



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Ivan R. Tijanić

**SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI U
DIJAGNOSTICI ANEMIJE ZBOG DEFICITA
GVOŽĐA**

Doktorska disertacija

Niš 2014.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Ivan R. Tijanić

**SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTORS IN
THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY
ANEMIA**

Doctoral dissertation

Niš 2014.

Mentor: Prof. dr. Lana Mačukanović-Golubović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr. Stevan Popović, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, predsednik
2. Prof. dr. Lana Mačukanović-Golubović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, mentor i član
3. Prof. dr. Gordana Kocić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, član

Datum odbrane:

Veliko mi je zadovoljstvo i prijatna obaveza
da se neizmerno i iskreno zahvalim:

- Prof. dr Lani Mačukanović Golubović, mom mentoru, na savetima i nesebičnoj pomoći bez koje ovaj rad ne bi bio realizovan;
- Prof. Dr Gordani Kocić, za sugestije i podstrek u radu;
- Prof. dr Stevanu Popoviću, što se odazvao mojoj molbi da svojim znanjem i iskustvom doprinese završetku ovog rada;
- Kolektivu Klinike za hematologiju i Imunološke laboratorije za stručnu pomoć;
- Mojoj porodici na podršci i razumevanju.

SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI U DIJAGNOSTICI ANEMIJE ZBOG DEFICITA GVOŽĐA

REZIME

Uvod Poslednjih godina se određivanje nivoa solubilnih transferinskih receptora nameće kao test koji pouzdano može ukazati na deficit gvožđa u raznim stanjima, a pri tome je neinvazivan i lako primenjiv.

Cilj rada je bio da se odrede referentne vrednosti koncentracije sTFR u serumu kod naše populacije, ispita pouzdanost metode u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa i pridruženog deficita gvožđa u anemije u sklopu hroničnih bolesti, utvrde moguća ograničenja testa kod pojedinih stanja, ispita vrednost kombinacija sa drugim testovima u dijagnostici navedenih anemija.

Metod rada Ispitivanje je bilo prospektivno i obuhvatilo je 86 pacijenata sa anemijom: 46 pacijenata sa gvoždje deficitnom anemijom, i 40 pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti. Kontrolnu grupu je činilo 40 zdravih osoba starijih od 18 godina. Urađeno je u Klinici za hematologiju, a laboratorijska obrada u Imunološkoj i Biohemijskoj laboratoriji Kliničkog centra u Nišu. Određivane su vrednosti kompletne krvne slike, gvožđe i kapaciteti gvožđa u serumu, feritin, solubilni transferinski receptori.

Rezultati Vrednosti feritina su bile snižene u 76,1% pacijenata, a povećane vrednosti solubilnih transferinskih receptora je imalo 100% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa. Kod pacijenata koji su imali smanjene vrednosti feritina, indeks solubilni transferinski receptori /log feritin je statistički značajno veći u odnosu na pacijente kod kojih je koncentracija feritina bila u referentnim granicama ($p < 0,001$). Primenom ROC analize u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa pokazalo se da indeks solubilni transferinski receptori /log feritin (AUC 0,992) i nivo solubilnih transferinskih receptora (AUC 0,986) imaju najveću površinu ispod krive, tako da predstavljaju najbolje dijagnostičke markere kod ovih pacijenata. Najbolji dijagnostički parametar deficita gvožđa kod pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti ROC analizom je solubilni transferinski receptori /log feritin indeks (AUC 0,770).

Zaključak Solubilni transferinski receptori su korisni u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa, a naročito kada vrednosti feritina nisu snižene. Još pouzdanije je izračunavanje indeksa solubilni transferinski receptori /log feritin. U pacijenata sa anemijom kod hronične bolesti na pridruženi deficit gvožđa nam može ukazati najbolje solubilni transferinski receptori /log feritin indeks.

Ključne reči: solubilni transferinski receptori; feritin; deficit gvožđa; anemija.

Naučna oblast: medicina. **Uža naučna oblast:** hematologija.

SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTORS IN THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

SUMMARY

Introduction In recent years, determination of soluble transferrin receptor levels has been emerging as a test that can reliably indicate iron deficiency in various states, and that is non-invasive and easy to use.

Objective To determine reference values of sTfR concentrations in serums in our population, to examine the reliability of the method in the diagnosis of anemia due to iron deficiency and associated iron deficiency in anemia accompanying chronic illnesses, to identify possible limitations of the test in certain conditions, to examine the value of combinations with other tests in the diagnosis of mentioned anemia types.

Methods The prospective research included 86 patients with anemia: 46 patients with iron-deficiency anemia, and 40 patients with anemia of a chronic disease. The control group consisted of 40 healthy persons aging over 18. It was performed at the Clinic of Hematology, while laboratory tests were conducted in the Immunology and Biochemistry Laboratory of the Clinical Center Niš. Values of complete blood count, iron and iron-binding capacity in serum, ferritin and soluble transferrin receptors were determined.

Results Ferritin values were reduced in 76.1% of patients, while higher levels of soluble transferrin receptors appeared in 100% of patients with anemia due to iron deficiency. In patients with reduced serum ferritin levels, sTfR/log ferritin index was statistically significantly higher than in patients in whom ferritin concentration was in the normal range ($p < 0.001$). ROC analysis of patients with anemia due to iron deficiency showed that sTfR/log ferritin index (AUC 0.992) and levels of soluble transferrin receptors (AUC 0.986) occupied the largest area under the curve, thus representing the best diagnostic markers for these patients. The best diagnostic parameter for detecting iron deficiency in patients with anemia of a chronic disease by ROC analysis is the sTfR/log ferritin index (AUC 0.770).

Conclusion Soluble transferrin receptors are useful in the diagnosis of anemia due to iron deficiency, especially when ferritin values are not reduced. The calculation of sTfR/log ferritin index is even more reliable. In patients with anemia of a chronic disease, the associated iron deficiency could be best indicated by sTfR/log ferritin index.

Key words: soluble transferrin receptors; ferritin; iron deficiency; anemia.

Scientific field: medicine. **Narrow field of scientific research:** hematology.

SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

ALA – beta aminolevulonska kiselina

ALAS – ALA sintetaza

CHr – sadržaj hemoglobina u retikulocitima

CLL – hronična limfocitna leukemija

CRP – C reaktivni protein

DMT – divalentni metal transporter

GDA – anemija zbog deficita gvožđa

HBA – anemija u sklopu hronične bolesti

Hct – hematokrit

HFE – humani hemohromatozis protein

Hgb – koncentracija hemoglobina

LNH – limfom non Hodgkin

MCH - Srednja vrednost hemoglobina u eritrocitima

MCHC - srednja vrednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima

MCV - Srednja vrednost zapremine eritrocita

MDS – mijelodisplastični sindrom

RDW - širina distribucije eritrocita

ROC - receiver operator characteristics

sTfR – solubilni transferinski receptori

TfR - transferinski receptori

TIBC - totalni kapacitet vezivanja gvožđa

Tsat – saturacija transferina

UIBC - nezasićeni kapacitet za vezivanje gvožđa

ZPP – nivo cink protoporfirina

SADRŽAJ:

I PREGLED LITERATURE	1
1. ANEMIJA ZBOG DEFICITA GVOŽĐA	1
1.1. DEFINICIJA	1
1.2. ISTORIJAT	1
1.3. EPIDEMIOLOGIJA	2
1.4. METABOLIZAM GVOŽĐA	2
1.4.1. Distribucija gvožđa	3
A Funkcionalni proteini koji sadrže gvožđe	4
B Feritin i hemosiderin	4
C Transferin i transferinski receptori	6
1.4.2. Balans gvožđa u zdravih osoba	6
1.4.3. Apsorpcija gvožđa	7
A Faktori ishrane i digestivnog trakta	7
B Regulacija transporta kroz intestinalnu mukozu	8
C Regulacija apsorpcije gvožđa	10
1.4.4. Unutrašnja razmena gvožđa	11
A Preuzimanje gvožđa od strane eritroidnih ćelija	11
B Razlaganje gvožđa iz hemoglobina	12
1.4.5. Sinteza hema	13
1.5. ETIOLOGIJA	14

1.6.	PATOGENEZA	19
1.7.	KLINIČKA SLIKA	21
1.8.	LABORATORIJSKI NALAZ	24
1.9.	DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	32
1.10.	TERAPIJA	34
2.	SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI	38
2.1.	UVOD	38
2.2.	SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI U ZDRAVIH OSOBA	38
2.3.	SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I ERITROPOEZA	39
2.4.	SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I STATUS GVOŽĐA	39
2.5.	SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I ANEMIJA U SKLOPU HRONIČNIH BOLESTI	40
II	CILJ RADA	42
III	MATERIJAL I METODE RADA	43
IV	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	45
1.	Demografske i kliničke karakterisitke pacijenata u ispitivanim grupama	45
2.	Hematološki parametri u ispitivanim grupama	49
3.	Međupovezanost ispitivanih parametara	61
4.	Određivanje najboljeg dijagnostičkog markera ROC krivom	65
5.	Karakteristike limfoproliferativnih bolesti	68
V	DISKUSIJA	76
VI	ZAKLJUČAK	86
VII	LITERATURA	87

I PREGLED LITERATURE

1. ANEMIJA ZBOG DEFICITA GVOŽĐA

1.1. DEFINICIJA

Eritrociti u perifernoj krvi cirkulišu do 120 dana, koliko iznosi normalan životni vek. Svakodnevno oko 1% ukupne mase eritrocita biva izgubljen i zamenjen novostvorenim ćelijama.

Anemija se (funkcionalno) definiše kao smanjenje mase eritocita u organizmu da adekvatno snabdeva kiseonikom periferna tkiva.

U kliničkom radu, iz praktičnih razloga se prisustvo anemije ustanovljava kada postoji smanjenje koncentracije bilo kojeg od tri parametra eritrocitne loze merenim u punoj krvi: koncentracije hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita ispod normalnih vrednosti.

Anemija zbog deficita gvožđa nastaje kada su raspoložive količine gvožđa u organizmu nedovoljne da podrže normalnu produkciju eritrocita¹.

1.2. ISTORIJAT

Kliničke manifestacije anemije zbog deficita gvožđa prepoznate su još od davnina. Oko 1500. godina pre nove ere opisana je bolest koju karakterišu bledilo, gušenje i otoci, u Ebersovom Papirusu, koji se smatra najstarijim postojećim kompletnim terapijskim vodičem. U šesnaestom veku postaje dobro poznata kao Chlorosis od starogrčke reči, što znači zelena bolest. Anemija, hipohromija i nedostatak gvožđa u krvi su prvi put povezane sa ovom bolešću 1830. godine². Pierre Blaud opisuje dobar odgovor na preparate gvožđe sulfata 1832. godine, što potvrđuje više drugih autora³. Gvožđe sulfat ostaje kamen temeljac moderne terapije anemije zbog deficita gvožđa.

U dvadesetom veku, početkom tridesetih godina opisana je hipohromna anemija čije su karakteristike vrlo slične anemiji zbog deficita gvožđa kakvu poznaje medicina danas. Javljala se uglavnom kod žena, u četvrtoj i petoj dekadi života⁴.

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), deficit gvožđa predstavlja najčešću formu malnutricije na svetu, zahvatajući oko 2 milijarde ljudi⁵. Ima visoku učestalost javljanja u zemljama u razvoju gde predstavlja značajan zdravstveni problem, ali je isto tako čest i značajan u ekonomski najrazvijenijim zemljama, naročito u populaciji odojčadi, male dece, žena sa obilnim menstrualnim ciklusima, u trudnoći i puerperijumu⁶.

Podaci o učestalosti variraju od zemlje do zemlje. Tako u Sjedinjenim američkim državama učestalost deficita gvožđa kod muškaraca do pedeset godina iznosi 1%, a preko pedeset godina 2-4%, kod žena u generativnom periodu 9-11% i 5-7% kod žena u postmenopauzi. Kod odojčadi i male dece javlja se u 9%. U mnogim zemljama je učestalost značajno veća (zemlje Azije, Afrike i Srednje Amerike) i to uglavnom u predelima tropskog pojasa gde postoji problem nedovoljne ishrane i gladi.

Anemija zbog deficita gvožđa je najčešća od svih anemija. Njena učestalost kod muškaraca je oko 1%, a kod žena 2-5%, dok je kod male dece do 3% u Sjedinjenim američkim državama⁷. Po nekim autorima podaci o učestalosti su dva puta veći u ovoj zemlji⁸. Veliki je broj zemalja gde i do 40% žena ima anemiju zbog deficita gvožđa. Prema studiji Unicefa iz 2000. godine, u Srbiji je skoro svako treće dete uzrasta od 6 do 60 meseci anemično.

Anemija zbog deficita gvožđa povećava morbiditet i mortalitet⁹. Kod dece može doći do usporenog razvoja i pojave kognitivne disfunkcije¹⁰. Kod odraslih utiče na radnu sposobnost i kvalitet života. Zbog toga predstavlja značajan problem i veliki izazov za sve sisteme javnog zdravlja.

1.4. METABOLIZAM GVOŽĐA

Gvožđe je neophodno za normalno funkcionisanje mnogih metaboličkih procesa. Biološki važnu ulogu ima zahvaljujući svojim osobinama: da postoji u više od jednog stabilnog oksidativnog stanja (feri i fero), kao i da formira mnoge komplekse. Zahvaljujući

tome ima bitnu ulogu u važnim enzimskim reakcijama transporta kiseonika i elektrona, kao i ćelijske produkcije energije, učestvuje u metabolizmu kateholamina i sintezi DNA. Pored fiziološki aktivnih jedinjenja gvožđa, od kojih su mnogi proteini hema, postoje i specijalizovani proteini za transport i skladištenje gvožđa. Njihova je uloga da ga drže u nerastvorljivom stanju i spreče potencijalnu toksičnost ovog reaktivnog metala. Zbog nepostojanja fizioloških mehanizama ekskrecije, kontrola balansa gvožđa je moguća samo na nivou apsorpcije.

1.4.1. Distribucija gvožđa

Rezerve gvožđa na rođenju iznose oko 75mg/kg. Posle prvih par meseci života ove vrednosti naglo padaju zbog intenzivnog rasta i razvoja. Koncentracija gvožđa u telu odraslog čoveka normalno iznosi 50mg/kg, a kod žena 40mg/kg.

Najveću komponentu čini cirkulišući hemoglobin sa ukupno oko 2000mg gvožđa. Veći deo preostale količine je deponovan u proteinima feritinu i hemosiderinu, uglavnom u retikuloendotelijalnim ćelijama jetre, slezine i koštane srži (dobijen iz razgrađenih eritrocita), kao i u parenhimskim ćelijama jetre (dobijen od transferina) (Tabela 1).

Tabela 1. Preraspodela gvožđa kod zdravog čoveka (prosečna osoba, težina 70kg i visine 177cm)

Odeljak	Sadržaj gvožđa (mg)	Ukupna količina gvožđa u telu (%)
Gvožđe u hemoglobinu	2000-2500	67
Rezerve gvožđa (feritin, hemosiderin)	500-1000	27
Gvožđe u mioglobinu	130	3.5
Labilni odeljak	80	2.2
Gvožđe u ostalim tkivima	8	0.2
Transportno gvožđe	3-4	0.08

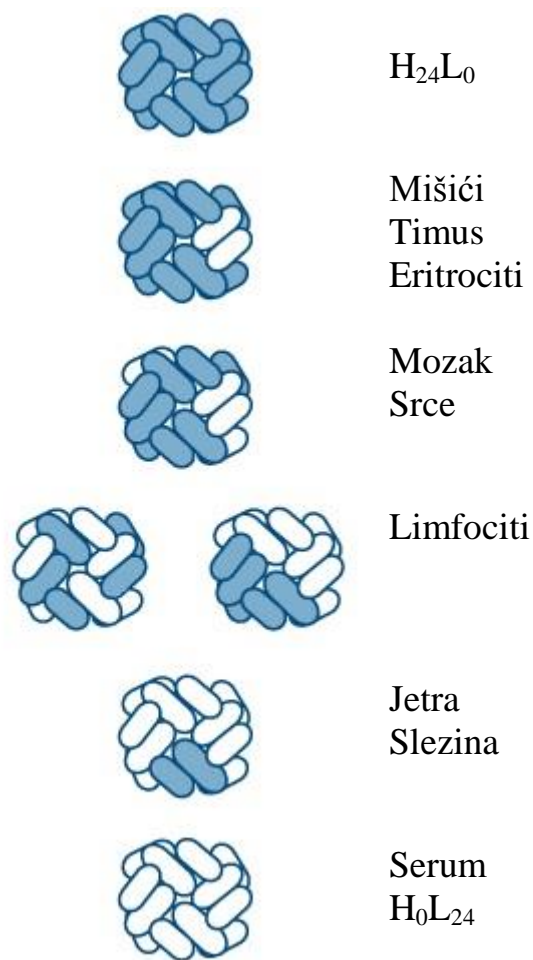
A Funkcionalni proteini koji sadrže gvožđe

Gvožđe kao sastavni deo hema u hemoglobinu ima ključnu ulogu u vezivanju i prenosu kiseonika iz pluća u periferna tkiva.

