

Savremeni koncept anemije usled deficita gvožđa

Eritrociti su ćelije krvi čija je osnovna funkcija nosača hemoglobina i za hemoglobin vezanog kiseonika. Normalan broj eritrocita u organizmu se kreće $4.5-6.5 \times 10^{12}/L$ sa životnim vekom oko 120 dana i dnevnim obrtom od 0,8-1%. Hemoglobin je crveni pigment kod kičmenjaka. Kod odraslih ljudi najčešće je u formi hemoglobina A koji sadrži dva alfa i dva beta globinska lanca. Oko 2,5% ukupnog hemoglobina je u formi A2 hemoglobina gde su beta lanci zamenjeni delta lancima i samo mali deo u formi A1c kod koga je za beta lanac zakačen molekul glukoze i čija vrednost raste kod pacijenata sa nekontrolisanim dijabetesom (1).

Primarna funkcija hemoglobina je transport gasova, dopremanje kiseonika do tkiva i ekstrakcija ugljen dioksida. U mitohondrijama u procesu oksidativne fosforilacije, za koji je kiseonik neophodan, dolazi do stvaranja molekula adenozin trifosfata (ATP) koji se koristi kao izvor energije za svaku pojedinačnu aerobnu ćeliju u organizmu. (2).

Za razliku od većine ćelija u organizmu koje imaju mitohondrije i kod kojih je proces produkcije ATPa aerobni, eritrociti ne poseduju mitohondrije i energija za funkcionisanje eritrocita je gotovo u potpunosti anaerobna. Tome ide u prilog činjenica da zadatak eritrocita i nije da koristi kiseonik već da ga transportuje (3). Eritrociti su prokariotske ćelije i kao takve čine gotovo 90% humanih ćelija (4). Sa obzirom na značaj kiseonika za pravilno funkcionisanje i sintezu ATPa ovaj broj eritrocita u odnosu na druge ćelije je razumljiv, ali isto tako zavisno od stepena nedostatka eritrocita i kiseonika dolazi do većeg ili manjeg stepena patnje kako pojedinačnih ćelija tako i tkiva sa posledičnom većom ili manjom disfunkcijom pojedinih organa. Zbog povećanog zahteva za kiseonikom u ćelijama mozga i srca, nedostatak kiseonika, deficit gvožđa ili anemija usled deficita gvožđa se prvi odražavaju na funkcije ovih organa (5).

U plućima je parcijalni pritisak kiseonika 97.5% mmHg i saturacija hemoglobina kiseonikom je 100%. U perifernim tkivima je parcijalni pritisak kiseonika 40 mmHg, a saturacija 75%, što znači da se u proseku na nivou celog tela 25% kiseonika oslobađa tkivima. U srcu se oslobodi 55% kiseonika dok u mozgu 35-40%. Pri hipoksiji dolazi do pada vrednosti pH u tkivima, tj. raste kiselost, raste temperatura i raste nivo 2-3 difosfoglicerata (2-3 DPG), što kompenzatorno dovodi do smanjivanja afiniteta hemoglobina za kiseonik i njegovog pojačanog otpuštanja perifernim tkivima i pomeranje krive disocijacije u desno. Dakle, na krivu disocijacije oksihemoglobina utiču tri faktora, pH, temperatura i koncentracija 2-3 DPG i pomeranje krive disocijacije u desno znači da je potreban veći pO_2 da bi hemoglobin vezao veću količinu kiseonika (6). To direktno znači da su pojedina tkiva poput mozga i srca osetljivija na deficit kiseonika.

Gvožđe je jedan od najzastupljenijih metala na površini Zemlje. Sa obzirom na svoj veliki redoks potencijal značajan je za veliki broj esencijalnih bioloških procesa u gotovo svim živim organizmima. Kod ljudi je najzastupljeniji u obliku hemoglobina, mioglobina, u sastavu enzima mijeloperoksidaze, NO sintetaze, DNK primaze i drugih i samim tim uključen je u transport kiseonika, mitohondrijalnu respiraciju, replikaciju nukleninskih kiselina, signalnim procesim. Dnevni obrt gvožđa je oko 20-30 mg koji se prvenstveno obezbeđuje u retikulo endotelnom sistemu. Nakon sekvestracije ostarelih i oštećenih eritrocita u slezini i jetri, makrofagi i hepatociti, odvajaju gvožđe od ostatka hemoglobina i u zavisnost od potreba organizma oslobađaju ga u plazmu preko feroportina ili ga deponuju u obliku feritina. Oslobodeno gvožđe se vezuje za transferin i kao takvo doprema do većine ćelija u koje se preuzima preko transferinskog receptora. Najveći deo gvožđa se ponovo ugrađuje u hemoglobin u novim eritocitima, a jedan deo se koristi na nivou mitohondrija i u sintezi DNK molekula. Sva tkiva sa velikim proliferativnim kapacitetom, uključujući i nezrele eritroidne ćelije ispoljavaju veliki broj transferinskih receptora zbog povećanih zahteva za gvožđem. (7).

