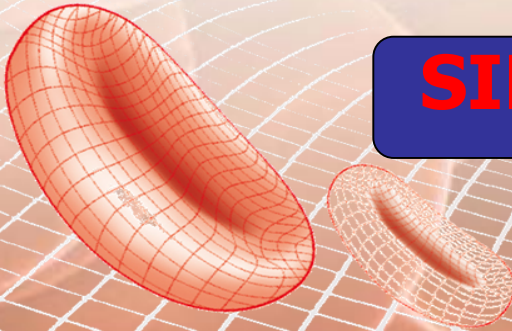
**Gubitak > 6 ml krvi (3 – 4 mg Fe)  
dnevno**

**NEGATIVNI BILANS**

Prelatentni  
nedostatak Fe

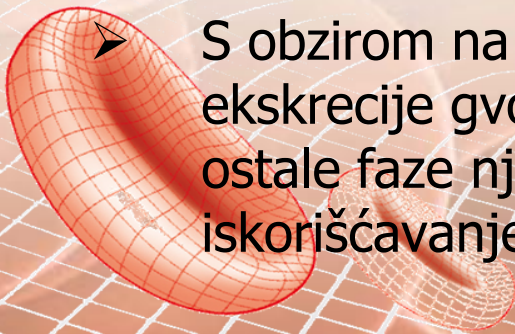
Latentni  
nedostatak Fe

**SIDEROPENIJSKA ANEMIJA**

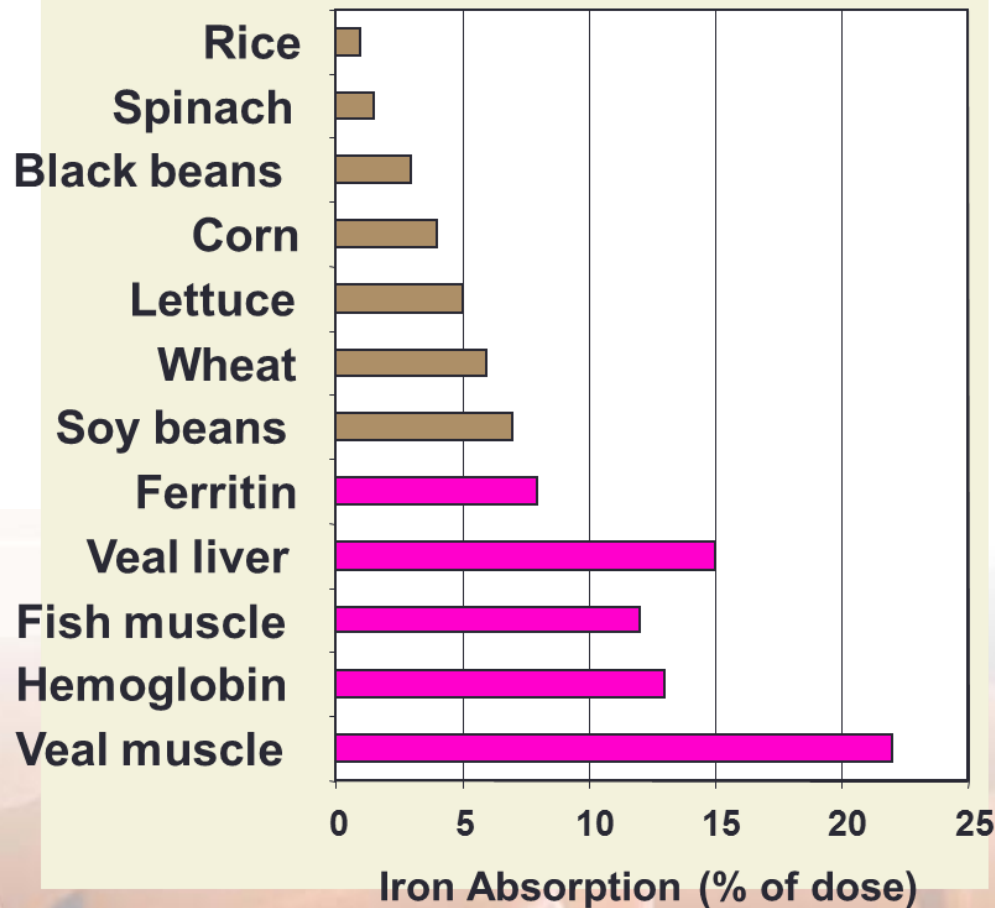


# ABSORPCIJA GVOŽĐA

- **U namirnicama životinjskog porekla** gvožđe je prisutno u formi organskog hem-gvožđa i njegova **bioraspoloživost je >25%** (veća nego dok se u biljnim namirnicama)
- **U namirnicama biljnog porekla gvožđe** je u obliku **neorganskog nehem gvožđa** i njegova je **niska (<5%)**.
- Gvožđe se absorbuje u jonskom stanju kao **FERO-jon i u obliku hema**.
- Samo 5-15% unetog gvožđa se resorbuje.
- S obzirom na to da ne postoji aktivni mehanizam regulacije ekskrecije gvožđa iz organizma, ćelije moraju da kontrolišu sve ostale faze njegovog metabolizma: resorpciju, deponovanje i iskorišćavanje.