Hemoglobin sadrži četiri hem grupe vezane sa četiri globinska lanca, tako da može vezati četiri molekula kiseonika. Mioglobin, koji sadrži do 5% od ukupnog gvožđa, sadrži jednu hem grupu vezanu za polipeptidni lanac, ima veći afinitet za kiseonik od hemoglobina, i čini kiseoniku rezervu u mišićima. Mitohondrije sadrže seriju hemskog i nehenskog proteina gvožđa (uključujući citohrom a, b, c, sukcinat dehidrogenazu i citohrom oksidazu). Gvožđe ulazi u sastav i mnogih drugih enzima neophodnih za život ćelije.

B Feritin i hemosiderin

Feritin je primarni depo protein gvožđa, hidrosolubilna je i obezbeđuje rezerve gvožđa. Sastoji se od približno sferičnog apoproteinskog prstena koji okružuje jezgro ferihidroksifosfata sa 4000 atoma gvožđa. Apoferitin se sastoji od 24 subjedinice sa dva imunološki različita tipa: H (teški) i L (laki). Monomeri H imaju feroksidaznu aktivnost i omogućuju apoferitinu brzo preuzimanje ili otpuštanje gvožđa. Apoferitin L snažnije zadržava gvožđe, te je zastupljeniji u feritinskim depovima gvožđa u jetri i slezini¹¹ (shema 1.). Unutrašnjost molekula feritina komunicira sa spoljnom sredinom preko šest kanala kroz koje gvožđe u fero obliku može da uđe i izađe. Feritin se nalazi u skoro svim ćelijama i telesnim tečnostima. Plazma feritin je uglavnom sastavljen od L subjedinica, a koncentracija feritina je u korelaciji sa ukupnim rezervama gvožđa, zbog čega je neizostavan u dijagnostičkom postupku.



Shema 1. Prikaz humanih izoferitina

Način na koji dolazi do mobilizacije gvožđa iz feritina je slabo razjašnjen, uključuje redukciju trovalentnog u dvovalentno gvožđe i difuziju van apoferritinskog prstena. Da bi gvožđe prošlo od citozola do plazme, mora se reoksidirati uz pomoć hefestina u ćelijskoj membrani ili ceruloplazmina u plazmi, pre vezivanja za transferin.

Hemosiderin je gvožđe proteinski kompleks nerastvorljiv u vodi. Nalazi se predominantno u makrofazima. U patološkim stanjima može se akumulirati u ogromnim količinama u skoro svim tkivima.

C Transferin i transferinski receptori

Transportni deo ukupnog gvožđa je najmanji, ali najaktivniji. Sastavljen od pojedinačnih polipeptidnih lanaca, svaki molekul transferina ima dva mesta za vezivanje trovalentnog gvožđa, bilobarne je građe sa po dva domena: N i C (amino i karboksi terminal). Gvožđe se vezuje za oba domena, a normalno je 30% kapaciteta vezivanja gvožđa popunjeno¹². Apotransferin se sintetiše predominantno u hepatocitima, a manje od strane ćelija monocitno-makrofagnog sistema¹³. Preuzimanje gvožđa od transferina zahteva vezivanje za transferinske receptore na površini ćelije (TFR). Drugi tip transferinskih receptora (TFR2) takođe vezuje transferin, reguliše homeostazu gvožđa uticajem na sintezu hepcidina.

Laktoferin je sličan transferinu, prenosi gvožđe u mleku.

1.4.2. Balans gvožđa u zdravih osoba

Količina gvožđa u telu na rođenju zavisi od zapremine krvi i koncentracije hemoglobina. Odloženo povezivanje pupčane vrpce vodi povećanju mase eritrocita putem placentalne transfuzije. Nivo rezervi materinskog gvožđa ima malo uticaja na fetalno gvožđe. Rezerve gvožđa na rođenju koje iznose oko 75 mg/kg se zbog naglog rasta i razvoja potpuno isprazne do druge godine. Zatim dolazi do postepenog akumuliranja rezervi gvožđa tokom detinjstva do 5 mg/kg. Kod muškaraca od 15 do 30 godina života rezerve se dalje uvećavaju do 10-12 mg/kg, tako da su dovoljne za period od četiri godine u slučaju prestanka unosa ili apsorpcije gvožđa¹⁴.

Kod žena u generativnom periodu su rezerve manje nego kod muškaraca, a potrebe su dvostruko veće zbog stalnog fiziološkog gubitka. Još veće potrebe su tokom trudnoće. Potrebe i rezerve gvožđa se izjednačavaju sa onim kod muškaraca tek u menopauzi.

1.4.3. Apsorpcija gvožđa

Apsorpcija gvožđa zavisi ne samo od količine gvožđa u ishrani, već i od njegove iskoristljivosti kao i od trenutnih potreba organizma. Prosečna ishrana u razvijenim zemljama obezbeđuje unos gvožđa u količini od 10-20 mg dnevno¹⁵. Dnevna količina apsorbovanog gvožđa zavisi od potreba i gubitaka. Minimalne dnevne potrebe u zdravih jedinki su date na tabeli broj 2.

Tabela 2. Minimalne dnevne potrebe za gvoždem

	Količina gvožđa koja se mora dnevno apsorbovati za sintezu hemoglobina (mg)	Količina gvožđa koja se mora uneti hranom dnevno (mg)
Odojčad	1	10
Deca	0.5	5
Žene u generativnom periodu	2	20
Trudnice	3	30
Muškarci i žene u postmenopauzi	1	10

Od ukupno unete količine gvožđa putem hrane, samo se deseti deo apsorbuje. Na apsorpciju gvožđa utiču razni faktori na više različitih nivoa.

A Faktori ishrane i digestivnog trakta

U normalnoj ishrani preovlađuje nehemska gvožđe iz cerealijskih proizvoda, dok je do jedne trećine hem gvožđe iz ribe i mesa. Čak i u uslovima deficijencije gvožđa maksimalna apsorpcija je 3-4 mg dnevno, a u pretežno vegetarijanskoj ishrani još je manja. Najvećim delom se gvožđe apsorbuje u duodenumu, a značajno manje u jejunumu, verovatno zbog porasta alkalnosti i formiranja nerastvorljivih gvožđe hidrosidnih kompleksa. Pojedini faktori u ishrani ometaju apsorpciju gvožđa, te se preporučuje uzimanje terapijskog gvožđa na prazan stomak¹⁶.

B Regulacija transporta kroz intestinalnu mukozu

Činjenica da su putevi apsorpcije neorganskog gvožđa i gvožđa iz hema različiti, otežava razumevanje mehanizma apsorpcije gvožđa.

Opisano je više mehanizama vezivanja neorganskog gvožđa za membranu mukoze, oba specifična, mehanizam zasićenja i posredovanjem receptora, kao i pasivna difuzija u slučaju visokih doza.

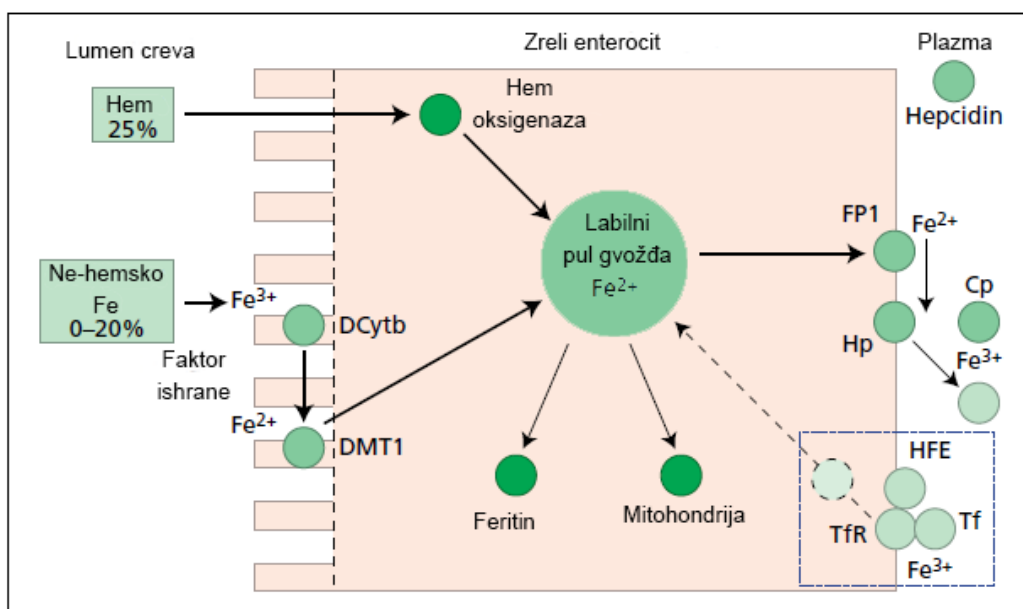
Nedavno otkriveni proteini membranskog transporta, regulatorni proteini i oksidoreduktaze uključene u transport gvožđa kroz intestinalne ćelije su dati na tabeli 3.

Tabela 3. Gvožđe transportni proteini, oksidoreduktaze, proteini skladištenja i regulacije

Geni (Protein)	Hromozomska lokacija	Tkivna ekspresija	Funkcija	Regulacija	Mutacije i bolesti
DcytB (duodenalni citohrom <i>b1</i>)	-	Enterocit+	Gvožđe reduktaza	Fe (hepcidin)	-
DMT1 (SLC11A2)	12q13	Svuda prisutan	Preuzimanje gvožđa	Fe (3' IRE)	-
Hemojuvelin (HJV)	1q21	Jetra, srce, mišići	Regulator sinteze hepcidina	?	Juvenilna hemohromatoza
Feroportin 1(SLC11A3)	2q32	Jetra, slezina, enterociti	Izbacivanje gvožđa	Fe (5' IRE)	Humana hemohromatoza autozomno dominantna
Hepcidin	19q13	Plazma (jetra)	Regulacija transporta gvožđa	Fe (HFE)	Juvenilna hemohromatoza
Hephestin	Xq11-q12	Enterociti	Fe ²⁺ oksidaza	-	-
HFE	6p21.3	Svuda prisutan	Regulacija preuzimanja transferinskog gvožđa i ekspresija hepcidina	?	Humana hemohromatoza autozomno recesivna
Transferin receptor (TFRC)	3q26.2-qter	Svuda prisutan – najviše u eritroblastima	Vezivanje transferina	Fe (IRE)	-
Transferin receptor (TFR2)	7q22	Svuda prisutan	Vezivanje transferina, homeostaza gvožđa, regulator sinteze hepcidina	No IRE	Humana hemohromatoza autozomno recesivna
Transferin	3	Plazma, ekstravaskularni proctor	Transport gvožđa	Rezerve gvožđa	Atransferinemija
Feritin teški lanci (FTH1)	11q13	Svuda prisutan	Skladištenje gvožđa	Fe (IRE)	Autozomno dominantno nagomilavanje gvožđa (vrlo retko)
Feritin laki lanci (FTL)	19q13.3-q13.4	Svuda prisutan	Skladištenje gvožđa	Fe (IRE)	Hiperferitinemia i sindrom katarakte
IRP1	9p22-p13	Svuda prisutan	Regulacija sinteze FTH, FTL, TFRC, DMT1, ferroportin 1, ALAS2	Rezerve gvožđa	Nije poznato
IRP2	15	Svuda prisutan	Kao IRP1	Rezerve gvožđa	Nije poznato

IRE- iron response element; IRP-iron regulatory protein

Nakon redukcije trovalentnog u dvovalentno gvožđe od strane duodenalne citohrom b reduktaze^{17,18}, gvožđe biva transportovano u intestinalnu ćeliju uz učešće divalentnog metal transportera-DMT-1¹⁹. Pretpostavlja se da gvožđe ulazi u labilni pul i jedan deo može biti inkorporiran u feritin i izgubljen kada dodje do eksfolijacije ćelija. Gvožđe koje se zadržava u organizmu transportuje se kroz seroznu membranu uz pomoć feroportina 1 pre nego ga preuzme transferin kao trovalentno gvožđe. Proces oksidacije iz dvovalentnog u trovalentno gvožđe prilikom bazolateralnog transfera se odvija verovatno uz učešće hefestina, ferooksidaze koja sadrži bakar i lokalizovana je intracelularno²⁰. Ovaj proces je prikazan na shemi 2.



Shema 2. Molekularni putevi apsorpcije gvožđa

Gvožđe iz hema se preuzima endocitozom i oslobađa intracelularno dejstvom hem oksigenaze pre ulaska u labilni pul, a zatim sledi zajednički put sa neorganskim gvoždem.

C Regulacija apsorpcije gvožđa

Apsorpcija gvožđa može biti regulisana na nivou preuzimanja od strane mukoze i na nivou transfera prema krvi. Zavisí od rezervi gvožđa u organizmu, hipoksije i stepena hematopoeze. Dva modela su predstavljena u cilju objašnjenja regulacije apsorpcije gvožđa: model kripte i noviji, hepcidin model.

Po prvom modelu enterociti u kriptama duodenuma preuzimaju gvožđe iz plazme. Intraćelijski nivo gvožđa u ovim ćelijama odgovara rezervama gvožđa u organizmu, određujući količinu gvožđa koja će se apsorbovati iz lumena creva. Ćelije kripti ispoljavaju oba transferinska receptora (TfR1 i TfR2) koji regulišu ćelijsko preuzimanje gvožđa vezanog za transferin iz plazme²¹.

TfR1 se karakteriše sveprisutnošću, i smatra se da je transferin posredovano preuzimanje gvožđa prisutno kod većine ćelija. Nasuprot njemu, prisustvo TfR2 je ograničeno na hepatocite, duodenalne kriptalne ćelije i eritroidne ćelije, što ukazuje na više specijalizovanu ulogu u metabolizmu gvožđa.

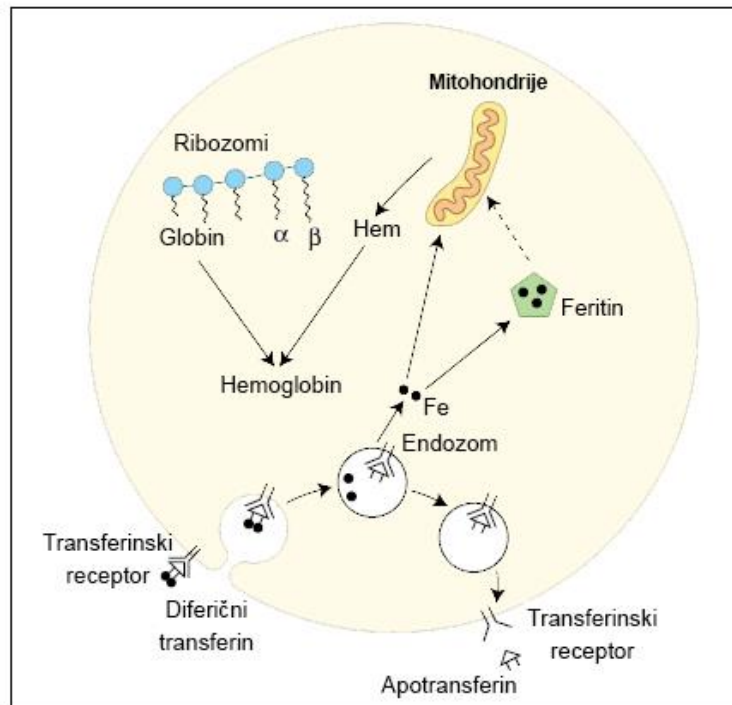
Hepcidin je polipeptid sastavljen od 25 aminokiselina i ima centralnu ulogu u regulaciji apsorpcije gvožđa od strane ćelija intestinalne mukoze kao i oslobađanju iz makrofaga²². Hepcidin deluje kao negativni regulator: blokira apsorpciju gvožđa u crevima i blokira otpuštanje gvožđa iz makrofaga. HFE, TfR2 i hemojuvelin najverovatnije imaju indirektnu ulogu u regulaciji sinteze hepcidina. Hepcidin se predominantno sintetiše u jetri, a eliminiše putem bubrega. Mehanizam dejstva hepcidina se odvija vezivanjem za ferroportin, čiji je hepcidin ligand. Posledica je degradacija ovog kompleksa receptor-ligand²³. Hepcidin je homeostatski regulisan gvožđem i eritropoeznom aktivnošću. Nagomilavanje gvožđa stimuliše produkciju hepcidina, i suprotno, u slučaju deficita gvožđa dolazi do supresije produkcije hepcidina, omogućavajući povećanu apsorpciju gvožđa i popunjavanje rezervi. Molekularni mehanizmi ove regulacije i pored ogromnog interesovanja još uvek nisu jasni. Započela su brojna istraživanja primene hepcidina u dijagnostičke i terapijske svrhe.