Kod odraslih muškaraca od 80 kg (i žena od 60kg), 2500mg gvožđa (1700mg) je vezano za hemoglobin, 500 mg (300mg) je vezano za mioglobin, 3 mg za transferin i 600-1000mg (kod žena oko 300mg) je u depoima u obliku feritina. Dnevni gubitak gvožđa je 1-2 mg preko epitelne deskvamacije ili krvarenjem. Ta količina gvožđa se mora nadoknaditi kroz ishranu i to apsorpcijom u enterocitima mahom duodenuma i proksimalnog jejunuma, ali se značajna količina može apsorbovati i u cekumu i proksimalnom kolonu. (8, 9).

Gvožđe se može uneti kroz digestivni trakt u tri oblika, kao neorgansko, organsko hemsko gvožđe ili u obliku feritina. Neorgansko ili ne-hem gvožđe je u hrani biljnog porekla i nalazi se u oksidisanom (Fe^{+3}) formi i da bi apsorbavalo mora se redukovati u Fe^{+2} formu, dakle mora otpustiti jedan elektron. Redukcija je omogućena ferireduktazom citohrom B u kiselom sredini (10). Takva kisela sredina je moguća zahvaljujući vodonikovim jonima poreklom iz želudca i Na^+/H^+ pumpe enterocita (11). U redukovanom formi gvožđe u enterocite prolazi preko dvovalentnog metal transportera 1(DMT1) (12). DMT1 nije transporeter samo za gvožđe već i druge metale, tako da među njima postoji kompetitivna inhibicija (13).

Hemsko gvožđe je u prirodi životinjskog porekla. Apsorpcija hemskog gvožđa je nezavisna od kiselosti sredine kao i od DMT1 receptora. Iako mehanizam absorpcije hemskog gvožđa nije do kraja dokazan smatra se da se dešava jednim manjim delom preko hem vezujućeg proteina na apikalnoj strani enterocita a većim delom hem receptorom posredovanom endocitozom. Nakon preuzimanja u enterocite, hemsko gvožđe može sa jedne strane biti odvojeno od svog hem nosača enzimima hem oksigenaze 1 i 2 u enterocitima (HO 1 i HO 2) i kao fero gvožđe ući u pul gvožđa i kao i gvožđe nehemskog porekla u cirkulaciju ući preko feroportina 1. sa druge strane hemsko gvožđe može proći intaktno kroz enterocite i na bazolateralnoj membrani preko „*feline leukemia virus C*“ receptora (FLVCR) transportovano u cirkulaciju gde se vezuje za hemopeksin (14 15). Zavisno od individualnih karakteristika osoba, gvožđe u hem formi se absorbuje u količini od 15-45% dok je stepen absorpcije nehemskog gvožđa 1-10 % (16).

Feroportin je glavni transporter absorbovanog gvožđa na bazolateralnoj membrani enterocita duodenuma i proksimalnog jejunuma. Preko feroportina se vrši eksport gvožđa I iz drugih ćelija uključujući hepatocyte i makrofage. (17). Osnovni regulator aktivnosti feroportina je enzim jetre, hepcidin. U fiziološkim uslovima gvožđe je glavni regulator homeostaze hepcidina. Povećanje nivoa gvožđa u plazmi i povećani depoi gvožđa stimulišu produkciju hepcidina koji posledično blokira absorpciju gvožđa i dalje deponovanje. Tokom eritropoeze dolazi do velike potrošnje gvožđa što zahteva oslobađanje gvožđa iz njegovih depoa a što je omogućeno zahvaljujući supresiji hepcidina. Sa druge strane u uslovima inflamacije ili infekcije dolazi do povećanja nivoa hepcidina sa posledičnom hipoferemijom i anemijom hronične bolesti. (18, 19, 20).

Gvožđe u prevelikim količinama je toksično zbog svoje sposobnosti da formira reaktivne slobodne radikale koji direktno oštećuju DNK molecule i proteine. Najčešće posledice intoksikacije gvožđem su gastrične smetnje, dijareja, tamna stolica, mučnina, koji i najčežčešće dovode do odbijanja pacijanta od terapije gvožđem. Intravenska primena retko može dovesti do alergijskih reakcija, a ozbiljnije smenje nastaju deponovanjem gvožđa u src, jetru i bubrezima. (21).