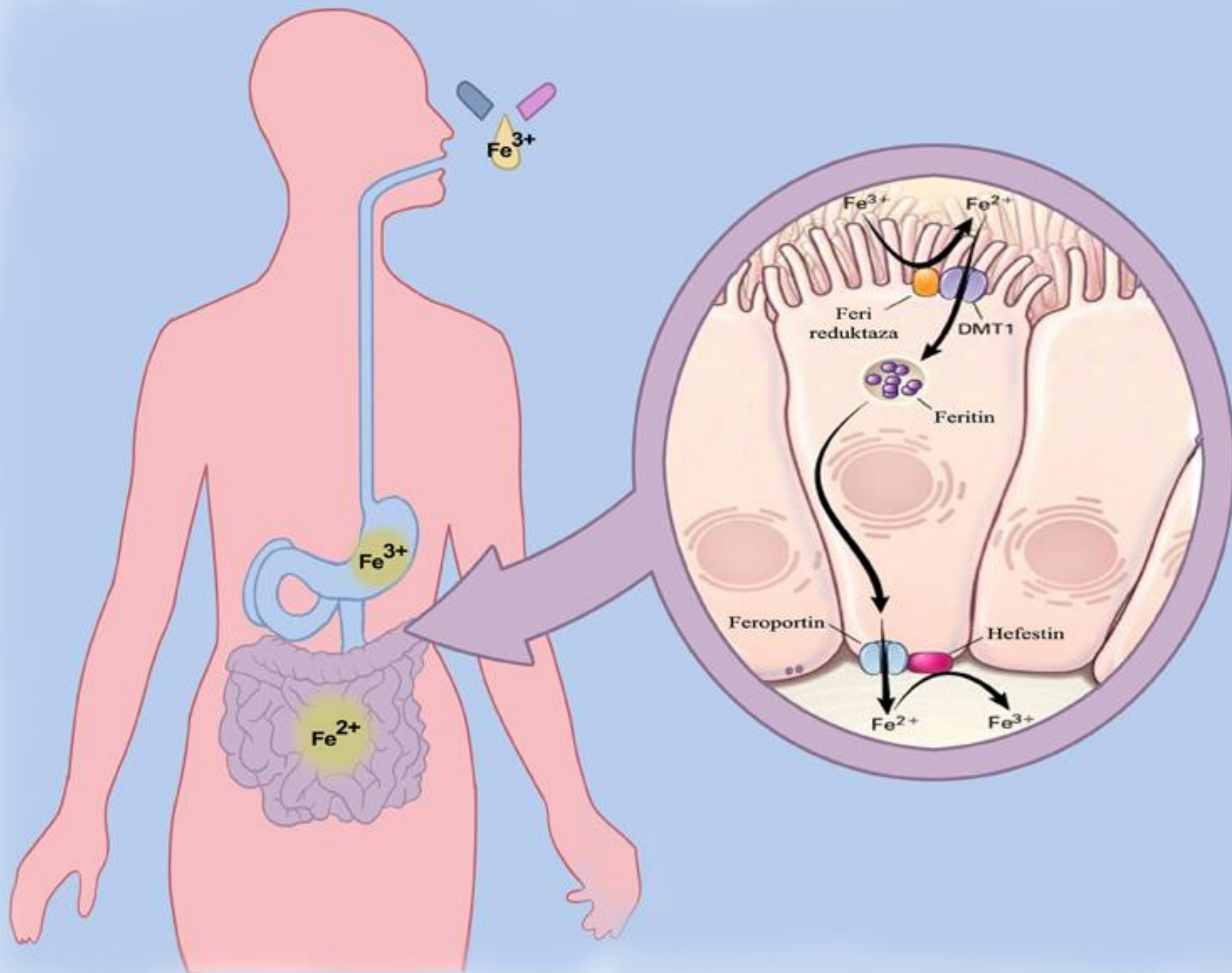
# Apsorbcija gvožđa iz hrane



Apsorpcija gvožđa dešava se **u duodenumu i u gornjem delu jejunuma.**

Potreba organizma za gvožđem reguliše njegovu apsorpciju u organizmu





# ABSORPCIJA GVOŽĐA

3 faze:

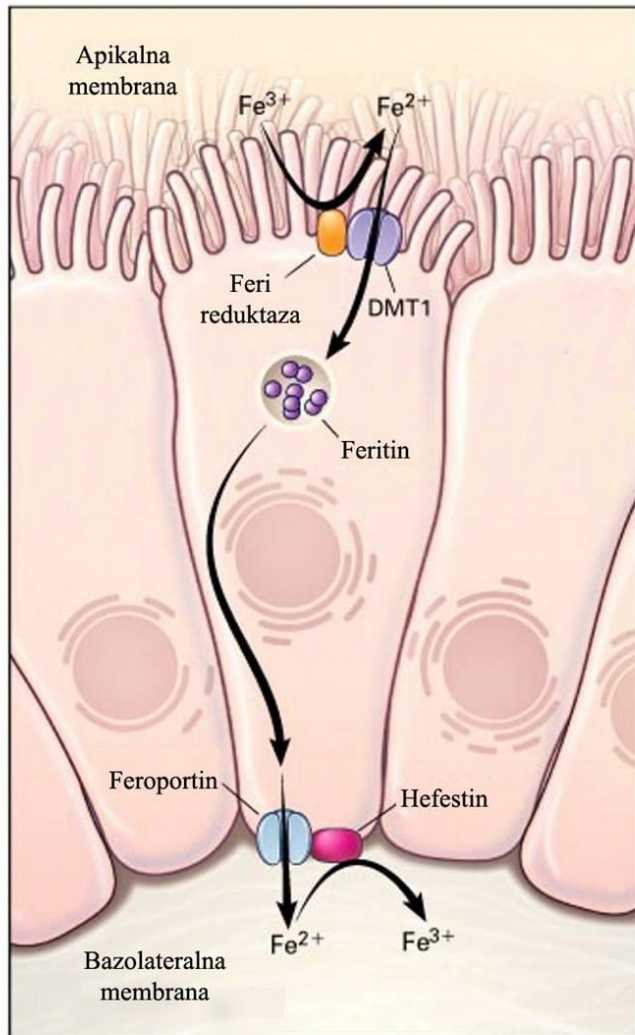
Transport kroz apikalnu membranu enterocita

Intracelularni transport

Transport kroz bazolateralnu membranu enterocita

**Postoje različiti mehanizmi transporta !!!**

# Transport kroz apikalnu membranu enterocita



➤ Trovalentno gvožđe u lumenu **duodenuma i jejunuma** se redukuje u fero formu pomoću ferireduktaze

➤ kao trovalentno se ne može apsorbovati (jedino pinocitozom sa hranom što predstavlja izuzetno mali procenat resorpcije)

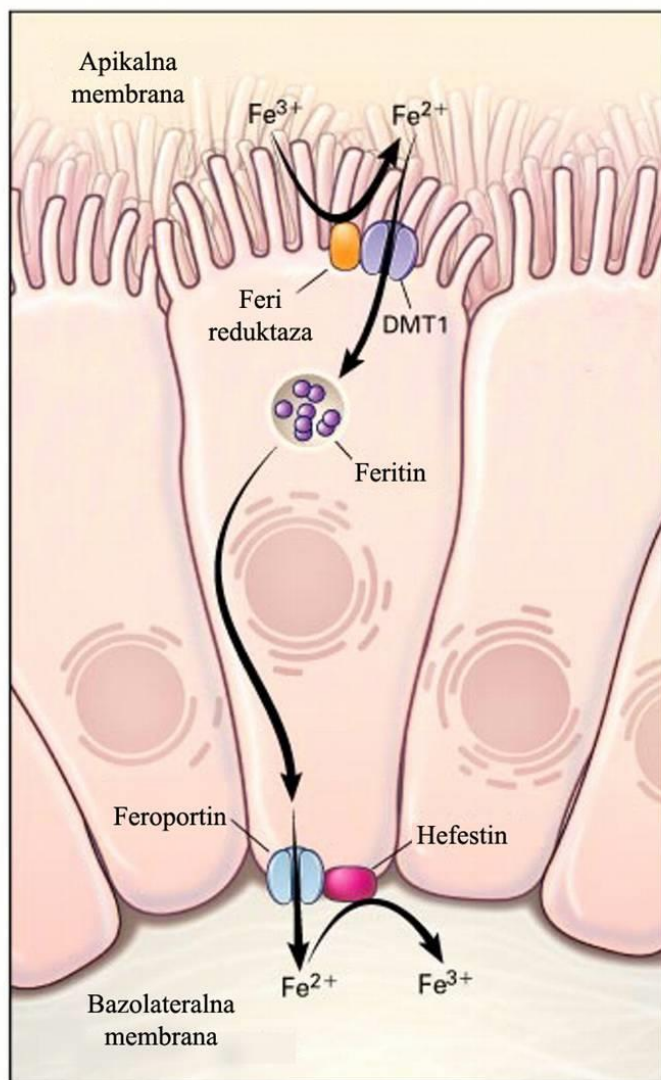
➤  $\text{Fe}^{2+}$  se transportuje zajedno sa protonom u enterocit pomoću ***dvovalentnog transportera metala DMT1***