1.4.4. Unutrašnja razmena gvožđa

A Preuzimanje gvožđa od strane eritroidnih ćelija

Ispitivanja radioaktivnim gvožđem radi praćenja sudbine gvožđa vezanog za plazma transferin, pokazala su da 85% gvožđa normalno ulazi u razvojne forme eritroidnih ćelija radi ugradnje u hemoglobin. Ovakva tkivna distribucija gvožđa vezanog za transferin se odražava na ekspresiju transferinskih receptora, sa najvećom koncentracijom na ćelijama sa velikim potrebama za gvožđem. To su uglavnom sve ćelije sa visokim stepenom proliferacije, a normalno dominiraju ćelije eritrona.

U slučaju da ćelija nema dovoljno gvožđa, povećava se ekspresija površinskih transferinskih receptora, a smanjuje ako ima dovoljno gvožđa. Ćelijski transferinski receptori imaju najveći afinitet prema diferičnom transferinu. Nakon što ćelija preuzme ovaj kompleks receptor posredovanom endocitozom, dolazi do oslobađanja gvožđa u endozomu i povratka apotransferina i receptora u plazmu i na površinu ćelije. Gvožđe napušta endozom uz pomoć DMT1 i ulazi u mitohondrije ili feritin (shema broj 3).

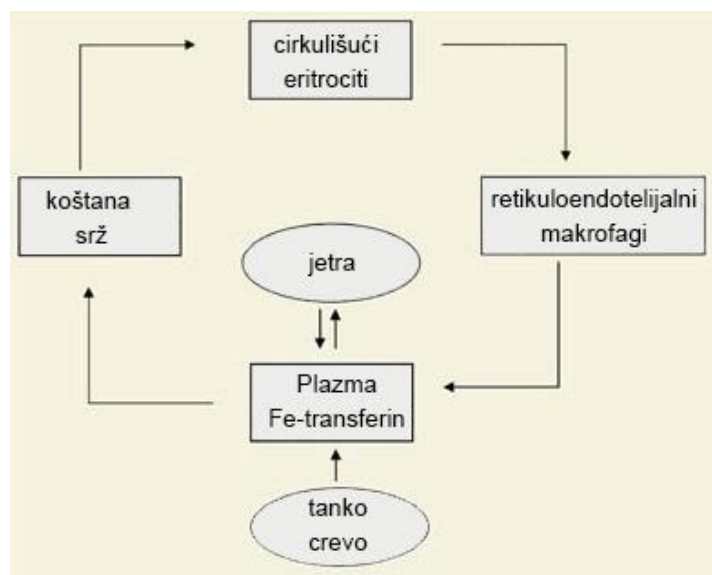


Shema 3. Inkorporacija gvožđa iz plazma transferina u hemoglobin u razvojnih ćelija crvene loze

B Razlaganje gvožđa iz hemoglobina

Nakon fagocitoze od strane makrofaga, hem iz ostarelih eritrocita biva razložen od strane hem oksigenaze i dolazi do oslobađanja gvožđa. Kao dvovalentno gvožđe može ući u sastav feritina ili oslobođeno u plazmu gde se vezuje za transferin. Oslobađanje gvožđa iz makrofaga je kontrolisano od strane hepcidina.

Veći deo funkcionalnog gvožđa u organizmu ne potiče od svakodnevne intestinalne apsorpcije, nego od reciklisanog prisutnog gvožđa (shema broj 4). Makrofagi obezbeđuju najveći deo gvožđa za potrebe eritrona.



Shema 4. Ciklus gvožđa kod ljudi

Gvožđe (Fe), ulazi u telo kroz tanko crevo i putuje u plazmi vezano za transferin. Isporučuje se eritroidnim ćelijama koštane srži, gde se ugrađuje u hemoglobin i oslobađa u cirkulaciju u zrelih eritrocitima. Nakon životnog veka od oko 120 dana, eritrocite hvataju makrofagi u retikuloendotelnom sistemu. Odatle se Fe izdvaja iz hemoglobina i vraća u plazmu, gde se veže za transferin, kompletirajući ciklus. Višak Fe se skladišti u jetri.

1.4.5. Sinteza hema

Kod zdravih osoba, čak 80-90% gvožđa koje uđe u prekursorne eritroidne ćelije biva preuzeto od strane mitohondrija radi sinteze hema. Većina preostalog gvožđa će biti pohranjena u obliku feritina^{24,25}.

Hem se sastoji od protoporfirinskog prstena sa atomom gvožđa u centru. Sintetiše se od prekursora sukcinil koenzim A i glicina, formirajući beta aminolevulonsku kiselinu (ALA) pod dejstvom ALA sintetaze (ALAS), sa piridoksal fosfatom kao koenzimom. Četiri molekula porfobilinogena pod uticajem porfobilinogen deaminaze i uroporfirinogen kosintetaze formiraju uroporfirinogen III od koga nastaje protoporfirin IX. Završna reakcija u sintezi hema je vezivanje gvožđa (fero jona) za protoporfirinski prsten pod uticajem enzima ferohelataze.

Mitohondrije igraju glavnu ulogu u sintezi hema pošto sadrže ALAS, koproporfirinogen oksidazu i ferohelatazu. Zrele ćelije eritrocitne loze, pošto ne sadrže mitohondrije, ne mogu da sintetišu hem²⁶.

1.5. ETIOLOGIJA

Deficit gvožđa se može javiti zbog povećanog gubljenja gvožđa iz organizma (hroničnog krvarenja), povećanih potreba organizma za gvožđem, neadekvatnog unosa hranom, malapsorpcije gvožđa, genetskih faktora ili pak kombinacijom navedenih faktora.

Hronično krvarenje je glavni uzrok anemije zbog deficita gvožđa. Značajno je zbog velike učestalosti, te je neophodan pravilan pristup radi precizne dijagnoze i adekvatne terapije što je u mnogim slučajevima bitnije za zdravlje pacijenta nego samo popravljavanje statusa gvožđa.

U zdravih osoba 1ml krvi sadrži približno 0,5 mg gvožđa. Hronični gubitak krvi od 4ml dnevno (2mg gvožđa) se ne može nadoknaditi ni uz normalnu ishranu, vremenom će dovesti do deficita gvožđa. Najčešći uzroci krvarenja su dati na tabeli broj 4.

Tabela 4. Uzroci gubitka krvi

DIGESTIVNI TRAKT		RESPIRATORNI TRAKT
Jednjak	Ulkus	Karcinom
Varicesi	Varicesi	Epistaksa
Želudac	Kolon	Idiopatska plućna hemosideroza
Angiodisplazija	Amebijaza	Infekcije
Antralna vaskularna ektazija	Angiodisplazija	Teleangiektazije
Karcinom	Karcinom	BILJARNI TRAKT
Gastritis	Divertikulum	Aberantni pankreas
Hemangiom	Hemangiom	Karcinom
Hijatalna hernija	Polip	Holelitijaza
Hipergastrinemija	Teleangiektazija	Intrahepatično krvarenje
Leiomiom (Ménétrieova bolest)	Ulcerativni kolitis	Ruptura aneurizme
Hipertrofija mukoze		Trauma

Gastrointestinalno krvarenje je najčešći uzrok deficita gvožđa kod odraslih muškaraca, a kod žena je na drugom mestu, odmah iza menstrualnih gubitaka krvi. Bilo koja krvareća lezija digestivnog trakta može dovesti do deficita gvožđa. Najčešće se radi o okultnom krvarenju ili gubitku vrlo male količine krvi koje uglavnom ostaje neprimećeno čak sve do pojave simptoma anemije.

Krvarenja iz proksimalnog dela digestivnog trakta se uglavnom javljaju zbog duodenalnog ili gastričnog ulkusa, gastritisa, erozija kod hijatalne hernije.

Peptički ulkusi su čest uzrok anemije zbog deficita gvožđa, a udruženost sa *Helicobacter pylori* infekcijom je dokumentovana u brojnim studijama^{27,28,29}. Anemija zbog deficita gvožđa se javlja kod 15% pacijenata sa hijatalnom hernijom³⁰, a čak kod 30% ako se radi o velikoj herniji³¹. Gastrične ulceracije sa krvarenjem se mogu javiti i u poremećajima sa hipergastrinemijom, kao što su Zollinger-Ellison sindrom i pseudo Zollinger-Ellison sindrom³².

Oko dve trećine pacijenata sa hemoroidima je imalo bar jednu epizodu krvarenja, ali čak i tada veliki broj ovih pacijenata čeka bar godinu dana da bi se javio lekaru, a jedna trećina i do 10 godina. Kod ovih pacijenata je neophodna eksploracija digestivnog trakta, da bi se isključilo postojanje neke druge krvareće lezije koja može biti mnogo opasnija.

Intestinalni parazitizam je čest uzrok gubitka krvi u mnogim delovima sveta^{33,34}. Divertikuli kolona i adenomatozni polipi takođe krvare. U pacijenata sa ulcerativnim kolitisom čak 81% ima anemiju zbog deficita gvožđa³⁵.

Anemija zbog deficita gvožđa može biti prvi znak malignih neoplazmi digestivnog trakta, te se vrlo često otkrije u ranoj operabilnoj fazi zahvaljujući odgovornom prisupu hematologa. Ovo se naročito odnosi na karcinome debelog creva.

Brojni lekovi mogu uzrokovati krvarenje iz gornjeg dela digestivnog trakta. Najznačajniji su svakako nesteroidni antiinflamatorni lekovi, uključujući salicilate (aspirin). Oni dovode do oštećenja mukoze koje se može manifestovati petehijama, erozijama i ulkusima. Javlja se više kod starijih pacijenata sa višim, antiinflamatornim dozama lekova³⁶. Brojni radovi i studije su posvećeni ovom problemu, a naravno najviše je navođen aspirin^{37,38}. Od ostalih lekova treba spomenuti kortikosteroidne i antikoagulantne lekove.

Vaskularne anomalije takodje dovode do povremenih krvarenja i deficita gvožđa. Angiodisplastične lezije se mogu javiti u bilo kom delu digestivnog trakta, najčešće

u kolonu. Mogu dovesti do značajnijih gubitaka krvi, pa je neophodna primena endoskopskih metoda u dijagnostici³⁹.

Gastrične vaskularne ektazije mogu takođe biti uzrok gubitka krvi^{40,41}. Razne vrste hemangioma, kao što su kutani i intestinalni, mogu biti uzrok krvarenja^{42,43}.

Hereditarna hemoragična teleangiektazija je retka bolest, ali je uvek praćena anemijom zbog deficita gvožđa⁴⁴.

Menstrualna krvarenja su najučestaliji uzrok anemije zbog deficita gvožđa kod žena^{45,46,47}. Zdrave žene normalno gube tokom menstrualnog ciklusa 35-80ml krvi⁴⁸. Svaki gubitak veći od navedenog, bilo da se radi o obilnijim ili produženim ciklusima (više od 7 dana), kod većine žena vremenom dovodi do pojave anemije zbog deficita gvožđa. Nisu retki ni zapaljenski procesi genitalnog trakta, hormonski poremećaji, upotreba intrauterinih kontraceptiva, benigni i maligni tumori, kao uzrok anemije zbog deficita gvožđa.

Krvarenja iz respiratornog sistema mogu dovesti do pojave anemije zbog deficita gvožđa. Akutne alveolarne hemoragije mogu u kratkom vremenu uzrokovati anemiju⁴⁹. Povećan broj retikulocita i hiperbilirubinemija mogu dovesti do pogrešne dijagnoze hemolizne anemije. Problem se može javiti i kod ponavljanih hemoptizija, koje ako su diskretne, mogu biti neprimećene od strane pacijenta, ili ukoliko dolazi do gutanja krvi, melena može dovesti do dijagnostičke konfuzije.

Idiopatska plućna hemosideroza se javlja kod dece, praćena je često anemijom zbog deficita gvožđa koja je obično prvi i jedini simptom^{50,51,52}. Anemija je čest nalaz i kod pacijenata sa Goodpasture sindromom⁵³, kongenitalnim anomalijama respiratornog trakta, zapaljenskim i tumorskim procesima.

Davalaštvo krvi, može biti važan izvor gubitka gvožđa ako je redovno i više od dva puta godišnje. Treba istaći da je u najvećem broju slučajeva vrednost koncentracije hemoglobina jedina analiza na osnovu koje se odlučuje o statusu davaoca. Rezerve gvožđa su bile smanjene kod 8% muških i 23% ženskih donatora⁵⁴. Učestalost deficijencije gvožđa raste sa povećanjem frekvence davanja krvi. Zato bi trebalo sprovesti odgovarajuće dijagnostičke postupke i preporučiti suplementnu terapiju gvožđa.

Jatrogena anemija je takođe dosta česta u pacijenata sa hroničnim bolestima, nastaje zbog svakodnevnog uzimanja krvi radi dijagnostičkih analiza. U studiji rađenoj na 100 hospitalizovanih pacijenata, prosečni gubitak krvi je bio 12,4ml dnevno, odnosno 175ml tokom hospitalizacije. Transfuzije krvi su bile neophodne kod 36% pacijenata⁵⁵. Jatrogena anemija je česta i kod pacijenata na hemodijalizi, između ostalog i zbog zadržavanja krvi u aparatima za hemodijalizu^{56,57}, Terapija eritropoetinom kod ovih pacijenata može dovesti do funkcionalne deficijencije gvožđa i pored popunjenih rezervi gvožđa, te je parenteralna terapija preparatima gvožđa neophodna⁵⁸.

Povećane potrebe organizma za gvoždem su kod odojčadi, dece i adolescenata, kao i u periodu trudnoće i dojenja.

Kod odraslih zdravih muškaraca potrebe za gvoždem su relativno male. Nasuprot tome, kod odojčadi, dece i adolescenata su relativno velike, zbog naglog rasta i razvoja. Rast je najveći u prvoj godini života, težina i zapremina krvi se utrostručuju, dok se masa cirkulišućeg hemoglobina udvostruči. Da bi se zadovoljile potrebe ovakvog rasta, odojčetu treba 135-200mg gvožđa u prvoj godini života, a čak 350mg prevremeno rođenim⁵⁹. Bez adekvatne suplementacije teško je zadovoljiti ovolike potrebe za gvoždem. Dojilje moraju uzimati preparate gvožđa, a odojčadi koja su na veštačkoj ishrani davati adaptirana mleka sa dovoljnim količinama gvožđa. Stalna upotreba kravljeg mleka je najvažniji uzrok anemije zbog deficita gvožđa u prve dve godine života⁶⁰. Nakon ovog perioda, deca u prvoj deceniji života zahtevaju pozitivan bilans gvožđa oko 0,3mg dnevno, da bi se u drugoj deceniji tokom ubrzanog rasta povećale na 0,6mg dnevno, a devojčice po dobijanju ciklusa imaju iste potrebe kao odrasle žene⁶¹.

Glavno iscrpljenje ograničenih rezervi gvožđa kod mlade žene je trudnoća. Svaka majka tokom trudnoće izgubi prosečno oko 680 mg gvožđa (tabela broj 5).