Anemija je stanje u kom dolazi do smanjivanje ukupne mase eritrocita, dok je hipoksemija stanje u kom dolazi do poremećaja vezivanja kiseonika za hemoglobin. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije anemija je stanje u kom je broj eritrocita (apsolutna anemija) ili transportne sposobnost eritrocita za kisonik (funkcionalna anemija) nedovoljna da zadovolji fiziološke potrebe organizma (22). Anemijom se smatra stanje kada je kod muškaraca vrednost hemoglobina niža od 135 g/L a kod žena 120 g/L. Kada koncentracija hemoglobina padne ispod 120, odnosno 100 g/L u roku od nedelju do dve nedelje dolazi do petostrukog povećanja nivoa eritropoetina (EPO). Postoji nekoliko klasifikacija anemije, a najšira podrazumeva anemiju nastalu kao posledicu poremećaja produkcije eritrocita na nivou kosne srži, hipoproliferativna anemija, poremećaj sazrevanja eritrocita zbog neadekvatne eritropoeze i poremećaja preživljavanja eritrocita. U odnosu na mehanizam nastanka, 75% anemija pripada grupi hipoproliferativnih i najčešće su posledica deficita gvožđa ili inflamacije (23). Akutne anemije nastaju ili kao posledica akutnog krvarenja ili kao posledica hemolize eritrocita.

Najčešći prvi znaci anemije se mogu prepoznati preko bledila kože i sluzokoža, specifičnih promena na noktima, slabosti, malaksalosti, slabog pamćenja i nedostatka koncentracije. Vremenom u kompenzatornom odgovoru na anemiju kod osoba se ubrzava puls, vremenom može doći do skoka pritiska što svakako dodatno opterećuje srce. Pored kardiovaskularnih problema anemija dovodi i do poremećaja funkcije bubrega, povećanja rizika od gljivičnih infekcija kao i generalnog smanjenja kvaliteta života (24).

Bez obzira na široko rasprostranjeno mišljenje u vezi sa benefitima usled davanja krvi kod samih davalaca, ustanovljeno je da ponavljano davalatstvo krvi nedvosmisleno dovodi do smanjivanja depoa gvožđa i posledično do odbijanja davalaca krvi zbog niskih vrednosti hemoglobina kao i razvoja simptoma usled deficita gvožđa (25). Davanje jedne jedinice krvi podrazumeva donaciju 450 mL cele krvi što direktno dovodi do gubitka 200-250 mg gvožđa po davanju. (26). Kod

čoveka ne postoji prirodni način da se eliminiše gvožđe iz organizma izuzev preko kože ili debrisa tkiva u količini od 1-2 mg dnevno. Uobičajena ishrana je dovoljna da kompenzuje ove dnevne gubitke, međutim, ona ne može kompenzovati deficit gvožđa nastao kao posledica davanja krvi u uslovima redovnog davanja krv (26).

Prema podacima Svetstke zdravstvene organizacije, u poslednjih 30 godina prevalenca gojaznosti se u Evropi povećala na 23% i još uvek raste. (27). U okviru gojaznosti dolazi do deponovanja masnog tkiva, promena metaboličkih i endokrinih funkcija masnog tkiva što dovodi do povećanog oslobađanja masnih kiselina, hormona i proinflammatoryh citokina gde IL6 ima poseban značaj. (28). U ovom smislu je posebno inrteresantan odnos između gojaznosti I anemije. Prevalnca deficijencije gvožđa kod gojaznih ide i do 45%.

Etiologija anemije kod kritičnih bolesnika je kompleksna i višezročna. Stanja koja iziskuju višestruko uzimanje uzoraka krvi od bolesnika u cilju dijagnostike, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, hiruške procedure, koagulopatije, hemolize uzrokovane patogenima, hipoadrenalizam te malnutricija nedvosmisleno uslovljavaju razvoj anemije. Isto tako, smanjena produkcija EPOa ili poremećaj odgovora kosne srži na EPO posredovani prisustvom inflamatornih citokina doprinose razvoju anemije. IL1 i TNF alfa inhibišu produkciju EPO, dok zajedno sa IL6 inhibišu i eritropoezu direktnim inhibitornim efektom na kosnu srž (29).

Prevalenca anemije bolesnika koji se leče na intenzivnoj nezi u trajanju od barem tri dana je 95%. Pored pacijenata koji se leče na intenzivnoj nezi hemato-onkološki bolesnici su osobe kod kojih je anemija najčešće korigovana transfuziom alogenih eritrocita. Između 25- 50% svih bolesnika na intenzivnoj nezi i 85% bolesnika koji se leče na intenzivnoj nezi duže od nedelju dana primi barem jednu jedinicu alogenih eritrocita. Kod dve trećine bolesnika u jedinicama intenzivne nege pad vrednosti hemoglobina nije bio posledica krvarenja (30). Ispitivanja su pokazala da je veliki broj bolesnika koji se sprema za različite hiruške intervencije anemičan: 20-35% bolesnika ortopedskoj hirurgiji, 25-37% u kardiohirurgiji i čak 75% u gastrointestinalnoj hirurgiji. (31).