➤ **Hemsko gvožđe** (meso) se oporbuje kroz luminalnu membranu enterocita **endocitozom** posredovanom sa dva proteina (HCP1, PCFT)

Gvožđe se oslobađa u enterocitima iz hema (pod dejstvom hemoksisgenaze)



# Intracelularni transport



- Kada uđe u enterocit gvožđe sledi dva glavna puta
- Kojim će krenuti, zavisi od stanja gvožđe u ćeliji i od unosa.

- **Zasićenost gvoždem** – gvožđe se vezuje za feritin i ne resorbuje se, enterocit odumire, gvožđe se gubi stalnom eksfolijacijom-vrlo važan mehanizam u homeostazi gvo.žđa

- **Deficit gvožđa** – gvožđe se usmerava u cirkulaciju preko bazolateralne membrane enterocita.

*Mehanizam " MUKOZNA INTELIGENCIJA "*

- Deficit gvožđa – povećana apsorpcija
- Višak gvožđa – Snižena apsorpcija

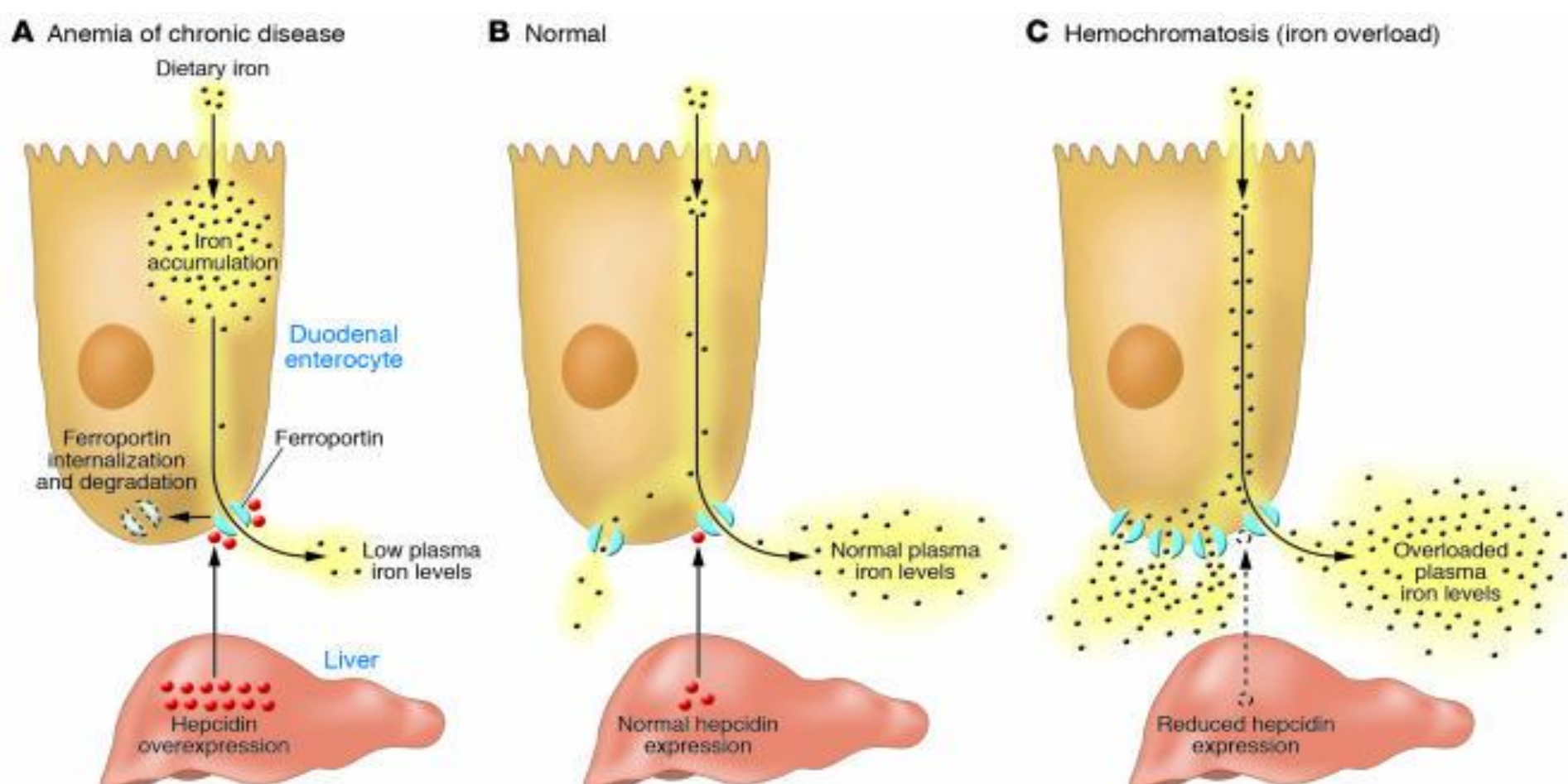


Glavi regulator metabolizma gvožđa je **HEPCIDIN**.

**U slučaju infekcije ili inflamacije:**

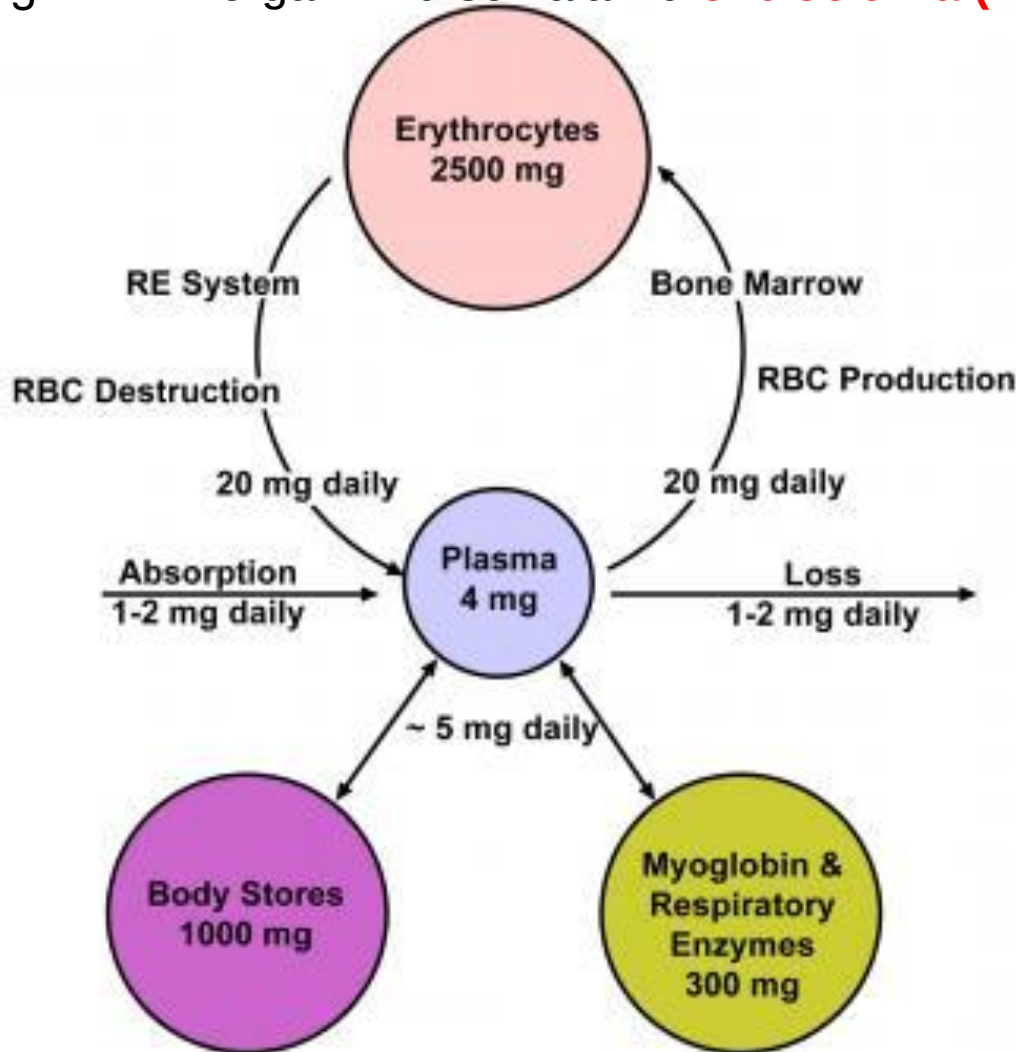
Sinteza hepcidina je i degradacija feroportina su