Tabela 5. Balans gvožđa u trudnoći

Sudbina gvožđa	Srednja vrednost gvožđa(mg)	Opseg vrednosti gvožđa(mg)
Gubitak zbog potreba fetusa	270	200–370
Gubitak u placenti i pupčanoj vrpci	90	30–170
Gubitak zbog krvarenja na porođaju	150	90–310
Redovan gubitak gvožđa	170	150–200
Gubitak zbog povećanja mase eritrocita	450	200–600
Ukupno	1,130	670–1,650
Vraćanje u rezerve posle porođaja zbog smanjenja mase eritrocita	450	200–600
Neto gubitak (za 9meseci)	680	470–1,050

Dodatnih oko 450 mg gvožđa je neophodno da podrži uvećanje zapremine krvi tokom trudnoće. Ukoliko nije na raspolaganju, dolazi do pojave anemije. Najveće potrebe su u zadnja tri meseca trudnoće, i neophodna je terapija gvožđem u ovom periodu⁶². U periodu dojenja su potrebe takođe povećane, i zbog ponovnog uspostavljanja menstrualnih ciklusa.

Nedovoljan unos gvožđa ishranom se retko danas sreće kao jedini uzrok anemije u razvijenim zemljama. Obično se radi o osobama koje sprovode rigoroznu dijetalnu ishranu zbog različitih razloga. U mnogim zemljama hrana se obogaćuje da bi se kompenzovala nedovoljna količina gvožđa u ishrani⁶³. Bira se ciljana hrana zavisno od zemlje do zemlje koja se obogaćuje gvožđem, a koju konzumira ugroženi deo populacije.

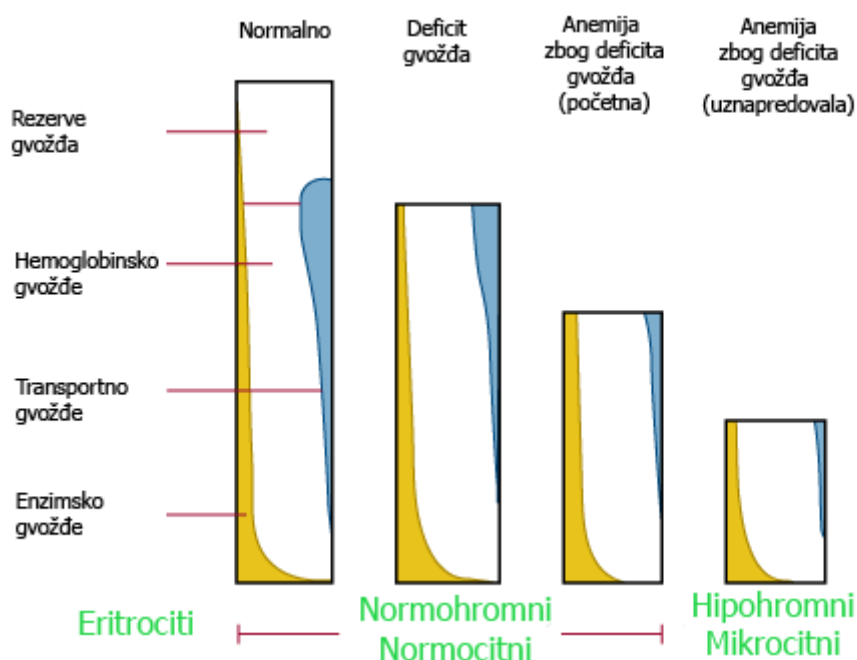
Nedovoljna apsorpcija gvožđa se javlja zbog više različitih uzroka. Gastrična sekrecija hlorovodonične kiseline je često smanjena kod osoba sa deficitom gvožđa, i kao uzrok i kao posledica⁶⁴. Apsorpcija gvožđa je značajno poremećena u pacijenata sa atrofičnim

gastritisom⁶⁵, a terapijske mere smanjenja hiperaciditeta antacidima i blokatorima sekrecije dodatno pogoršavaju apsorpciju gvožđa. Infekcija sa *Helicobacter pylori* je važan uzrok neobjašnjive anemije zbog deficita gvožđa, koja dobro reguje na eradikaciju bakterijske infekcije⁶⁶. Anemija zbog deficita gvožđa je česta komplikacija hirurških zahvata na želucu, kao što su totalna gastrektomija⁶⁷, parcijalna gastrektomija^{68,69}, vagotomija sa gastroenterostomom⁷⁰. Čest je nalaz anemije zbog deficita gvožđa kod pacijenata sa celijačnom bolesti^{71,72}.

Genetski faktori mogu imati ulogu u nastanku deficita gvožđa, pokazale su studije na blizancima⁷³. Pored ostalog, interesantna je hipoteza o polimorfizmu kolagenih receptora trombocita kao predisponirajućem faktoru za nastanak defita gvožđa⁷⁴.

1.6. PATOGENEZA

Sa razvojem deficita gvožđa dolazi do pražnjenja gvožđa iz različitih odeljaka po postepenom, preklapajućem modelu, kao što je šematski predstavljeno na shemi 5.



Shema 5. Stadijumi u razvoju deficita gvožđa

Rani deficit gvožđa obično ne pokazuje abnormalnosti u krvnoj slici, koncentracija gvožđa u serumu je ponekad ispod normalnih vrednosti, a rezerve gvožđa su značajno iscrpljene. Sa progresijom deficita gvožđa, razvoju anemije prethodi pojava morfoloških promena u krvi, neke ćelije mogu biti manje i bleđe nego normalne, koncentracija gvožđa u serumu je obično niska, ali može biti i normalna. Sa uznapredovalim deficitom gvožđa klasični znaci mikrocitne hipohromne anemije postaju manifestni.

Lako do umereno skraćenje životnog veka eritrocita je karakteristično za anemiju zbog deficita gvožđa, pogotovu ako je teža⁷⁵. Transport gvožđa u plazmi je normalan ili povišen. Procenat iskorišćenosti gvožđa u sintezi hemoglobina je normalan ili povišen⁷⁶. Eritropoeza je normalna ili blago neefektivna.

Sa smanjenjem gvožđa u organizmu, dolazi do promena u mnogim tkivima. Hemosiderin i feritin nestaju iz koštane srži i ostalih depoa. Dolazi do smanjenja aktivnosti i mnogih drugih važnih proteina sa gvožđem u svom sastavu: citohroma C, citohrom oksidaze, sukcinil dehidrogenaze, akonitaze^{77,78}, ksantin oksidaze⁷⁹, mioglobina⁸⁰.

Nivoi pojedinih proteina uključenih u homeostazu gvožđa su poremećeni⁸¹. U atletičara, suplementacija gvožđem je omogućavala bolje performanse^{82,83,84}, ali u ranijim studijama u ljudi sa deficitom gvožđa nisu zabeleženi poremećaji u potrošnji kiseonika pri naporu⁸⁵.

Zabeležena je snižena aktivnost monoaminooksidaze u jetri i trombocitima pacijenata sa deficitom gvožđa^{86,87}. Monoaminooksidaza je uključena u sintezu i katabolizam važnih neurotransmitera kao što su dopamin, norepinefrin i serotonin.

Odnos između deficita gvožđa i infekcije je kompleksan^{88,89}. Dokazane su bar dve abnormalnosti u imunom odgovoru: poremećaj celularnog imuniteta i uklanjanja bakterija fagocitozom. Poremećaj celularnog imuniteta uključuje redukciju u broju cirkulišućih T ćelija za 35%, a zahvaćene su i T helper i supresor ćelije⁹⁰. Fagocitna funkcija je narušena kod dece sa deficitom gvožđa, a popravljala se posle terapije preparatima gvožđa^{91,92}. Uklanjanje nekoliko tipova patogenih bakterija od strane neutrofila je bilo poremećeno⁹³. Dakle, i pored iznetih mišljenja da deficit gvožđa deluje bakteriostatski, zbog oslabljenog imunog odgovora postoji slabija otpornost prema infekcijama i veći rizik za nastanak infekcija kod osoba sa deficitom gvožđa.

Histološki nalazi su pokazali značajnu osetljivost ćelija sa visokim proliferativnim kapacitetom u gornjem delu digestivnog sistema na deficit gvožđa. Dolazi do atrofije mukoze jezika i jednjaka⁹⁴, želuca⁹⁵, tankog creva⁹⁶. Bukalna sluzokoža pokazuje istanjenje i keratinizaciju epitela sa povećanom mitotskom aktivnošću⁹⁷.

1.7. KLINIČKA SLIKA

Početak anemije zbog deficita gvožđa je najčešće podmucao, sa postepenom progresijom simptoma. Usled toga, kao i zbog brojnih kompenzatornih mehanizama, pacijenti se dobro prilagođavaju napredovanju bolesti, te odlažu odlazak lekaru za duži period.

Više interesantnih primera smo imali u našoj kliničkoj praksi. Nekoliko žena nam se javilo uplašeno tražeći hitan pregled, a glavni razlog njihovoj panici je naglo opadanje kose. Iako u anamnezi navode izražene tegobe unazad i po više godina, sa drastično smanjenim kvalitetom života zbog malaksalosti i zamaranja i pri najmanjem naporu, to ih nije zabrinulo ni približno kao gubitak kose da bi se javile lekaru. Ili bezbroj primera kada vam dovoze pacijenta, nepokretnog i u teškom opštem stanju zbog izražene hipoksije, a rodbina i pacijent traže hitnu transfuziju, tvrdeći da mu je loše samo zadnjih par dana. Dosta njih čeka poslednji momenat da se javi lekaru.

Tegobe koje se javljaju kod pacijenata su uzrokovane deficitom gvožđa, samom anemijom (hipoksijom) i kompenzatornim mehanizmima.

Ideja da i sam deficit gvožđa, u odsustvu anemije, daje prisustvo određenih tegoba, ispitivana je u brojnim studijama i radovima. Više studija je ukazalo da deficit gvožđa može dovesti do pojave tegoba kod pacijenata sa normalnim vrednostima hemoglobina^{84,98, 99,100,101}, ali ima studija koje nisu to potvrdile¹⁰². U jednoj randomiziranoj dvostruko slepoj studiji pacijenti sa deficitom gvožđa su imali značajnije poboljšanje simptoma posle terapije preparatima gvožđa u odnosu na placebo grupu¹⁰³, dok u drugim studijama nisu došli do istog zaključka¹⁰⁴. Ipak, na osnovu brojnih kontrolisanih studija u odojčadi^{105,106} i odraslih¹⁰⁷ jasno je da deficit gvožđa i bez anemije pogoršava brojne funkcije organizma.

Tegobe koje pacijenti sa anemijom zbog deficita gvožđa navode su brojni i zavise i od težine anemije. Najčešće se javljaju malaksalost i zamor, pogotovo pri naporu, razdražljivost, palpitacije, vrtoglavice, nesvestice, nedostatak vazduha, glavobolja, poremećaj koncentracije i sna, gubitak apetita, smanjenje libida. Kod pacijenata sa težim stepenom anemije, tegobe su još izraženije, javljaju se i zujanje ili sviranje u ušima, izražene tahikardije, pa čak i anginozni napadi. Ovako širok dijapazon tegoba govori da kod ovih pacijenata trpe zbog hipoksije skoro svi organi i sistemi.

Pokazano je da kod pacijenata i sa srednjim stepenom anemije, čak i kada su bez tegoba u miru, pri naporu su evidentna pogoršanja mišićnih funkcija^{108,109,110}.

Radne mogućnosti i produktivnost, pogotovu u obavljanju poslova koji zahtevaju neprekidnu i produženu aktivnost, značajno su smanjeni, a popravljaju se posle adekvatne terapije preparatima gvožđa^{111,112}. U ozbiljnim zemljama se ovom problemu pridaje i veliki ekonomski značaj.

Brojni poremećaji ponašanja su primećeni kod dece sa anemijom zbog deficita gvožđa^{113,114,115}. Ova deca su pokazivala razdražljivost, nemogućnost držanja duže pažnje i nezainteresovanost za okolinu. Neurološki razvoj kod odojčadi¹¹⁶ i sposobnost učenja kod starije dece¹¹⁷ mogu biti narušeni.

Poremećaj termoregulacije je takođe zabeležen kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa¹¹⁸, a retko navode i neuralgične bolove, vazomotorne poremećaje, osećaj peckanja i utrnulosti.

Kod pacijenata u kojih anemija zbog deficita gvožđa duže traje, javljaju se simptomi tipični za poremećaj građe i funkcije epitelnog tkiva. Naročito su zahvaćeni nokti, jezik i usna duplja, hipofarinks i želudac. Lezije epitela mogu se javljati udružene i istovremeno¹¹⁹, a mogu biti i pojedinačne.

Nokti postaju tanki, krti, lako lomljivi. Velike studije su pokazale da nizak nivo feritina predstavlja faktor rizika za opadanje kose¹²⁰. Jezik je crven, atrofičnih papila, a javlja se osećaj bola ili pečenja pri dodiru sa hranom ili spontano. Ponekad se javljaju i disfagične tegobe. Pored gubitka apetita, može se javiti i poremećaj navika u ishrani (pica simptom). Javlja se pojava da pacijenti imaju želju da unose neku od hranljivih supstanci u velikim količinama, i najčešće samo nju. Česta je pojava pagofagije, kada unose po nekoliko tanjira leda dnevno u trajanju od bar dva meseca. U jednoj studiji pacijenti su unosili prosečno po 2kg leda, dok su neki unosili 4-9 kg dnevno¹²¹. Terapija gvoždem je bila efikasna kod ovih pacijenata¹²². Veoma je neobično kada pacijenti sa ovim simptomom unose bizarne supstance koje nisu za jelo¹²³. Ovaj poremećaj se javlja kod 50% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa po nekim istraživačima¹²⁴, a približno polovina je unosila led. Radi se o kompulzivnom unošenju samo jedne vrste hrane, koja je krta i krcka prilikom žvakanja¹²⁵. Pacijenti se srame ove svoje kompulzivne navike, tako da je uglavnom neće sami pomenuti lekaru, već ih treba direktno ali taktički ispitati o ovoj navici.



Slika 1. Jezik kod pacijenta sa anemijom zbog deficita gvožđa



Slika 2. Nokti kod pacijenta sa anemijom zbog deficita gvožđa

U fizikalnom nalazu kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa dominira bledilo kože i vidljivih sluzokoža, glositis (slika 1), stomatitis, promene na noktima (slika 2).

1.8. LABORATORIJSKI NALAZ

Dijagnoza anemije se danas u kliničkoj praksi postavlja na osnovu sniženih vrednosti hemoglobina, broja eritrocita ili hematokrita. Svetska zdravstvena organizacija je definisala anemiju kada su vrednosti hemoglobina niže od 130g/L kod muškaraca, odnosno niže od 120g/L kod žena.

Zahvaljujući velikom napretku tehnike u medicini, danas se vrednosti krvne slike određuju pomoću automatskih brojača. Većina ovih analizatora direktno meri koncentraciju eritrocita, koncentraciju hemoglobina i srednju vrednost zapremine eritrocita (MCV). Na osnovu vrednosti ovih parametara se izračunavaju vrednosti hematokrita, srednja vrednost hemoglobina u eritrocitima (MCH) i srednja vrednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima (MCHC). Formule za izračunavanje su:

$$\text{Hct} = \text{MCV} \times \text{koncentracija eritrocita}$$

$$\text{MCH} = \text{koncentracija hemoglobina} / \text{koncentracija eritrocita}$$

$$\text{MCHC} = \text{koncentracija hemoglobina (g/dl)} \times 100 / \text{hematokrit (\%)}$$

Koncentracija eritrocita (RBC) se meri direktno modernim instrumentima koristeći metodologiju električne impedance ili laserskog rasejavanja svetlosti. Vrednosti su snižene kod pacijenata sa anemijom ispod donjih granica normalnih vrednosti koje iznose $3,8 \times 10^{12}/\text{L}$ kod žena, a $4,4 \times 10^{12}/\text{L}$ kod muškaraca.

U slučaju ekstremne mikrocitoze, autoaglutinacije, in vitro hemolize i zgrušavanja krvi, mogu se dobiti veoma niske vrednosti RBC.

Koncentracija hemoglobina (Hgb) se meri direktno, obično spektrofotometrijskom metodom. Za dijagnozu anemije je Hgb najpouzdaniji od svih eritocitnih parametara u krvnoj slici, kada su vrednosti ispod granica normale prethodno navedenih.

Zgrušavanje krvi u epruveti može dati veoma niske vrednosti koncentracije hemoglobina.

Hematokrit predstavlja odnos zapremine eritrocita u odnosu na volumen celokupne krvi. Ranije se određivao direktno centrifugiranjem, ali se danas uglavnom radi na automatizovanim brojačima. Zavisno od tipa brojača meri se direktno ili se izračunava posredno na osnovu već navedene formule. Referentne vrednosti su 36-45% za žene, odnosno 42-51% za muškarce.