Anemija je vrlo često povezana pacijenata sa malignim bolestima sa prevalencom od 30% do čak 90% među pacijentima. Uzroci anemije su vezani za samu bolest tj za tip tumora, neki vezani za sam tretman ali I za opšte stanje bolesnika I komorbiditete. Neretko je anemija kod ovih bolesnika prvi znak bolesti. (32).

Pored svih ovih stanja anemija je učestala i kod devojčica u razvoju i tokom trudnoće ne zbog patoloških procesa već fizioloških promena i povećanog zahteva organizma za gvožđem.

Da bi se pravilno ustanovili deficit gvožđa i anemija usled deficita gvožđa neophodne je da se kvalitetno uzmu anamneze od bolesnika, da se pregleda pacijent i urade laboratorijski testovi. Negativan balans gvožđa je stanje u kojem je sadržaj telesnog gvožđa snižen kao posledica relativnog smanjenja unosa gvožđa, smanjene absorpcije, smenjene iskoristivosti ili povećanog gubitka gvožđa. U funkciji vremena, negativan balans gvožđa može progredirati u pravcu razvoja funkcionalnog

ili apsolutnog deficita gvožđa i klinički manifestne sideropenijske anemije. Kod eksteremno gojaznih i onih koji su podvrgnuti barijatriskoj hirurgiji uzroci anemije su hronična inflamacija koja je u korelaciji sa deponovanjem masnog tkiva. (33).

U laboratorijskom ispitivanju deficita gvožđa i moguće anemije usled deficita gvožđa na prvom mestu se radi kompletna krvna slika sa vrednostima hemoglobina, hematokritom i korpuskularnim karakteristikama eritrocita (34). Inicijalno je broj eritrocita normalan ili blago povišen u komnezatornom odgovoru na hipoksiju. Kod deficita gvožđa je prisutan normalan ili neznatno povišen apsolutni broj leukocita i povišen broj trombocita kao posledica povećane aktivnosti kostne srži. Smatra se da endogena hiperprodukcija eritropoetina u uslovima anemične hipoksije stimuliše i megakariocitnu lozu.

Koncentracija Hb je parameter koji se kod deficita gvožđa menja tek nakon iscrpljenosti telesnih depoa gvožđa. Jedan od prvih parametara koji se menja je vrednost hematokrita koji se smanjuje zbog smanjenja volumena eritrocita. Izmena korpuskularnih vrednosti eritrocita ukazuju na promenu oblika i veličine eritrocita. Pri razvoju deficita gvožđa i anemije sve vrednosti padaju u skladu sa deficitom gvožđa:

1. MCV, srednja zapremina eritrocita, 83-99 fL, govori o veličini eritrocita
2. MCH, srednja vrednost količine hemoglobina u eritrocitima, 28-32 pg, govori o poremećaju sinteze hemoglobina
3. MCHC, srednja vrednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima 32-36% (320-360g/L), govori o poremećaju sinteze hemoglobina.

Tokom razvoja sideropenijske anemije postepeno se manifestuju morfološke promene korpuskularnih determinanti eritrocita: od normohromnih/normocitnih do hipohromnih/mikrocitnih /anizocitotičnih i poikilocitotičnih ćelija.

RDW (*red blood cell distribution with - širina distribucije dijametra eritrocita*) je parametar značajan u diferencijalnoj dijagnozi anemija i govori o varijacijama u veličini eritrocita; normalna vrednost iznosi od 11.6-13.7%. Vrednost RDW iznad referentnog opsega ukazuje na prisustvo eritrocita različite veličine, na anizocitozu. U uslovima normalne deobe ćelija, deficit gvožđa odlikuje usporen i neujednačen razvoj citoplazme nezrelih formi eritrocita tako da se iz kostne srži oslobađaju eritrociti različite veličine. Povišen RDW odlikuje stanje dugotrajnog deficita gvožđa. Korekcijom deficita gvožđa i zamenom mikrocita normocitnim eritrocitima RDW se normalizuje i ulazi u opseg normalnih vrednosti (34).

Sledeći nivo laboratorijskih ispitivanja podrazumeva merenje parametara gvožđa i u uslovima razvoja anemije usled deficita gvožđa se oni postepeno menjaju.