**Posledica:** nakupljanje gvožđa u makrofagima, nizak nivo serumskog gvožđa i smanjena eritropoeza



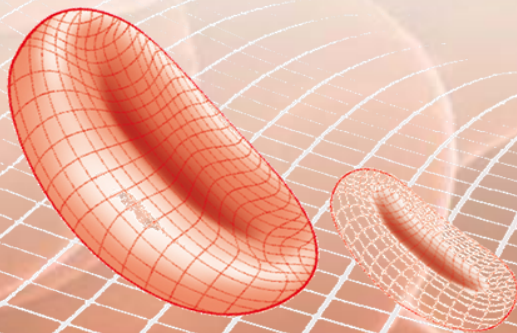
# Distribucija gvoždja u organizmu

Najveći deo gvožđa u organizmu se nalazi u **eritrocitima (2500mg)**



# Uticaj hrane na resorpciju gvožđa

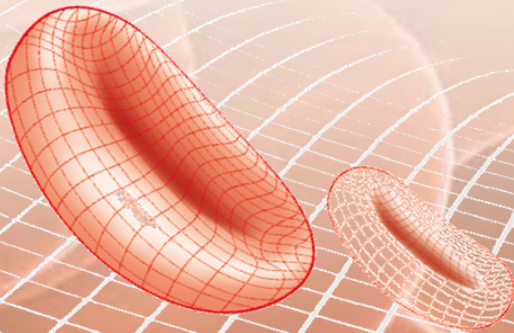
|                                             |                                                             |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Biorasloživost gvožđa                       | hemsko > $\text{Fe}^{2+}$ > $\text{Fe}^{3+}$                |
| Inhibitori resorpcije                       | Fitati, tanini, fitati, antacidi, zasićenost gvožđem        |
| Supstace koje stimuliraju resorpciju gvožđa | Askorbinska kiselina, citrat amino kiseline, deficit gvožđa |



# ***Dijagnostička obrada***

Osnovni testovi:

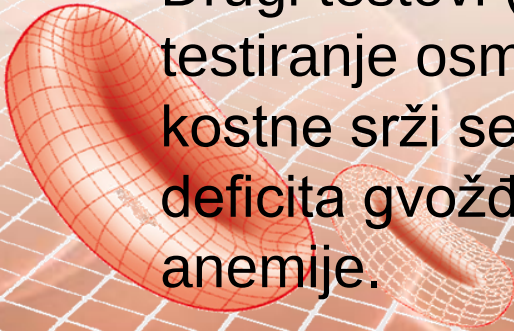
- **Kompletna krvna slika**
- **Razmaz periferne krvi**
- **Parametri metabolizma gvožđa:**
  - **serumsko gvožđe**
  - **totalni kapacitet transferina za vezivanje gvožđa (TIBC)**
  - **serumski ferritin**





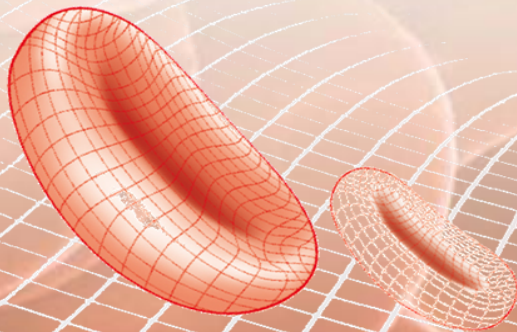
# ***Dodatne analize***

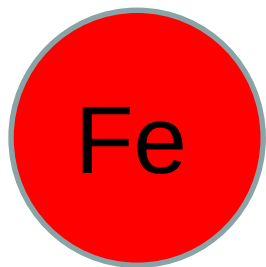
- Analiza prisustva hemosiderinurije, hemoglobinurije i pulmonalne hemosideroze.
- Ako postoji sumnja na **talasemiju** (mikrocitna anemija, uz normalne parametre metabolizma gvožđa) radi se elektroforeza hemoglobina, merenje Hb A2 i fetalnog Hb.
- Analiza procenta retikulocita.
- Drugi testovi (**analiza stolice na prisustvo okultne krvi**, testiranje osmotske fragilnosti eritrocita, analiza aspirata kostne srži se rade u cilju utvrđivanja etiologije anemije usled deficita gvožđa ) i isključivanja drugih oblika mikrocitne anemije.