Manje je precizan kao determinanta anemije od koncentracije hemoglobina. Autoaglutinacija, zgrušavane uzorka krvi i ekstremna mikrocitoza mogu dati veoma niske vrednosti hematokrita.

Srednja vrednost zapremine eritrocita (MCV) je najkorisniji od svih eritrocitnih indeksa. Podela anemija na mikrocitne (snižen MCV), normocitne (normalan MCV) i makrocitne (povišen MCV) je izvršena na bazi vrednosti MCV-a. Izračunava se na automatizovanim brojačima metodom električne impedance. Njegova vrednost u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa je snižena. Referentne vrednosti su 80-100 femtolitara (fl).

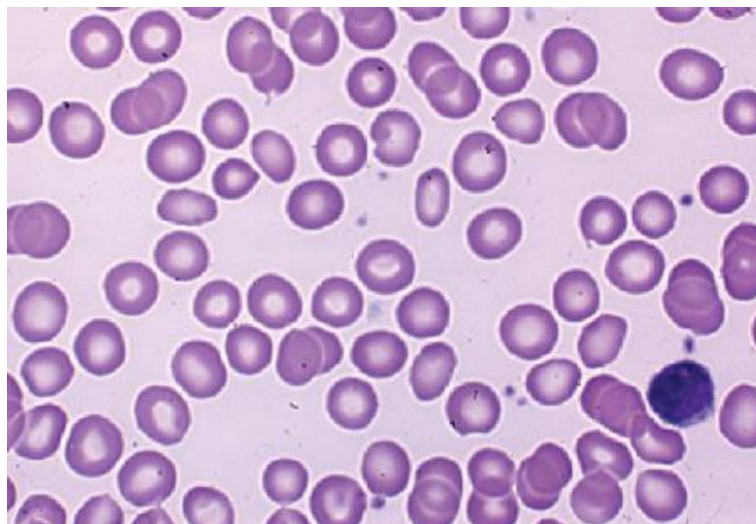
Srednja vrednost hemoglobina u eritrocitima (MCH) i srednja vrednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima (MCHC) se izračunavaju posredno i imaju mali klinički značaj. Obično prate MCV u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa, pokazuju snižene vrednosti.

Širina distribucije eritrocita (RDW) predstavlja koeficijent varijacije veličine eritrocita ili anizocitoze. Vrednosti su povišene u anemiji zbog deficita gvožđa. Nalaz se uvek interpretira zajedno sa drugim vrednostima kompletne krvne slike. Referentne vrednosti su 10-16 %.

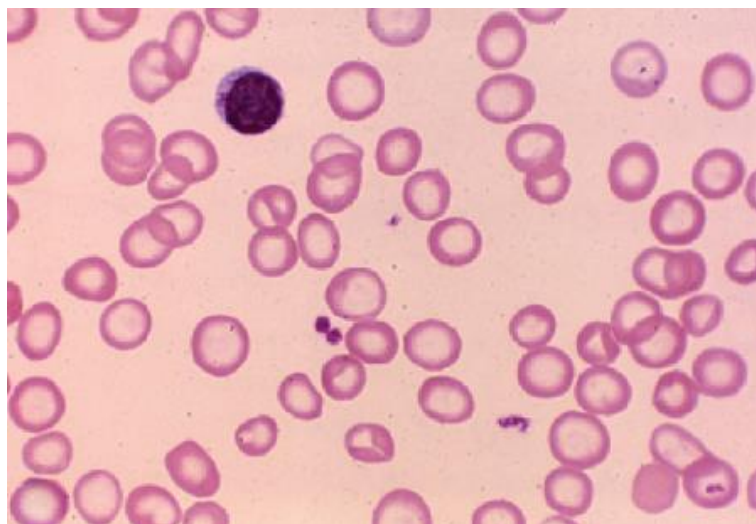
Broj retikulocita pokazuje kako koštana srž reaguje na prisustvo anemije. Procenat retikulocita kod anemije zbog deficita gvožđa je normalan ili blago povišen. Referentne vrednosti su 0,5-2,0%. Pojedini automatizovani brojači mogu izračunavati i apsolutni broj retikulocita.

Broj trombocita je relativno često povišen kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa¹²⁶. Najčešće se javlja kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem¹²⁷. Sa saniranjem anemije normalizuje se i broj trombocita.

Pregled razmaza periferne krvi je neophodan ne samo radi dijagnostike anemije, već i radi isključenja težih hematoloških bolesti. Verovatno najvažniji nalaz u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa je hipohromija eritrocita¹²⁸. Što je teža anemija, to je i veći stepen hipohromije, veći procenat eritrocita je zahvaćen (slika 3). Ako je hipohromija ekstremna, većina eritrocita liči na proste prstenove (slika 4). Anizocitoza je važan rani znak deficita gvožđa i značajan je u diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na talasemije, gde je odsutna^{129,130}. Mikrocitoza je dominantan nalaz u većine pacijenata, ali i do 40% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa ima normocitne eritrocite¹²⁸. Ponekada se nađe i poikilocitoza.



Slika 3. Periferni razmaz kod umerene anemije zbog deficita gvožđa



Slika 4. Periferni razmaz kod teške anemije zbog deficita gvožđa

Pregled koštane srži nije više od prevelikog značaja u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa. Sam morfološki pregled nije dovoljno karakterističan da bi imao dijagnostičku vrednost.

Direktno merenje rezervi gvožđa sagledavanjem količine gvožđa u makrofagalnim ćelijama koštane srži, dugo je smatran zlatnim standardom u dijagnostici deficita gvožđa¹³¹. Postoje tehničke barijere u histohemijskom sagledavanju gvožđa koštane srži. Prvo, da bi se pregled obavio potrebno je uraditi aspiracionu punkciju ili biopsiju koštane srži, a to su invazivne procedure. Drugo, razlikovanje gvožđa u makrofagu od artefakata zahteva veliko iskustvo i veštinu da bi se dobili precizni rezultati. U jednoj studiji samo u 74 od 108 slučajeva su dobijeni precizni nalazi¹³².

Takođe, kod pacijenata koji su primali transfuzije, koji su tretirani parenteralnim gvožđem, ili sa prisutnom fibrozom koštane srži, rezultati neće biti precizni. Zbog svih ovih razloga, vrednost ispitivanja koštane srži je pod znakom pitanja¹³³.

Koncentracija gvožđa u serumu je obično niska u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa, ali može biti i normalna¹³⁴. Referentne vrednosti su od 10,70 – 32,20 umol/L. Na koncentraciju gvožđa u serumu utiču brojna fiziološka i patološka stanja. U fiziološkim uslovima gvožđe ima svoj dnevni ritam, tako da maksimalnu koncentraciju dostiže između 7 i 10 časova, a opada uveče i minimalne koncentracije su oko 21 čas¹³⁵. Neophodno je zahtevati da se sve analize rade iz jutarnjeg uzorka krvi¹³⁶. Opadanje koncentracije gvožđa se događa i u vreme menstrualnog ciklusa, i kod žena sa normalnim hormonskim statusom¹³⁷.

Snižene koncentracije gvožđa su prisutne u stanjima akutnih ili hroničnih inflamatornih procesa¹³⁸, kao i kod malignih bolesti¹³⁹. Normalne ili čak i povišene vrednosti se sreću kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa ukoliko su bili na preparatima gvožđa pre uzimanja uzorka krvi, a često i multivitaminski preparati sa malim dozama gvožđa mogu dati ovakav efekat.

Zbog svih navedenih činjenica, vrednosti koncentracije gvožđa u serumu nisu sigurne u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa, te se trebaju koristiti u kombinaciji sa drugim testovima.

Transferin je plazma protein zadužen za transport gvožđa. Referentne vrednosti su od 2,00 – 3,60g/L. Njegova koncentracija je u korelaciji sa totalnim kapacitetom za

vezivanje gvožđa. Vrednosti transferina mogu biti povećane u trudnoći, a smanjene u hroničnim bolestima jetre, malnutriciji i u slučaju gubitka proteina.

Transferin je povećan u anemiji zbog deficita gvožđa.

Kapaciteti vezivanja gvožđa su nezasićeni kapacitet za vezivanje gvožđa (UIBC) i totalni kapacitet vezivanja gvožđa (TIBC). UIBC predstavlja dodatnu količinu gvožđa koja može biti vezana. Zbir vrednosti serumskog gvožđa i UIBC predstavlja TIBC. Mere se uglavnom spektrofotometrijski na automatizovanim analizatorima.

Referentne vrednosti za TIBC su 44,00 – 75,00 umol/L, UIBC 27,80 – 63,60umol/L.

U anemiji zbog deficita gvožđa UIBC i TIBC su često povišeni. Ipak, izuzeci su dosta česti što umanjuje dijagnostičku vrednost ovih testova¹⁴⁰.

Saturacija transferina (Tsat) se obično izražava u procentima i izračunava se formulom:

$$\text{serumsko gvožđe} \times 100 / \text{TIBC ili transferin.}$$

Referentne vrednosti su od 20-45%, a vrednosti manje od 20% su indikativne za anemiju zbog deficita gvožđa.

Feritin u serumu kao dijagnostička metoda je od uvođenja u upotrebu sedamdesetih godina prošlog veka zauzeo važno mesto u dijagnostici deficita gvožđa, jer je ustanovljeno da korelira sa ukupnim rezervama gvožđa u organizmu¹⁴¹. Normalne vrednosti se kreću od 10-200 ng/mL u žena, a od 15-400 ng/mL u muškaraca¹⁴². Etničke i rasne varijacije u vrednostima serumskog feritina verovatno prate populacione trendove rezervi gvožđa u organizmu¹⁴³.

Pored deficita gvožđa, poznata su samo još dva stanja koja snižavaju vrednosti serumskog feritina, a to su hipotireoidizam i deficit askorbata. Ipak, čak i kad su prisutna, retko će dovesti do zabune u kliničkoj interpretaciji nalaza feritina¹⁴⁴.

Posebnu važnost ima povišenje nivoa feritina za vreme trudnoće¹⁴⁵. S obzirom da su žene u trudnoći posebno osetljive na deficit gvožđa, mora se na vreme reagovati terapijski. Na osnovu nivoa serumskog feritina može se dijagnostikovati deficit gvožđa sa

sigurnošću samo ako su vrednosti ispod 20 ng/mL, a da nije prisutan ako su vrednosti preko 100ng/mL¹⁴⁶. Ostaje veliki raspon tako da samo vrednosti feritina nisu dovoljne za dijagnozu anemije zbog deficita gvožđa, već se moraju raditi i drugi testovi, najbolje solubilni transferinski receptori¹⁴⁷.

Takođe postojanje komorbitetnih stanja često onemogućava dijagnozu anemije zbog deficita gvožđa određivanjem samo vrednosti serumskog feritina. Najvažnija su stanja hronične inflamacije. Feritin se ponaša kao reaktant akutne faze i njegov nivo raste u sklopu odgovora na inflamaciju¹⁴⁸. Odnosno, inflamatorni odgovor modifikuje regulaciju gvožđa¹⁴⁹.

Veoma bitan klinički scenario gde se proverava status gvožđa je i zadnji stadijum bubrežne bolesti. Čak i u slučajevima kad je vrednost serumskog feritina preko 200ng/mL, anemija u pacijenata na hemodijalizi može dobro reagovati na terapiju gvožđem¹⁵⁰.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom¹⁵¹, malignim bolestima¹⁵², feritin takođe ima povišene vrednosti u serumu i potrebna je dodatna dijagnostika anemije zbog deficita gvožđa.

Ipak, feritin u najvećem broju slučajeva ostaje kao jedan od najsenzitivnijih i najspecifičnijih testova u dijagnozi deficita gvožđa. Nadmašuje saturaciju transferina, MCV, kao i nivo cink protoporfirina u eritrocitima, kako u senzitivnosti, tako i u specifičnosti¹⁴⁷.

Serumske koncentracije feritina rastu u slučaju oralne ili parenteralne administracije gvožđa¹⁵³. U slučaju oralne primene rast se dešava obično posle tri meseca, a u slučaju parenteralne posle 24 časa, i ostaju povišene mesecima. I u ovim slučajevima feritin ne može potvrditi dijagnozu anemije zbog deficita gvožđa.

C-reaktivni protein (CRP) u serumu je veoma senzitivnan reaktant akutne faze inflamacije. Sintetiše se u jetri. Njegove vrednosti mogu dramatično porasti u slučaju traume, bakterijske infekcije, sistemskih bolesti, inflamacije, malignih bolesti. Koristan je u proceni i praćenju aktivnosti inflamatornih bolesti.

U sagledavanju pacijenata u kojih postoji sumnja na stanje deficita gvožđa, povišene vrednosti CRP nam pomažu u interpretiranju nalaza feritina. Naime, feritin nije

pouzdan pokazatelj deficita gvožđa kod pacijenata sa povišenim vrednostima CRP (>5mg/L), pošto je feritin i sam reaktant akutne faze.

Koncentracija feritina u eritrocitima je snižena u anemiji zbog deficita gvožđa. Ove promene su paralelne sa koncentracijom feritina u serumu, mada je u nekim radovima sugerisano da je manje osetljiva na uticaj zapaljenja¹⁵⁴. U drugim studijama se pokazalo da nije validniji marker za dijagnozu deficita gvožđa od koncentracije serumskog feritina¹⁵⁵. Važno je istaći da je metoda komplikovana za rutinsku kliničku praksu, te se retko koristi u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa.

Nivo cink protoporfirina (ZPP) je još jedan od testova koji nam može dati uvid u status gvožđa u ponekim nejasnim situacijama¹⁵⁶. U odsustvu funkcionalnog gvožđa, cink se vezuje za protoporfirin produkujući cink protoporfirin u normoblastima. ZPP je fluorescentan, tako da ga je lako detektovati u eritrocitima nastalih iz gvožđe deficitnih normoblasta¹⁵⁷. Međutim, povećana akumulacija ZPP se ne javlja samo u anemiji zbog deficita gvožđa, već i u slučajevima intoksikacije aluminijumom¹⁵⁸ ili olovom¹⁵⁹. Test nije koristan u odvajanju anemije zbog deficita gvožđa od anemije kod inflamatornih ili malignih bolesti¹⁶⁰.

Vrednosti ZPP, same ili u kombinaciji sa drugim testovima, mogu biti veoma korisne u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa u pojedinim situacijama.

Sadržaj hemoglobina u retikulocitima (CHR) je jedna od novijih metoda u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa. Radi se na savremenim vrhunskim automatizovanim hematološkim brojačima metodom floucitometrije. U slučaju funkcionalnog deficita gvožđa ova metoda može biti od pomoći pošto nije toliko osetljiva na prisustvo inflamacije.

Referentne vrednosti su od 26-32 pikograma. Vrednosti ispod 26 pikograma ukazuju na deficit gvožđa. Smatra se da je rani indikator deficita gvožđa^{161,162}.

Hepcidin u serumu je najnovija metoda koja može biti od koristi u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa. Koncentracija hepcidina je smanjena u krvi i urinu u slučaju deficita gvožđa, te hepcidin može da bude odličan indikator fiziološkog deficita gvožđa¹⁶³.

Tek nedavno su razvijene metode za kvantifikaciju hepcidina u serumu i urinu, spektrometrijska¹⁶⁴, a zatim i ELISA metoda¹⁶⁵.

Iako je predloženo više kliničkih aplikacija za hepcidin (anemija u sklopu hroničnih bolesti, anemija zbog deficita gvožđa, genetske hemohromatoze), neophodno je tek sprovesti velike studije radi ustanovljivanja referentnih vrednosti za zdravu populaciju, a zatim i kliničke studije kod pacijenata. Takođe, senzitivnost i specifičnost raznih metoda određivanja hepcidina tek treba odrediti u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa, i njegovo mesto uz ostale testove¹⁶⁶.

1.9. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Dijagnoza anemije je jednostavna na osnovu definicije Svetske zdravstvene organizacije – snižene koncentracije hemoglobina u krvi ispod 130 g/L kod muškaraca, i ispod 120 g/L kod žena.

Ipak, u praksi nije baš tako lako. Postoje mnoga stanja koja limitiraju vrednost ovih nalaza. Pregledno su data na tabeli 6.