Iako je određivanje koncentracije serumskog gvožđa kao izolovanog parametra učestalo u praksi, ti nalazi su retko korisni za procenu statusa gvožđa, i vrlo često se pogrešno tumače. Normalne vrednosti su 11-25 $\mu\text{mol/L}$ za žene i 13-27 $\mu\text{mol/L}$ (50-150 $\mu\text{g/dl}$). Koncentracija gvožđa u plazmi ne reprezentuje količinu gvožđa u organizmu s obzirom da se u plazmi nalazi samo gvožđe koje se transportuje vezano

za transferin, a koje predstavlja mali udeo u odnosu na ukupnu količinu gvožđa u organizmu. Nezavisno od količine gvožđa u depoima, makrofagima, enterocitima i hepatocitima, koncentracija gvožđa se menja u fiziološkim uslovima kao posledica dinamičnog prelaska gvožđa iz depoa u plazmu. Na koncentraciju gvožđa u plazmi mogu uticati pol i životna dob, kao i fiziološka stanja kao što su trudnoća i ciklične promene. Androgeni hormoni povećavaju dok estrogeni smanjuju koncentraciju gvožđa u plazmi tako da je koncentracija gvožđa veća kod muškaraca u odnosu na žene. Prve razlike između polova se manifestuju u pubertetu, a nestaju u menopauzi. Dnevne varijacije u koncentraciji gvožđa ogledaju se u višim vrednostima u jutarnjim časovima u odnosu na večernje i te varijacije mogu iznositi i do 50%. Jutarnja koncentracija gvožđa je snižena nakon noćnog rada. Koncentracija gvožđa u plazmi može biti povišena nakon konzumiranja mesa. Kod žena, mesečne varijacije se uočavaju neposredno pre i za vreme menstruacije, a ogledaju se u značajno smanjenoj koncentraciji gvožđa u plazmi verovatno posledica delovanja hormona. U nekim slučajevima promene u koncentraciji gvožđa su vezane za delovanje fizičkog i mentalnog stresa (nesanica i jak stres snižavaju koncentraciju gvožđa). Alkohol povećava koncentraciju gvožđa u plazmi (35).

TIBC (total iron binding capacity) je indirektna vrednost koja oslikava vrednost cirkulatornog transferina (referentna vrednost je 300-360 $\mu\text{g/dl}$). Vrednost TIBCa raste sa razvojem deficita gvožđa, ali u situaciji anemije hronične bolesti vrednost može i da padne. Saturacija transferina kiseonikom (TSAT, %) je izračunata vrednost: $(\text{serumsko gvođe}/\text{TIBC}) \times 100$ sa normalnim vrednostima 25-50% (34). U slučaju deficita gvožđa ili anemije zbog deficita gvožđa vrednosti TSATa padaju.

Serumski feritin oslikava vrednosti depoa gvožđa u organizmu i njegove normalne vrednosti su oko 100 $\mu\text{g/L}$ za muškrce i 30 $\mu\text{g/L}$ za žene. Treba imati na umu da feritin predstavlja i protein akutne faze zapaljenja i da njegove vrednosti mogu biti uvećane tokom inflamacije.

U odsustvu hroničnih ili zapaljenskih bolesti, nivo feritina u serumu odlično koreliše sa ukupnom količinom gvožđa u organizmu, i kod zdravih osoba nedostatak gvožđa se definiše kao vrednost feritina $<20 \mu\text{g/L}$ kod žena, odnosno $<30 \mu\text{g/L}$ kod muškaraca (36). U uslovima inflamacije, nivo feritina kao reaktanta akutne faze upale je povišen tako da se za dijagnostikovanje nedostatka gvožđa u ovoj grupi bolesnika koriste drugačiji kriterijumi (37): Serumski feritin $<100 \mu\text{g/L}$ (bez obzira na pol) ili Serumski feritin $<300 \mu\text{L}$ uz saturaciju transferina (TSAT) $<20\%$ (bez obzira na pol).

	Serums ki feritin (100/30µg/ L)	Serumsko gvožđe (50- 150 µg/dl)	TIB C (300- 360 µg/dl)	Saturacija transferina kiseonikom (25-50%)	Morfologij a eritrocita (MCV, MCH, MCHC)
Negativan balans gvožđa	<20	Nepromenje no	>360	nepromenje no	nepromenje no
Rani razvoj anemije sa poremećajem eritropoeze	<15	<50	>380	<20	nepromenje no
Sideropenijs ka anemija	0-10	<30	>400	<10	Mikrocitna MCV<85fL, hipohromna MCH <30 pg

Prikaz postepene progresije deficita gvožđa u anemiju usled deficita gvožđa (34)

test	deficit gvožđa	inflamacija	renalna bolest	anemija zbog starenja
razmaz	mikro/hipohromni eritrociti	normo/mikro/hipohromno	normocitna	normalno
serumsko gvožđe (50- 150 µg/dl)	< 30	< 50 nisko	normalno	normalno
tibc (300-360 µg/dl)	>360	< 300, normalno/pad	normalno	normalno
saturacija transferina kiseonikom %	<10	< 10-20	normalno	normalno
serumski feritin µg/l (100/30µg/l)	<15	30-200 porast	115-150, smanjen	normalno
Mcv (83-99 fL)	70-90	80-90	90	80-90
rdw	porast	normalan/porast	porast	normalno
stfr	porast	porast u slučaju def fe i a hb	Normalan ili snizen	normalno

Diferencijalna dijagnoza anemije usled deficita gvožđa u različitim stanjima (34)

Retikulociti su nezrele forme eritrocita u perifernoj krvi. Eritrocit u kosnoj srži u fiziološkim uslovima sazreva 3,5 dana i u perifernoj krvi jedan dan. Dobili su naziv zbog prisustva retikularne mreže rRNK unutar ćelija(38).