# ***Strategija u lečenju nedostatka gvožđa***

- 1. Identifikacija i lečenje uzroka koji je doveo do anemije**
- 2. Korekcija deficita primenom gvožđa u terapiji**





## **TERAPIJA Fe**

**OPTIMALNA DOZA: 100- 200 mg ELEMENTARNOG GVOŽDJA**  
**DNEVNO U ZAVISNOSTI OD TEŽINE ANEMIJE**

U prvih 20 dana TERAPIJE resorbuje se više gvožđa - **13.5%**

Sa povećanjem Hg smanjuje se resorpcija

Resorpcija 21 – 30 dana iznosi oko **5.1% gvožđa**

### **Kontrola efikasnosti terapije:**

- Kontrola kks i serumskog feritina.
- Kontrolisanje serumskog gvožđa nema smisla.

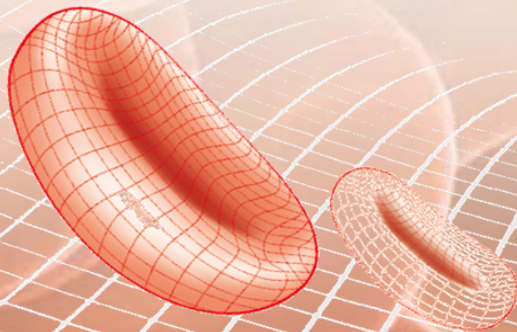


## **TRAJANJE TERAPIJE**

- Još dva meseca nakon korekcije anemije (najčešće **ukupno 3-6 meseci**)

## **NAČIN UZIMANJA GVOŽĐA**

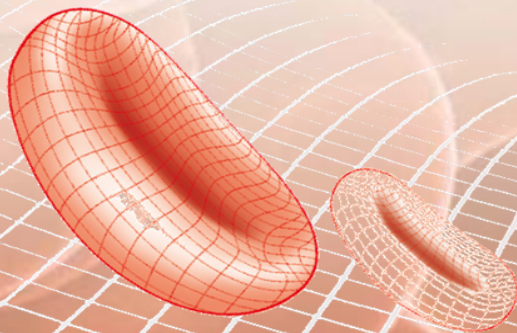
- uzima se pre jela (najbolja resorpcija), ali vreme i ponekad doza mogu biti podešene prema individualnoj podnošljivosti.
- Uzimanje posle jela ili sa obrokom smanjuje resorpciju za 40 – 50%





# *Indikacije za preventivnu primenu gvožđa*

- Trudnoća (profilaktička doza: **60 mg elementarnog gvožđa** dnevno za vreme poslednja dva trimestra trudnoće ili od četvrtog meseca)
- Prevremeno rođena deca, blizanci
- Novorođenčadi čije su majke imale nedostatak gvožđa
- Kada dijeta ne sadrži dovoljne količine gvožđa (vegeterijanci).



# Preparati gvožđa za per os primenu

## Dvovalentno gvožđe

- gvožđe (II) - glukonat
- gvožđe (II) - fumarat
- gvožđe (II) - sulfat

## Trovalentno gvoždje

- gvožđe (III) - hidroksid polimaltozni kompleks
- gvožđe (III) - protein sukcinilat
- gvožđe (III) - maltol
- gvožđe (III) - citrat

Per os preparati gvožđa se razlikuju po brzini rrsorbpcije i podnošljivosti.

# Intravensko gvoždje

- Intravesnki preparati gvoždja:

Fe-dekstroza, Fe – sukroza, Fe - glukonat, gvožđe(III)-hidroksid saharoza kompleks, gvožđe - karboksimaltoza

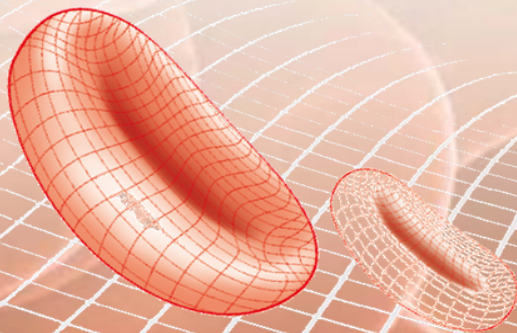
*Doza i.v. gvoždja (mg) = (15 - Hb/g%/) x telesna težina (kg) x 3*