Tabela 6. Stanja udružena sa neskladom između hemoglobina i mase eritrocita

Porast volumena plazme u odnosu na masu eritrocita (hemoglobin disproportionalno nizak)
Hidremija u trudnoći
Kongestivna splenomegalija
Dugo ležanje
Smanjenje volumena plazme u odnosu na masu eritrocita (hemoglobin visok, normalan, ili nizak; visok u odnosu na masu eritrocita)
Dehidracija
Produžena dijareja (naročito u odojčadi)
Peritonealna dijaliza sa hipertoničnim rastvorima
Dijabetična acidoza
Diabetes insipidus sa smanjenim unosom tečnosti
Pacijenti sa teškim opekotinama
Stres eritrocitoza, lažna policitemija
Smanjenje volumena plazme i mase eritrocita (hemoglobin normalan, masa eritrocita niska)
Akutno krvarenje
Hronične bolesti

Promene koncentracije hemoglobina i hematokrita mogu biti posledica izmenjenog volumena plazme, a ne mase eritrocita.

Tako na primer, u trudnoći dolazi do povećanja volumena plazme i smanjenja koncentracije hemoglobina, iako je ukupna masa eritrocita u porastu, ali manjem nego volumena plazme¹⁶⁷.

Slično, u osoba sa masivnom splenomegalijom može se javiti anemija zbog hipersplenizma, ali stepen anemije može izgledati teži zbog povećanog volumena plazme.

Suprotno, pacijenti sa smanjenim volumenom plazme mogu imati više rezultate koncentracije hemoglobina nego što jesu. Osobe sa masivnim opekotinama, recimo, kroz povređenu kožu gube samo plazmu, a ne i eritrocite. Mnogi uzroci dehidracije sa smanjenjem volumena plazme takođe daju više koncentracije hemoglobina. Kod pacijenata sa hroničnim bolestima se postojeća anemija može činiti da je manjeg stepena zbog smanjenja volumena plazme.

U slučaju akutnog krvarenja, vrednosti hemoglobina mogu biti normalne i do šest časova posle krvarenja, zbog vazokonstrikcije. Tek sa prelaskom tečnosti iz ekstravaskularnog u intravaskularni prostor, dolazi do pada vrednosti hemoglobina, koji se može nastaviti sledećih 72 časa.

Drugo, potvrditi dijagnostičkim postupkom da je anemija nastala zbog deficita gvožđa nije uvek lako. Ponekad rezultat krvne slike upućuje na anemiju zbog deficita gvožđa nalazom mikrocitoze, hipohromije i povišenim vrednostima RDW. Međutim, i do 40% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa ima normocitozu, tako da vrednosti MCV u granicama normale ne isključuju dijagnozu anemije zbog deficita gvožđa. Mikrocitoza se takođe sreće i u drugim vrstama anemije (hemolizna, sideroplastna, talasemije). Nalaz povišenog RDW nije senzitivna ni specifičan za anemiju zbog deficita gvožđa.

Zbog toga je neophodno uraditi više parametara statusa gvožđa, uključujući kapacitete, feritin, solubilne transferinske receptore, kao i druge prethodno pomenute radi postavljanja dijagnoze.

Pogotovo otežano može biti postavljanje dijagnoze u slučajevima multifaktorijalnog porekla anemije, kao što je slučaj anemije u sklopu hronične bolesti koja koegzistira sa anemijom zbog deficita gvožđa.

I nakon postavljene dijagnoze anemije zbog deficita gvožđa, neophodno je istražiti njeno poreklo, pošto može biti uzrokovana veoma ozbiljnim bolestima. Da bi se došlo do etiološke dijagnoze anemije zbog deficita gvožđa, uvek je važno dobro uzeti i analizirati anamnezu, kao i klinički pregled pacijenta. Tek zatim se može planirati adekvatna dijagnostička strategija u svakom pojedinačnom slučaju¹²⁸.

U diferencijalnoj dijagnozi treba najviše pažnje obratiti na talasemiju minor, anemiju u sklopu hroničnih bolesti, hemoliznu anemiju. Mikrocitne anemije najčešće prave konfuziju u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa (tabela broj 7).

Tabela 7. Diferencijalna dijagnoza hipohromnih anemija

	<i>Deficit gvožđa</i>	<i>Hronična bolest</i>	<i>Thalassaemia (α ili β)</i>	<i>Sideroblastna anemija</i>
MCV/MCH	↓	↓ ili N	↓	↓(kongenitalna), ↑N (stečena)
Serumsko gvožđe	↓	↓	N	↑
TIBC	↑	↓ ili N	N	N
Saturacija transferina	↓	↓	N	↑
Serumski feritin	↓	N ili ↑	N	↑
sTfR	↑	N	N	N ili ↑
Rezerve gvožđa u koštanoj srži	↓	N ili ↑	N	N ili ↑
Gvožđe u eritroblastima	↓	↓	N	Prstenaste forme

1.10. TERAPIJA

Nakon sprovedenog dijagnostičkog postupka i postavljanja dijagnoze anemije zbog deficita gvožđa, terapija nadoknade se treba otpočeti bez odlaganja.

Terapija nadoknade gvožđa se može sprovesti oralno i parenteralno. Generalno se preporučuje oralni put unosa. Transfuzija koncentrovanih eritrocita se može dati kod izuzetno teške anemije kada lekar proceni da je život pacijenta ugrožen. To su ipak retke situacije jer anemija zbog deficita gvožđa uglavnom ima spori tok, tako da se ima vremena čekati na normalan odgovor hematopeze i oporavak. Dobro su poznati svi rizici transfuzione terapije.

Oralna terapija

Pacijenta treba savetovati da unosi raznovrsnu ishranu kojom može obezbediti sve neophodne hranljive elemente. Međutim, mora mu biti objašnjeno da ishranom niti unošenjem bilo kakvog pojedinačnog hranljivog artikla ne može uneti dovoljne količine gvožđa koje bi bile korisne u terapijskom smislu. I da samo unošenjem odgovarajućih preparata gvožđa može postići odgovarajuće poboljšanje i izlječenje.

Oralna terapija je bezbednija i jeftinija, većina pacijenata dobro odreaguje na nju, te se najviše i primenjuje. S obzirom da na tržištu ima dosta preparata, da bi se lekari odlučili koji da preporuče, treba sagledati sledeće principe:

1. Svaka doza neorganskog preparata gvožđa za odrasle treba da sadrži od 30 do 100mg elementarnog gvožđa.
2. Gvožđe treba da se lako oslobađa u kiseloj ili neutralnoj sredini želudačnog ili duodenalnog soka radi maksimalne apsorpcije.
3. Da bi se lako apsorbovalo koristiti fero soli gvožđa.
4. Neželjeni efekti da budu retki.
5. Da cena koštanja bude mala.
6. Ne koristiti preparate koji sadrže više terapijskih supstanci.

Najčešće se koriste preparati fero fumarata, fero sulfata i fero glukonata. Nekoliko studija je pokazalo da su ovi preparati podjednaki u uslovima bioraspoloživosti^{168,169}.

Terapija kod nekih pacijenata može biti ograničena zbog neželjenih efekata, najčešće gastrointestinalnih, pojavom nelagodnosti u stomaku, mučnine, povraćanja, obstipacije, tamno prebojene stolice. Zbog toga su razvijeni obloženi preparati ili sa odloženim oslobađanjem, ali njihova apsorpcija nije tako dobra kao u neobloženih preparata¹⁷⁰.

Iako se neželjeni efekti retko javljaju (1-2 na 10 pacijenata), mogu dosta smetati pojedinim pacijentima. U tim slučajevima treba probati sa promenom preparata ili smanjenjem doze nekoliko dana.

Pacijentima je neophodno objasniti da se oralni preparati gvožđa uzimaju na prazan želudac, bar pola do jednog časa pre obroka, kao i da apsorpciju gvožđa smanjuju mleko, jogurt, čajevi i cerealije.

U slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju oralnim preparatima gvožđa, najčešće se radi o nekom od sledećih razloga: netačna dijagnoza, pridružena bolest, neuzimanje leka od strane pacijenta, kontinuirani gubitak krvi, malapsorpcija gvožđa.

Ponekad dodavanje askorbinske kiseline može poboljšati apsorpciju¹⁷¹, a ima mišljenja da subklinički deficit askorbinske kiseline može biti uzrok refraktarne anemije zbog deficita gvožđa¹⁷². U početku terapije treba dodati i folnu kiselinu. Terapija popunjavanja rezervi gvožđa, posle normalizovanja vrednosti hemoglobina, traje 5-6 meseci.

Parenteralna terapija

Parenteralna terapija gvoždem u odnosu na oralnu terapiju ima mnogo veću cenu i nosi mnogo više rizika po pacijenta.

No, i pored toga, parenteralna terapija se može dati u određenim indikacijama: u slučaju malapsorpcije, nepodnošenja oralne terapije, kada su potrebe za gvoždem mnogo veće nego što se mogu uneti oralno, nesaradnja pacijenta, kada postoje bolesti digestivnog trakta a oralni unos gvožđa pogoršava simptome (npr. Ulcerozni kolitis), ima funkcionalni deficit gvožđa zbog terapije eritropoetinom u anemiji kod hroničnih bolesti.

U pacijenata na hemodijalizi je neophodno lečenje anemije eritropoetinom. Pošto ovi pacijenti iz nepoznatih razloga ne reaguju na oralnu terapiju adekvatno, neophodna je terapija parenteralnim preparatima¹⁷³.

Osnovna karakteristika parenteralnih preparata bi trebala da bude sigurnost i efikasnost. Neophodno je da davanje ovih preparata omogući preuzimanje gvožđa od strane retikuloendotelijalnih makrofaga, uz minimalnu ekskreciju urinom i bez nagomilavanja u parenhimskim ćelijama jetre i tubularnim ćelijama bubrega¹⁷⁴.

Gvožđe-dekstran kompleks je preparat koji se najduže koristio. Sadrži 50 mg gvožđa po mililitru, stabilan je, te je totalna doza mogla da se da odjednom¹⁷⁵. Može da se primenjuje intramuskularno, ali je zbog loše apsorpcije i dosta neželjenih efekata, danas retko u upotrebi. Od neželjenih efekata pri intramuskularnom davanju najteža je pojava tromboflebitisa, sterilnih apscesa i retko lokalnih sarkoma¹⁷⁶.

Intravensko davanje ovog preparata se zato više koristilo, ali je problem neželjenih efekata bio dosta izražen. Artralgija i groznica se javlja kod oko trećine

pacijenata, a ostale sistemske reakcije kao što su hipotenzija, mialgija, glavobolja, bol u abdomenu, mučnina i povraćanje, urtikarija, i drugo, kod 2-25% pacijenata¹⁷⁷.

Najozbiljnija komplikacija terapije gvožđe-dekstranom je anafilaktička reakcija. Javljala se u manje od 1% pacijenata, ali je bila ozbiljna. U Sjedinjenim američkim državama prijavljen je 31 fatalni ishod od 1976-1996. godine¹⁷⁸.

Sa pojavom novijih i sigurnijih preparata, gvožđe-dekstran je faktički potisnut. Radi se o dva preparata, koji su prisutni i na našem tržištu od skora: natrijum gvožđe glukonat (Ferrlecit) i gvožđe (III) hidroksid saharozni kompleks (Ferrovin).

Natrijum gvožđe glukonat je stabilan makromolekulski kompleks. Sadrži 12,5 mg po mililitru, preporučena doza je 125 mg rastvorena u 100 ml 0,9% natrijum hlorida. Daje se u infuzijama od jednog sata.

Najčešće neželjene reakcije su hipotenzija (29%), bol u abdomenu (25%), vrtoglavica, dispnea, parestezije, i ređe kašalj, mučnina, povraćanje, dijareja, alergijske reakcije.

Teške anafilaktičke reakcije su retke, ali se mogu javiti¹⁷⁸. Nisu zabeleženi fatalni ishodi.

Gvožđe (III) hidroksid saharozni kompleks sadrži 20 mg po mililitru. Preporučena doza je 100mg u infuziji isto kao prethodni preparat, tri puta nedeljno.

Neželjene reakcije su slične kao prethodnog preparata, za nijansu ređe se javljaju. Na dvadeset miliona datih doza zabeležene su 52 anafilaktoidne reakcije, 22 teže, nije bilo smrtnih ishoda¹⁷⁹. Primenjivan je bez ozbiljnijih neželjenih reakcija u pacijenata koji su imali reakcije preosetljivosti na gvožđe-dekstran i Ferrlecit¹⁸⁰.

2. SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI

2.1. UVOD

Gvožđe se transportuje u plazmi uz pomoć transferina, koji ga predaje ćelijama interakcijom sa specifičnim membranskim receptorima, transferinskim receptorima. Skoro sve ćelije, osim zrelih eritrocitnih ćelija, imaju transferinske receptore na svojoj površini. Najveći deo se nalazi u eritronu, placenti i jetri. Oko 80% se nalazi u koštanoj srži, u odraslih zdravih osoba. Gustina receptora na proliferišućim ćelijama zavisi direktno od raspoloživih količina gvožđa. Ako su smanjene, dolazi do brze sinteze transferinskih receptora, a u slučaju povećanja smanjuje se broj. Ukupna masa ćelijskih TfR zavisi od broja eritroidnih prekursora u koštanoj srži i od broja TfR po ćeliji.

Cirkulišuća forma TfR je nađena u serumu ljudi, ali i životinja. Solubilni transferinski receptori (sTfR) su monomeri tkivnih receptora, sa nedostatkom prvih sto aminokiselina, koji cirkulišu u formi kompleksa transferina i njegovih receptora¹⁸¹. Vrlo mala količina se nalazi u formi intaktnih dimera u ekosomima. sTfR nastaju proteolizom posredovanom membranskom serin proteazom. Količina sTfR je proporcionalna masi ćelijskih TfR¹⁸² i potiče uglavnom od eritroblasta, a manje od retikulocita¹⁸³.

2.2. SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI U ZDRAVIH OSOBA

Prvi rezultati merenja nivoa sTfR u serumu ljudi su objavljeni osamdesetih godina prošlog veka¹⁸⁴. Stvorene su brojne kvantitativne analize određivanja nivoa sTfR u plazmi i serumu. U početku su razvijane u istraživačkim laboratorijama, a danas ih ima nekoliko komercijalno dostupnih. Osobine raznih metoda su dosta različite, ali je najveći problem nedostatak internacionalnih standarda. U nekim studijama nisu nađene razlike u nivou sTfR u odnosu na pol i godine zdravih subjekata od 18-80 godina¹⁸⁵, dok drugi navode razlike u vrednostima među polovima¹⁸⁶.

2.3. SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I ERITROPOEZA

Najveći uticaj na nivo sTfR ima eritropoetska aktivnost¹⁸⁷. Sniženi nivoi sTfR su nađeni u situacijama karakterističnim za eritroidnu hipoplaziju, kao što su hronična bubrežna insuficijencija, teška aplastična anemija, posle intenzivne hemioterapije ili hipertransfundovanosti. Povišeni nivoi su prisutni u situacijama stimulisane eritropoeze, kao što su hemolizne anemije, hereditarna sferocitoza, talasemije, megaloblastne anemije, sekundarne policitemije i drugo. Zavisnost nivoa sTfR od eritropoetske aktivnosti je pokazana kod ljudi korelacijom sa ferokinetским merenjima. Zbog jednostavne metodologije i velike preciznosti, određivanje nivoa sTfR se smatra metodom izbora u kvantifikaciji ukupne eritropoeze.

Brojna su stanja gde je ova metoda našla primenu, naročito kada je potrebno pratiti i terapijski odgovor. To su stanja posle autologne i alogene transplantacije, kod izolovane aplazije crvene loze na terapiji ciklosporinom, intermedijarne talasemije na terapiji butiratom, kod anemije zbog deficita gvožđa posle terapije gvožđem, kod aplastične anemije na imunosupresivnoj terapiji i brojnim drugim. Takođe, to su i brojna stanja gde se prati odgovor na terapiju rekombinovanim eritropoetinom: hronična bubrežna insuficijencija, razne vrste kancera, mijelodisplastični sindrom, reumatoidni artritis, hereditarna hemohromatoza.