Sa obzirom da je u perifernoj krvi životni vek eritrocita 120 dana, a retikulocita 1 dan proizilazi da retikulociti čine 0.8% (1/120) eritrocita. Broj retikulocita oslobođenih u cirkulaciju prikazuje dnevnu aktivnost kostne srži. Apsolutni broj retikulocita se utvrđuje kao retikulocitni indeks ili "korigovani" broj retikulocita (39) i indikator je eritropoezne aktivnosti kostne srži. Kao takav pomaže u diferenciranju hipo i hiperproliferativnih anemija. Normalan apsolutni broj retikulocita iznosi 50-100x10⁹/L, a procenat retikulocita iznosi 0.5-2.5%.

Broj retikulocita predstavlja koristan parametar kako u diferencijalnoj dijagnozi anemija tako i u praćenju odgovora kostne srži na terapiju gvoždem. U deficitu gvožđa, broj retikulocita je obično normalan ili umereno snižen. Snižen broj retikulocita je karakteristika supresije kostne srži i anemije hronične bolesti. Povećan broj retikulocita je karakteristika hemoliznih oboljenja (hemoglobinopatija, enzimopatija, traumatska hemoliza, hemoliza uzrokovana srčanim valvulama, stečena imunska hemolizna anemija).

Retikulocitoza ukazuje na adekvatnost regenerativnog odgovora i predstavlja dobar odgovor na terapiju gvoždem, broj retikulocita dostiže maksimalne vrednosti između sedmog i desetog dana od početka terapije.

Pored gore navedenih parametara u diferencijalnoj dijagnozi i potvrdi anemije usled deficita gvožđa moguće je raditi i dodatne analize ali većina tih metoda i testova nisu dostupni u regularnom radu.

Razmaz periferne krvi zavisi od pripremljenosti uzorka i sistematičnosti pretraživanja. Dobijeni podaci se koreliraju sa korpuskularnim vrednostima eritrocita (MCV, MCH, MCHC). U deficitu gvožđa, anizocitoza je prva promena vidljiva u krvnom razmazu, a sa daljim pogoršanjem anemije pojavljuju se mikrocitoza, hipohromija, anulocitoza (anulociti su prstenasti eritrociti, eritrociti sa ivično raspoređenim hemoglobinom) i poikilocitoza.

Procenat hipohromnih eritrocita, %HIPO je procenat eritrocita sa ćelijskom koncentracijom Hb nižom od 280g/L (normalna vrednost MCHC je 320-360g/L). Ovaj parametar obezbeđuje direktnu informaciju o snadbevenosti kostne srži gvoždem i korišćenju gvožđa za sintezu Hb. Normalno u ljudskoj krvi je prisutno manje od 2.5% hipohromnih eritrocita. Eritropoeza u uslovima deficita gvožđa dovodi do povećanja %HIPO unutar 1-2 nedelje. Kod pacijenata sa sniženom koncentracijom serumskog feritina (ispražnjeni depoi gvožđa), normalan %HIPO ukazuje da eritropoeza oštećena. Vrednost %HIPO>10 je pokazatelj nedostatka gvožđa u organizmu. Inflamatorni odgovor ne utiče na vrednost %HIPO (40).

Poremećaj	Vrednost serumskog feritina	%HIPO
Oštećenje eritropoeze	nizak	normalan
Deficit gvožđa	Nizak	➤ 10%

Određivanje solubilnog transferinskog receptora (sTfR), i cink protoporfirina (ZnPP), mogu poslužiti u diferencijalnoj dijagnozi u situacijama sa postojanjem inflamacije. Ovi parametri su nezavisni od inflamacije. sTfR oslikava vrednosti transferinskih receptora na ćelijama i vrednost mu raste u slučaju postojanja anemije usled deficita gvožđa. Isto tako u diferencijalnoj dijagnozi je potrebno uzeti u obzir da se inicijalni deficit vitamina B12 takođe može protumačiti kao mikrocitna anemija, mada je osnovna karakteristika deficita vitamina B12 makrocitna anemija (34).