## **Indikacije:**

- **Gastrointestinalna intolerancija,**
- **Slaba apsorbcija,**
- **Neadekvatna korekcija anemije oralnim praparatima zbog nekontolisanog krvarenja,**
- **Odsustvo odgovora na per os preparate**
- **Primena samo u hospitalnim slovima (moguće anafilaktičke reakcije)**

# INTRAVENSKI PREPARATI GVOŽĐA

- Gvožđe(III)-hidroksid saharoza kompleks 100mg/5ml
- Doza: 200mg (2 ampule) dnevno do 3xnedeljno, najmanje 30 min ili spora i.v. injekcija
- test doza; prvih 15 mg-15 min
- Na - feri glukonatni kompleks sa sukrozom 1amp - 62.5mg
- Doza: 2 ampule - 10mL (125 mg of elementarnog Fe) u 100 mL 0.9% NaCl i.v. 1 h ili razblažen kao spora i.v. injekcija (12.5 mg/min)

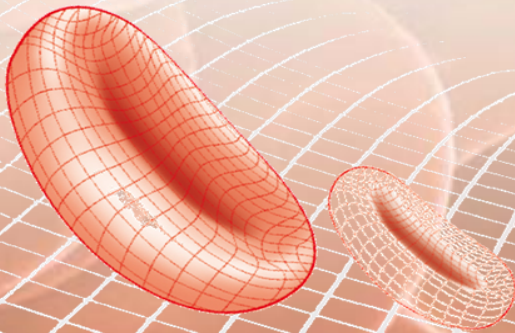




# Praćenje efekta terapije gvoždem

- Za procenu efekta terapije gvoždem radi se:
  - 1) Krvna slika
  - 2) Feritin

Nema smisla određivati serumsko gvožđe.



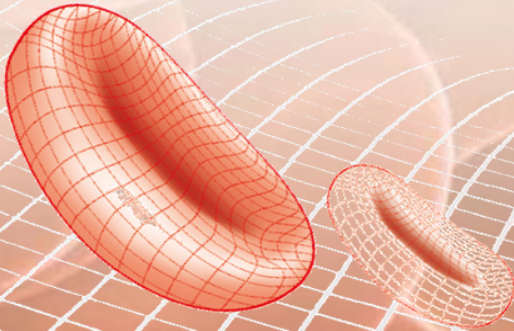
# **Neželjena dejstva oralne terapije Fe**

---

## **Najčešća**

- ✓ Muka
- ✓ Bol u epigastrijumu
- ✓ Dijareja
- ✓ Opstipacija
- ✓ Prebojenost stolice u crno

Ovi efekti su dozno zavisni.



# ***Nedostatak odgovora na primenu oralnog gvožđa***

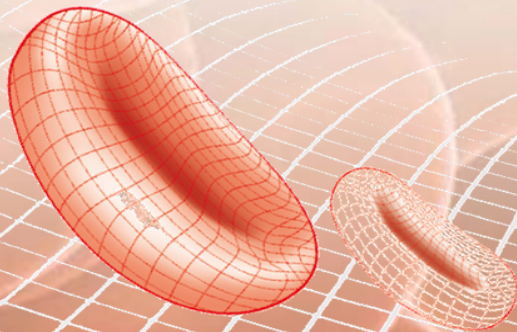
---

- Neadekvatno postavljena dijagnoza
- Komplikacija osnovnog oboljenja koje je dovelo do anemije
- Neuzimanje leka od strane bolesnika
- Nedovoljna doza gvožđa koju bolesnik uzima (suplementi)
- Veći gubitak od unosa gvožđa
- Malapsorbcija gvožđa



# ***Odgovor na terapiju***

|                                 |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| Povećanje procenta retikulocita | nakon 7 - 10 dana |
| Povećanje Hb i Ht               | 14 - 21 d         |
| Normalizovanje Hb i Ht          | 4 – 6 nedelja     |
| Normalizovanje rezervi gvožđa   | 4 - 6 meseci      |





# Indikacije za primenu transfuzija koncentrovanih eritrocita kod bolesnika sa hiposideremijskom anemijom

- Transfuzije eritrocita kod bolesnika sa hroničnom hiposidermijskom anemijom treba primenjivati **restriktivno**.
- Njihovu primenu treba razmatrati kod bolesnika:
  - ✓ sa aktivnim krvarenjem koji su hemodinamski nestabilni.
  - ✓ sa kritičnom anemijom (Hb level <70 g/L),
  - ✓ u slučaju neuspeha drugih metoda lečenja.