2.4. SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I STATUS GVOŽĐA

Status gvožđa takođe ima uticaja na nivo sTfR u serumu. U osoba sa deficitom gvožđa bez anemije prisutan je porast nivoa sTfR, ali je mnogo dramatičniji porast u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa¹⁸⁸, u poređenju sa zdravim individuama. Tako se status gvožđa može u potpunosti sagledati merenjem feritina u serumu kao pokazatelja rezervi gvožđa, sTfR kao pokazatelja funkcionalnog deficita gvožđa i hemoglobina kao pokazatelja anemije zbog deficita gvožđa. Zbog recipročnog odnosa između serumskog nivoa sTfR i feritina, ovaj odnos nam može dati odličnu informaciju o statusu gvožđa. Takođe je u upotrebi sve više i sTfR/feritin indeks, koji predstavlja odnos sTfR i logaritma feritina, i smatra se još pouzdanijim parametrom¹⁸⁹. Naročito je koristan u stanjima latentnog deficita gvožđa. Nadoknada gvožđa dovodi do normalizacije sTfR.

2.5. SOLUBILNI TRANSFERINSKI RECEPTORI I ANEMIJA U SKLOPU HRONIČNIH BOLESTI

Za razliku od feritina, nivoi sTfR nisu povišeni u slučaju inflamacije i anemije u sklopu hroničnih bolesti¹⁹⁰, tako da mogu biti od pomoći u dijagnozi eventualnog pridruženog deficita gvožđa (tabela 8).

Tabela 8. Diferencijalna dijagnoza između anemije zbog deficita gvožđa (GDA), anemije u sklopu hronične bolesti (HBA) i kombinovane anemije (HBA + GDA)

	Hemoglobin	Serumsko gvožđe	Feritin	sTfR	sTfR/feritin
GDA	↓	↓	↓	↑	↑↑
HBA	↓	↓	N - ↑	N	N
HBA+GDA	↓	↓	↑	↑	↑

Više studija je pokazalo da u slučaju anemije u sklopu hroničnih bolesti sa pridruženim deficitom gvožđa dolazi do povećanja nivoa sTfR, čak i kada studije nisu bile bazirane na zlatnom standardu određivanja gvožđa u koštanoj srži^{191,192}. Nakon adekvatne nadoknade gvožđa vrednosti sTfR opadaju, nezavisno od rezervi koštane srži, te su dobri pokazatelji funkcionalnog deficita gvožđa. Kombinovana upotreba sTfR i feritina, kao i njihovog indeksa, povećava efikasnost sTfR u otkrivanju deficita gvožđa kod ovih pacijenata¹⁹³.

Kada su u pitanju pacijenti sa malignim hematološkim bolestima, kretanje nivoa sTfR je različito od dijagnoze do dijagnoze, i još uvek su predmet istraživanja. Tako su nivoi sTfR kod pacijenata sa mijelofibrozom i pravom policitemijom povišeni, dok su kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom i esencijalnom trombocitemijom u granicama normalnih vrednosti, što je u skladu sa našim razumevanjem eritropoeze u ovih bolesti¹⁹⁴. Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromom mogu imati povišene, normalne ili snižene vrednosti nivoa sTfR, odražavajući različite modele eritropoeze koji se mogu sresti kod ovih pacijenata¹⁹⁵. Kod pacijenata sa akutnim leukemijama su vrednosti sTfR uglavnom snižene ili normalne po literaturnim podacima, tako da bi povećane vrednosti sTfR mogle ukazati na pridruženu anemiju zbog deficita gvožđa. Kod pacijenata sa limfoproliferativnim

bolestima, kao što su leukemija vlasastih ćelija i multipli mijelom, nađene su normalne vrednosti sTfR¹⁹⁶.

Kada su u pitanju pacijenti sa hroničnom limfocitnom leukemijom, dosadašnja saznanja nam ukazuju da koncentracija sTfR raste sa progresijom bolesti. Zato, kod ovih pacijenata nam nivo sTfR nije pouzdan parametar u otkrivanju deficita gvožđa, već se pre može smatrati markerom progresije bolesti¹⁹⁷. Iz istog razloga i određivanje sTfR/feritin indeksa nije od pomoći kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom. Zaključeno je da sTfR i sTfR/feritin indeks nisu adekvatni za otkrivanje deficita gvožđa kod pacijenata sa CLL, već da su u korelaciji sa aktivnosti bolesti¹⁹⁸. Primenu mogu imati samo u slučaju A stadijuma po Binetu ili kompletne remisije bolesti.

Slični su nalazi i kod pacijenata sa non-Hodgkin limfomima, gde su takođe nivoi sTfR rasli sa aktivnošću bolesti, te se smatra da ne mogu biti adekvatni za dijagnozu deficita gvožđa¹⁹⁹.

II CILJ RADA

Postavljena je osnovna hipoteza istraživanja: određivanje koncentracije solubilnih transferinskih receptora u serumu automatizovanom nefelometrijskom metodom je pouzdan dijagnostički pokazatelj kod gvoždje deficitnih i anemija kod hroničnih i malignih bolesti, a naročito u kombinaciji sa drugim vrednim testovima.

Na osnovu radne hipoteze definisali smo sledeći predmet istraživanja: utvrđivanje moguće dijagnostičke primene automatizovane nefelometrijske metode određivanja koncentracije sTFR u serumu kod raznih tipova anemije u rutinskoj praksi.

Shodno predmetu istraživanja postavili smo ciljeve istraživanja:

1. odrediti referentne vrednosti koncentracije sTFR u serumu kod naše populacije;
2. ispitati pouzdanost metode u dijagnostici anemije zbog deficita gvožđa;
3. ispitati pouzdanost metode u dijagnostici anemije u sklopu hroničnih bolesti;
4. utvrditi moguća ograničenja testa kod pojedinih stanja;
5. ispitati vrednost kombinacija sa drugim testovima u dijagnostici navedenih anemija.

III MATERIJAL I METODE RADA

Ispitivanje predstavlja prospektivnu kliničku i eksperimentalnu studiju kojom je obuhvaćeno 126 ispitanika; 86 pacijenata sa anemijom čine kliničku grupu sa dve podgrupe:

I podgrupu čine 46 pacijenata sa gvoždje deficitnom anemijom;

II podgrupu čine 40 pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti.

Kontrolnu grupu sačinjava 40 zdravih osoba starijih od 18 godina.

Uslovi za uključivanje pacijenata u studiju iz I podgrupe su bili da nisu prethodno koristili antianemijsku terapiju i da ne boluju od drugih bolesti, a u II podgrupu da imaju anemiju u sklopu hronične bolesti.

Svi pacijenti su ispitivani na Klinici za hematologiju Kliničkog centra u Nišu, a laboratorijska obrada je vršena u laboratorijama Klinike za hematologiju, Imunološkoj laboratoriji i Biohemijskoj laboratoriji Kliničkog centra u Nišu, u periodu od decembra 2012. godine do jula 2013. godine.

Sva navedena ispitivanja biohemijskih parametara obavljena su u serumu standardnim procedurama (preporučene metode od strane IFCC-a), na biohemijskom analizatoru Beckman Coulter AU 680.

Feritin je određivan imunoturbidimetrijskom metodom, reagensima firme Beckman Coulter. Nezasićeni kapacitet vezivanja gvožđa (UIBC) određivan je kolorimetrijskom metodom na biohemijskom analizatoru Beckman Coulter AU 680, reagensima firme Beckman Coulter, dok je totalni kapacitet vezivanja gvožđa (TIBC) određivan preračunavanjem.

Solubilni transferinski receptori su određivani nefelometrijskom metodom na aparatu BN II Dade Behring sa originalnim reagensima (referentne vrednosti od 0,76 do 1,76 mg/l).

Prilikom uključivanja u studiju, pored kliničke evaluacije vršena su sledeća laboratorijska ispitivanja: kompletna krvna slika sa parametrima eritrocita na automatskom

brojaču, određivanje broja retikulocita, pregled razmaza periferne krvi, određivanje serumskog gvoždja, TIBC, UIBC, određivanje feritina u serumu, određivanje koncentracije sTfR u serumu automatizovanom nefelometrijskom metodom, pregled punktata kostne srži u pacijenata sa malignim hemopatijama. Radi isključivanja drugih stanja i bolesti rađena je kompletna biohemijska obrada, pregled urina i potrebna dodatna ispitivanja.

Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno formiranu bazu podataka. Statistička obrada vršena je u programskom paketu SPSS 16.0. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), medijana, interkvartilana razlika.

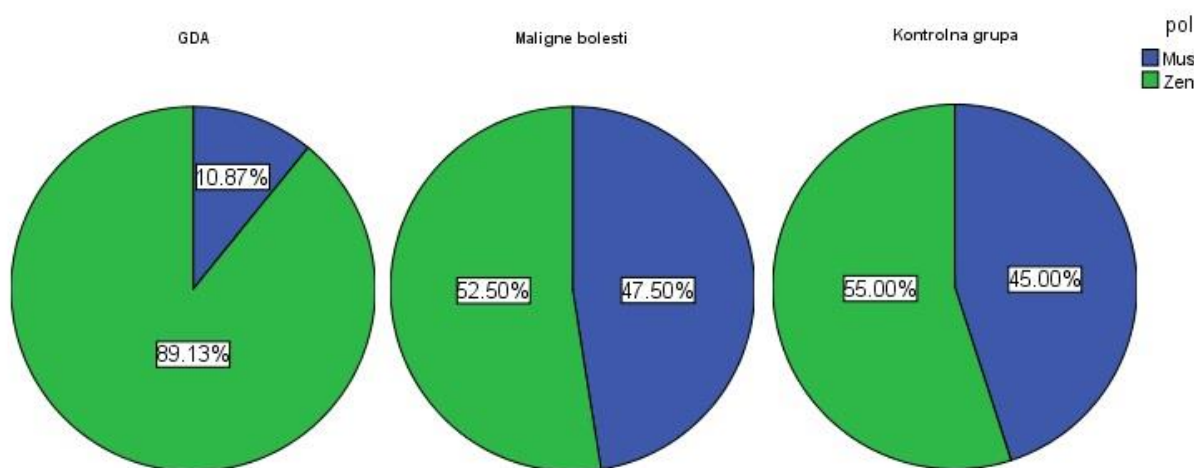
Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Shapiro-Wilk-ovim testom. Upoređivanje aritmetičkih sredina dva uzorka vršeno je t testom ili Mann-Whitney-evim U testom u zavisnosti od distribucije podataka. Radi upoređivanja vrednosti ispitivanog obeležja između više uzoraka korišćena je ANOVA ili Kruskal-Wallis-ov test u zavisnosti od distribucije podataka. Kod ANOVE je kao post hoc analiza tj. za analizu vrednosti između dva uzorka korišćen Tukijev test. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je χ^2 test ili Fisher-ov test egzaktne verovatnoće. U korelacionoj analizi korišćen je Pirsonov koreficient linearne korelacije. Radi utvrđivanja diskriminacione sposobnosti testa korišćena je analiza ROC krive.

Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha=0.05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p<0.05$.

IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA

1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata u ispitivanim grupama

U istraživanje je uključeno 126 ispitanika – 46 pacijenata sa anemijom zbog deficit gvožđa (36,5%), 40 pacijenata sa anemijom u sklopu hroničnih bolesti (31,7%) i 40 zdravih ispitanika (31,7%). Struktura ispitanika prema polu data je na grafikonu 1.

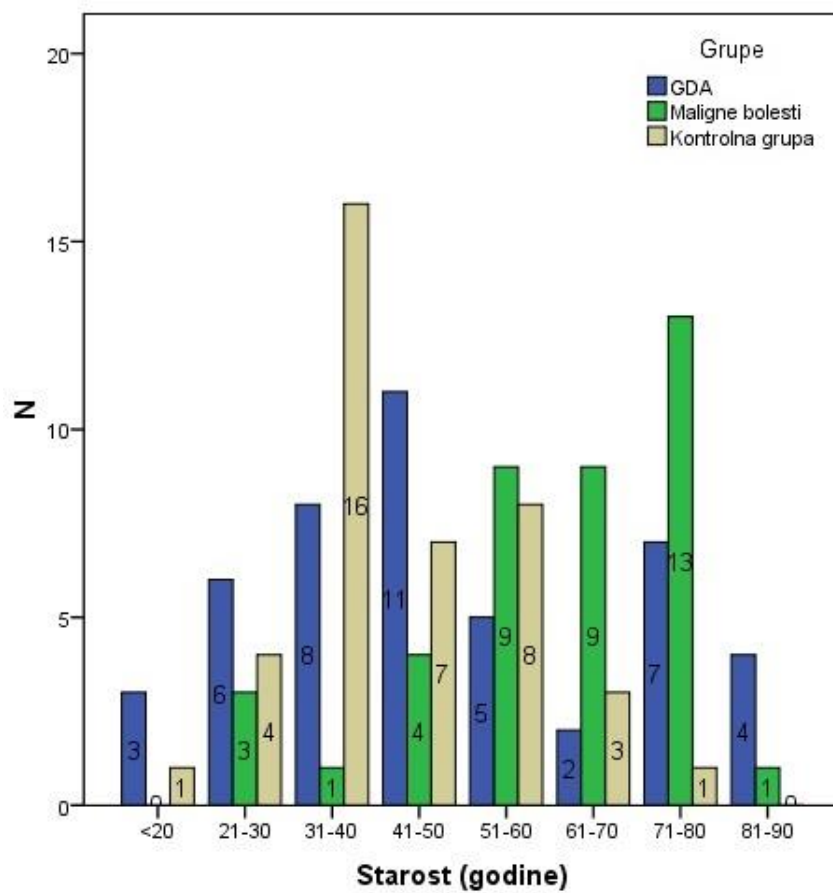


Grafikon 1. Struktura ispitanika prema polu u ispitivanim grupama

U ispitivanim grupama postoji statistički značajna razlika u strukturi prema polu ($\chi^2=18,371$, $p<0,001$), između GDA grupe i druge dve grupe.

Prosečna starost pacijenata sa GDA bila je $49,54\pm 20,68$, pacijenata sa HBA bila je $61,35\pm 14,82$, a zdravih ispitanika $43,40\pm 13,07$ godina. Kruskal-Wallisovim testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u starosti između ispitivanih grupa ($\chi^2=22,056$, $p<0,001$). Daljom analizom je pokazano da statistički značajna razlika u starosti postoji između: pacijenata sa GDA i HBA ($z=2,901$, $p=0,004$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=4,000$, $p<0,001$). Na grafikonu 2. je prikazana starosna struktura ispitanika po grupama.

Prosečna dužina bolesti kod pacijenata sa GDA bila je $5,76\pm 3,46$ godina (Min – 1 godina, Max – 14 godina). U grupi pacijenata sa HBA prosečna dužina bolesti bila je $4,58\pm 3,08$ godina (Min – 1, Max – 14 godina). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u dužini bolesti između ove dve grupe ($p=0,094$).



Grafikon 2. Starosna struktura po ispitivanim grupama

Tabela 9. Dijagnoza anemija kod ispitivanih pacijenata

Dijagnoza	N	%
Gda	46	53,5
ALL-L2	1	1,2
AML-M0	3	3,5
AML-M2	3	3,5
AML-M5	4	4,7
CLL	4	4,7
CML	2	2,3
CMML	1	1,2
LNH	10	11,7
M. Hodgkin	1	1,2
MDS-RA	1	1,2
MDS-RAEB	2	2,3
MDS-RARS	1	1,2
M. Multiplex	5	5,8
Reum. Arthritis	2	2,3
Ukupno	86	100,0

U tabeli 9. su prikazane dijagnoze anemija u ispitivanoj populaciji. Najčešća dijagnoza je bila GDA – 53,5%.

Tabela 10. Kliničke karakteristike pacijenata sa anemijom

	Pacijenti sa GDA	Pacijenti sa HBA	p
	n=46	n=40	
Bledilo	40 (87,0)	40 (100,0)	0,028*
Promene na noktima	11 (23,9)	1 (2,5)	0,004*
Glositis	10 (21,7)	2 (5,0)	0,031*
Umor	24 (52,2)	21 (52,5)	0,976
Malaksalost	42 (91,3)	34 (85,0)	0,567
Gubitak apetita	17 (37,0)	10 (25,0)	0,338
Razdražljivost	15 (32,6)	2 (5,0)	0,002*
Nesvestice	8 (17,4)	1 (2,5)	0,033*
Palpitacije	20 (43,5)	14 (35,0)	0,561

* Fisher-ov test

U tabeli 10. su prikazane kliničke karakteristike po ispitivanim grupama. Bledilo je bilo prisutno kod svih pacijenata sa HBA i kod 87,0% pacijenata sa GDA. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti ove kliničke karakteristike među ispitivanim grupama ($p=0,028$).