Deficit gvožđa moguće je korigovati intravenskim (IV) ili oralnim preparatima. Intravenski preparati se zbog načina aplikacije, i rizika od alergijskih reakcija, lokalnog bola, preporučuju samo u slučajevima kada je neophodna rapidna korekcija anemije u trajanju od nekoliko dana i kod bolesnika kod kojih nije moguće primenjivati oralne preparate. Kao što je navedeno, postoje dve osnovne forme oralnih preparata gvožđa, hemsko i nehemsko gvožđe. Zbog načina apsorpcije i bioraspoloživosti gvožđa hemski preparati gvožđa mogu se koristiti nezavisno od konzumacije hrane, vitamina C, ne daju neželjene gastrične smetnje niti prebojavaju stolicu (41). Step en resorpcije hemskog gvožđa je visok (15-45%) (42), mnogo veći od resorpcije nehemskog gvožđa (1-15%) (43, 44), i približava se resorpciji gvožđa datog intravenski. Isto tako treba napomenuti da je apsorpcija nehemskog gvožđa za čak 40% povećana prisustvom hemskog gvožđa zato što se aktiviraju oba transportna mehanizma apsorpcije i za hemsko i za nehemsko gvožđe.

Kod planiranih hiruških intervencija kod pacijenata kod kojih je u pripremi za operaciju otkrivena anemija zbog deficita gvožđa preporuka je da se krene sa oralnom nadoknadom gvožđa 4-6 nedelja pre intervencije kako bi smanjio rizik za primenu transfuzije krvi.

TRICC studija je pokazala da je za većinu hiruških bolesnika prag za postoperativnu primenu transfuze eritrocita 70 g/L (izuzev kod kardihiuških i neurohiuških bolesnika gde je prag 80 g/L) i da ne postoji nikakva razlika u bezbedonosnom profilu u odnosu na liberalniji pristup sa pragom vrednosti hemoglobina od 90 g/L, kao i da održavanje hemoglobina 70-90 g/L smanjuje u proseku broj transfundovanih jedinica eritrocita za 54%. Dodatno, stopa smrtnosti u 30 dana je bila manja kod bolesnika kod kojih je primenjivan restriktivni protokol primene transfuzije eritrocita, dok nije bilo razlike u stopi smrtnosti posmatrano za period preko 30 dana. Studija je imala jedino ograničenja kod kardioloških bolesnika. Kod svih ovih bolesnika je preporuka da se korekcija anemije vrši oralnim preparatima gvožđa (45).

Kod osoba kod kojih je vrednost hemoglobina niža od fiziološke vrednosti ali je serumski ferritin preko 100 µg/L, preporuka je da se korekcija gvožđa vrši ishranom; ukoliko je vrednost feritina 30-100 µg/L, preporuka je oralna primena gvožđa barem 4 nedelje kada je potrebno uraditi kontrolu statusa anemije i gvožđa; kada je feritin manji od 30 µg/L neophodno je utvrditi uzrok anemije i korigovati anemiju oralnim preparatima gvožđa 4-6 nedjelja (46).

Kod bolesnika sa bubrežnom isuficijencijom koji nisu na dijalizi utvrđeno je da je primena hemskih preparata gvožđa gotovo jednako efikasna kao i primena intravenskog gvožđa (47).

Ispitivanja su pokazala da čak 47-90% pacijenata ne dobija dodatne informacije i savete u vezi sa ishranom nakon barijatrijske hirurgije (48). Kod ekstremno gojaznih osoba u pripremi za barijatrijsku hirurgiju je preporuka primene oralnih preparata gvožđa kao i produžena terapija posle hiruških intervencija i do godinu dana od intervencije.

REFERENCE

1. Baret K.E. i saradnici. Krv kao cirkulišuća tečnost i dinamika protoka krvi i limfe. Ganongov pregled medicinske fiziologije 24. Američko izdanje i prvo Srpsko izdanje. Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka. 2015:555-586
2. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell 6th edition. W.W. Norton and company. 2015:753-811
3. Harmening D.M., Polansky V.D. Adverse effects of blood transfusion. Modern blood banking and transfusion practices 6th edition: F.A. Davis company 2012: 367-390
4. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai A. Cellular and molecular Immunology 9th edition Elsevier 2018: 301-304
5. Klein H.G., Anstee D.J. Blood donors and withdrawal of blood. Mollison blood transfusion in clinical medicine, 12th edition. Wiley blackwell 2014: 1-22
6. Harmening D.M., Polansky V.D. Red blood cell and platelet preservation: historical perspectives and current trends Modern blood banking and transfusion practices 6th edition. F.A. Davis company 2012: 1-25
7. Anderson GJ, Powell LW, Halliday JW. Transferrin receptor distribution and regulation in the rat small intestine. Effect of iron stores and erythropoiesis. Gastroenterology 1990;98:576-85
8. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiol Rev. 2013; 93:1721-1741
9. Bougle D, Vaghefi-Vaezadeh N, Roland N, Bouvard G, Arhan P, Bureau F, Neuville D, Maubois JL. Influence of short-chain fatty acids on iron absorption by proximal colon. Scand J Gastroenterol 2002;37:1008-11
10. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science. 2001; 291:1755-1759
11. Shawki A, Engevik MA, Kim RS, et al. Intestinal brush-border Na⁺/H⁺ exchanger-3 drives H⁺-coupled iron absorption in the mouse. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016; 311:G423-G430
12. Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, et al. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. J Clin Invest. 2005; 115:1258-1266
13. H. Gunshin, B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M.F. Romero, W.F. Boron, S. Nussberger, J.L. Gollan, M.A. Hediger, Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter, Nature. 388 (1997) 482-488. doi:10.1038/41343
14. West A.R., Oates P.S. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. World J Gastroenterology 2008; 14(26): 4101-4110
15. **Trakshel GM**, Maines MD. Multiplicity of heme oxygenase isozymes. HO-1 and HO-2 are different molecular species in rat and rabbit. *J Biol Chem* 1989; **264**: 1323-1328
16. Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. J Am Diet Assoc. 1988 Jul;88(7):786-90
17. Abboud, S.; Haile, D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 19906-19912
18. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. Blood 2008;112:4292-7.
19. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. Blood 2006;108:3730-5.
20. Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. Pediatr Blood Cancer 2006;46:554-7
21. Knovich M.A., Storey J. A., Coffman L.G et al. Ferritin for the clinician. Blood reviews 2009; 29: 95-104
22. Meier J. Anemia in critically ill. Hematologic challenges in the critically ill. Springer International Publishing AG. 2018:1-17
23. Adamson J.W., Longo D.L. Hematological alterations. Harrison's principles of internal medicine 15th edition, McGraw-Hill Medical publishing edition 2001: 348-354
24. Shaner A., Javidrooz M., Ozawa S., Hare G.M.T. What is really dangerous: anemia or transfusion. British journal of anaesthesia 2011; 107:i41-i59

25. Schotten N, Pasker-de Jong PC, Moretti D, Zimmermann MB, Geurts- Moespot AJ, Swinkels DW, et al. The donation interval of 56 days requires extension to 180 days for whole blood donors to recover from changes in iron metabolism. *Blood*. 2016;128(17):2185–8
26. Moazzen S et al. Ferritin trajectories over repeated whole blood donation: results from the FIND+ study. *MedRxiv*. 2021
27. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 22 August 2023)
28. Janssen, I., Katzmarzyk, P.T., and Ross, R. 2002. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch. Intern. Med.* **162**:2074–2079
29. Athar M.K. Puri N. Gerber D.R. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jurnal of blood transfusion*. Vol 12. 2012
30. Wang J.K. Klein H.G. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sanguinis* 2010;98;2-11
31. Kovač M. Transfuziona medicina-definicija, istorijat i značaj. Bazična i klinička transfuziologija. *Libri medikorum* 2020; 3-7
32. Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116:11S–26S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008
33. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, et al. Positive iron balance in chronic kidney disease: how much is too much and how to tell? *Am J Nephrol* 2018;47:72-83
34. Adamson J.W. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. *Harrison's principles of internal medicine* 15th edition, McGraw-Hill Medical publishing edition 2001: 660-666
35. Vučelić D, Nenadić P, Peško P, et al. Sideropenijska anemija i njen značaj u gastroenterološkoj kliničkoj praksi. *Acta Chir Jugosl* 2007;54:91-105
36. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352 :1011–1023
37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129- 2200
38. Boes KM, Durham AC. Bone marrow, blood cells, and the lymphoid/lymphatic system. In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Sixth Edition 2017
39. Bessman DJ. Reticulocytes. In: *Clinical Methods*, 3rd edition. The History, Physical, and Laboratory Examinations. Editors: Walker KH, Hall DW, Hurst WJ. Boston: Butterworths; 1990: Chapter 156
40. Buttarello M, Pajola R, Novello E, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 2010;133:949-54
41. Janet R Hunt and Zamzam K Roughead . Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2000;71:94–102. Printed in USA. 2000 American Society for Clinical Nutrition
42. EFSA Scientific Opinion on the safety of heme iron (blood peptonates) for the proposed uses as a source of iron added for nutritional purposes to foods for the general population, including food supplements 2009
43. Janet R H and Zamzam K R . Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2000;71:94–102. Printed in USA. 2000 American Society for Clinical Nutrition
44. Roughead, Z. K., & Hunt, J. R. Adaptation in iron absorption: iron supplementation reduces nonheme-iron but not heme-iron absorption from food-. *The American journal of clinical nutrition*, 72(4), 982-989

45. Hebert. P.C. et al. Multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. The new England journal of medicine. 1999; 340: 409-417
46. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270–382.
47. Nagaraju S.p. Cohn A, Abari A, Davis J.L, Zimmerman D. Heme iron polypeptide for the treatment of iron deficiency anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* **14**, 64 (2013)
48. Peacock JC, Schmidt CE & Barry K (2016) A qualitative analysis of post-operative nutritional barriers and useful dietary services reported by bariatric surgical patients. *Obes Surg* 26, 2331–2339