Promene na noktima ($p=0,004$), glositis ($p=0,031$), razdražljivost ($p=0,002$), nesvestice ($p=0,033$), bile su statistički značajno zastupljenije kod pacijenata sa GDA.

2. Hematološki parametri u ispitivanim grupama

Tabela 11. Distribucija vrednosti merenih parametara

		GDA n=46	HBA n=40	Zdravi n=40	P
sTfR	Smanjene vrednosti	0	11 (27,5)	3 (7,5)	<0,001
	Referentne vrednosti	0	18 (45,0)	36 (90)	
	Povećane vrednosti	46 (100,0)	11 (27,5)	1 (2,5)	
Transferin	Smanjene vrednosti	35 (76,1)	31 (77,5)	36(90,0)	0,031
	Referentne vrednosti	7 (15,2)	9 (22,5)	4 (10,0)	
	Povećane vrednosti	4 (8,7)	0	0	
Feritin	Smanjene vrednosti	35 (76,1)	1 (2,5)	1(2,5)	<0,001
	Referentne vrednosti	11(23,9)	16(40,0)	37(92,5)	
	Povećane vrednosti	0	23 (57,5)	2(5,0)	
Fe	Smanjene vrednosti	43 (93,5)	20(50,0)	14(35,0)	<0,001
	Referentne vrednosti	3(6,5)	7(17,5)	23(57,5)	
	Povećane vrednosti	0	13 (32,5)	3(7,5)	
TIBC	Smanjene vrednosti	0	24(60,0)	0	<0,001
	Referentne vrednosti	27(58,7)	16(40,0)	39(97,5)	
	Povećane vrednosti	19(41,3)	0	1(2,5)	
UIBC	Smanjene vrednosti	0	18(45,0)	2(5,0)	<0,001
	Referentne vrednosti	12(26,1)	22(55,0)	37(92,5)	
	Povećane vrednosti	34(73,9)	0	1(2,5)	
CRP	Referentne vrednosti	35(76,1)	12(30,0)	34(85,0)	<0,001
	Povećane vrednosti	11(23,9)	28 (70,0)	6(15,0)	

U Tabeli 11. je prikazana distribucija vrednosti najvažnijih ispitivanih hematoloških parametara. Svi pacijenti sa GDA su imali povećane vrednosti sTfR. Kod pacijenata sa HBA 45,0% je imalo vrednosti sTfR u granicama referentnih, a po 27,5% je imalo smanjene ili povećane vrednosti ovog parametra. U grupi zdravih ispitanika većina je imala vrednosti u granicama referentnih (90%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti između ove tri grupe ($\chi^2=100,23$, $p<0,001$).

Snižene vrednosti transferina je imalo 76,1% pacijenata sa GDA, 77,5% pacijenata sa HBA i 90,0% zdravih ispitanika. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti transferina između ove tri grupe ($\chi^2=10,642$, $p=0,033$).

Većina pacijenata sa GDA je imala snižene vrednosti feritina (76,1%), a većina pacijenata sa HBA je imala povećane vrednosti feritina (57,5). U zdravoj populaciji većina ispitanika je imala vrednosti u referentnim granicama (92,5%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti feritina između ove tri grupe ($\chi^2=117,24$, $p<0,001$).

Snižene vrednosti Fe imalo je 93,5% pacijenata sa GDA, 50,0% pacijenata sa HBA i 35,0% zdravih ispitanika. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti Fe između ove tri grupe ($\chi^2=56,383$, $p<0,001$).

Većina pacijenata sa GDA je imala vrednosti TIBC u referentnim granicama (58,7%). Pacijenti sa HBA su najčešće imali snižene vrednosti ovog parametra (60,0%). Većina zdravih ispitanika je imala vrednosti TIBC u referentnim granicama (97,5%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti TIBC između ove tri grupe ($\chi^2=98,101$, $p<0,001$).

UIBC je bio povećan kod većine pacijenata sa GDA (73,9%), a pacijenti sa HBA (55,0%) i zdravi ispitanici (92,5%) su najčešće imali vrednosti ovog parametra u referentnim granicama. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti UIBC između ove tri grupe ($\chi^2=111,75$, $p<0,001$).

Normalne vrednosti CRP su bile prisutne kod 76,1% pacijenata sa GDA i 85,0% zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa HBA 70,0% je imalo povećane vrednosti CRP.

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti CRP između ove tri grupe ($\chi^2=30,950$, $p<0,001$).

Tabela 12. Hematološki parametri kod pacijenata sa anemijom i zdravih ispitanika*

	GDA n=46	HBA n=40	Zdravi n=40	P
Er	4,31±0,64*#	3,10±0,77#	4,88±0,46	<0,001
Hg	91,94±20,84*#	85,08±17,60#	142,58±14,29	<0,001
Hct	30,72±5,77*#	27,45±5,47#	42,53±3,59	<0,001
MCV	71,27±10,14*#	87,98±6,72	87,42±4,25	<0,001
MCH	21,42±4,45*#	27,86±2,95#	29,43±2,13	<0,001
MCHC	296,83±20,68*#	310,38±14,99#	336,20±14,06	<0,001
RDW	16,51±3,96#	15,56±2,83#	11,84±1,01	<0,001
TIBC	72,10±10,97*#	44,07±11,64#	59,67±5,72	<0,001
UIBC	67,52±13,02*#	26,79±17,32#	43,66±9,97	<0,001
Broj trombocita	315,15±93,21#	Nema	244,80±50,36	<0,001
Broj retikulocita	2,28±1,39#	2,84±2,41#	1,40±0,83	<0,001
CRP	5,84±11,37*	36,67±40,09#	2,98±3,92	<0,001
sTfR	4,32±3,00*#	1,70±1,81	1,10±0,34	<0,001
sTfR/log feritin	8,39±14,24*#	0,83±0,99	0,68±0,39	<0,001
Fe	4,58±3,24*#	17,28±12,23	16,01±7,08	<0,001
Transferin	1,92±0,79*#	1,27±0,70	1,32±0,46	<0,001
Feritin	15,58±39,11*#	816,36±126,12#	125,88±127,08	<0,001

* vs HBA, p<0,05

vs zdravi, p<0,05

Pacijenti sa HBA imaju statistički značajno manji broj eritrocita u odnosu na pacijente sa GDA ($z=6,351$, $p<0,001$), i zdrave ispitanike ($z=7,213$, $p<0,001$). Koncentracija hemoglobina statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=2,018$, $p=0,044$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,928$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=7,685$, $p<0,001$).

Hematokrit se statistički značajno razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=3,139$, $p=0,002$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,637$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=7,602$, $p<0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima MCV između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=6,776$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=6,971$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=2,286$, $p=0,022$).

Vrednost MCHC statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=6,403$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,252$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=6,084$, $p<0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima RDW između: pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,384$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=6,826$, $p<0,001$).

Vrednost TIBC statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,416$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=5,736$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=5,807$, $p<0,001$).

Vrednost UIBC statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,541$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,048$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=4,474$, $p<0,001$).

Broj trombocita se statistički značajno razlikuje između pacijenata sa GDA u odnosu na zdrava ispitanike ($z=3,896$, $p<0,001$).

Broj retikulocita se statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=3,855$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=3,112$, $p=0,002$).

Koncentracija CRP statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=5,261$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=5,510$, $p<0,001$).

Koncentracija sTfr i sTfR/log feritin statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,763$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=6,005$, $p<0,001$).

Koncentracija sTfR/log feritin statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,710$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,245$, $p<0,001$).

Koncentracija Fe statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=6,113$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,282$, $p<0,001$),

Koncentracija transferina statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=3,459$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=4,100$, $p<0,001$).

Koncentracija feritina statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,628$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,070$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=3,931$, $p<0,001$).

Tabela 13. Vrednosti sTfR, sTfR/log feritin, transferina, feritina i gvožđa u ispitivanim grupama

	Xsr	SD	Medijana	Min	Max	CV	
Pacijenti sa GDA	sTFF	4,38	3,10	3,04	1,79	11,70	70,8
	sTfR/log feritin	8,57	1,43	5,00	1,19	89,52	16,7
	Feritin	10,88	13,76	6,40	1,30	66,80	126,5
	Transferin	1,92	0,79	1,72	0,86	4,03	41,14
	Fe	4,47	3,24	3,48	0,34	14,27	72,5
Pacijenti sa HBA	sTFF	1,71	1,79	1,18	0,14	10,40	104,7
	sTfR/log feritin	0,83	0,98	0,45	0,04	5,35	118,1
	Feritin	80,25	124,80	44,96	7,70	7360,00	155,1
	Transferin	1,28	0,70	1,27	0,40	2,65	54,7
	Fe	17,28	12,23	13,74	1,99	50,26	70,8
Zdravi ispitanici	sTFF	1,09	0,34	1,02	0,69	2,35	31,2
	sTfR/log feritin	0,68	0,39	0,52	0,26	2,10	57,4
	Feritin	125,88	127,01	102,85	8,00	60,90	100,9
	Transferin	1,32	0,46	1,11	0,72	2,50	34,8
	Fe	16,01	7,08	16,78	5,11	43,13	44,22

U tabeli 13 su prikazane vrednosti merenih parametara po ispitivanim grupama. Utvrđena je velika interindividualna varijabilnost svih parametara u sve tri ispitivane grupe.

Kruskal-Wallisovim testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji sTfR u ispitivanim grupama ($\chi^2=66,605$, $p<0,001$). Koncentracija sTfR statistički značajno se razlikuje između pacijenata sa GDA i sa HBA ($z=6,005$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,763$, $p<0,001$).

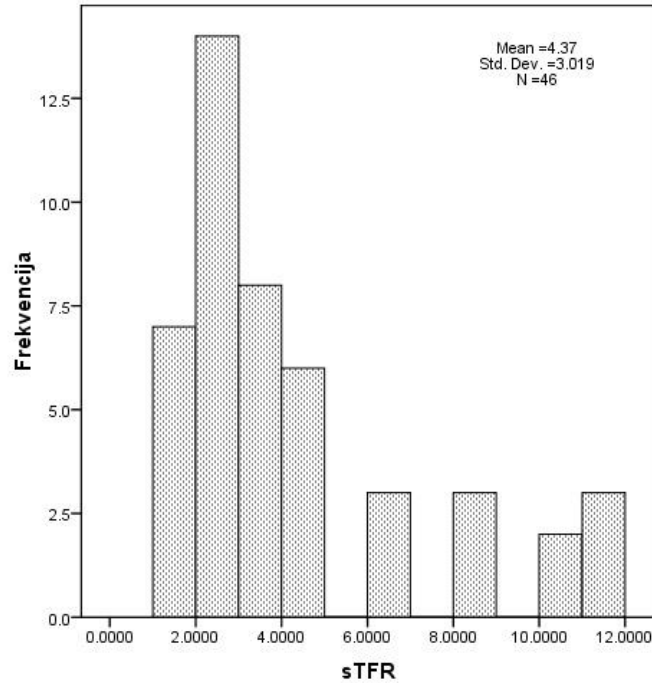
Odnos sTfR/log feritin se statistički značajno razlikuje u ispitivanim grupama ($\chi^2=75,957$, $p<0,001$). Ovaj odnos statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,254$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,710$, $p<0,001$).

Koncentracija feritina statistički značajno se razlikuje među ispitivanim grupama ($\chi^2=81,273$, $p<0,001$). Postoji statistički značajna razlika u koncentraciji feritina između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=7,628$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,070$, $p<0,001$), pacijenata sa HBA i zdravih ispitanika ($z=3,931$, $p<0,001$).

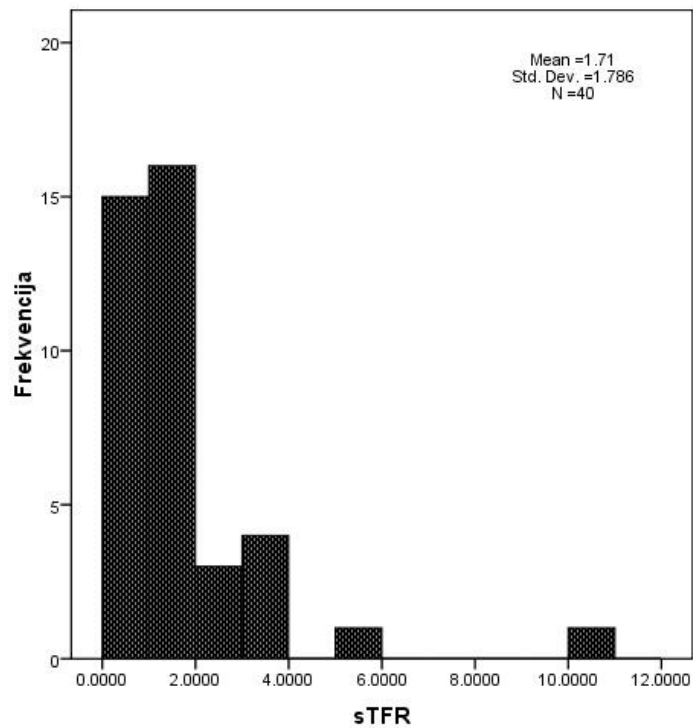
Koncentracija transferina statistički značajno se razlikuje među ispitivanim grupama ($\chi^2=19,684$, $p<0,001$). Vrednosti transferina statistički značajno se razlikuju između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=3,459$, $p=0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=4,100$, $p<0,001$),

Koncentracija Fe statistički značajno se razlikuje među ispitivanim grupama ($\chi^2=61,903$, $p<0,001$). Koncentracija Fe statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($z=6,113$, $p<0,001$), pacijenata sa GDA i zdravih ispitanika ($z=7,282$, $p<0,001$).

Na grafikonima 3, 4, 5 su prikazani histogrami koncentracije sTfR u ispitivanim grupama.



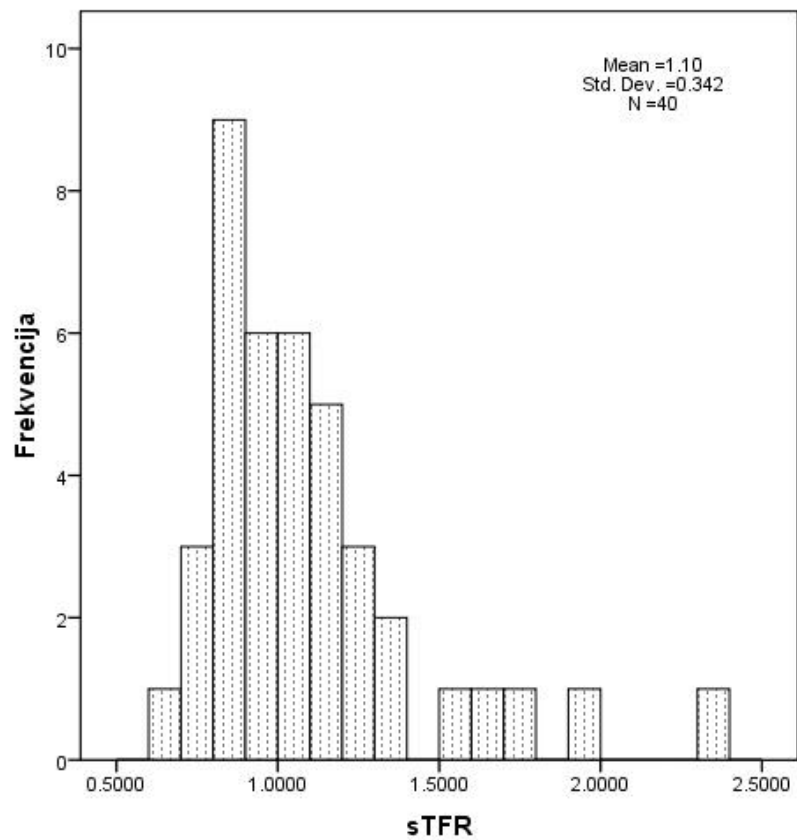
Grafikon 3. Histogram koncentracije sTfR kod pacijenata sa GDA



Grafikon 4. Histogram vrednosti sTfR kod pacijenata sa HBA

U grupi pacijenata sa GDA vrednosti sTfR su bile od 1,8 do 5 kod najvećeg broja pacijenata (srednja vrednost 4,32), dok je manje od četvrtine pacijenata imalo veoma visoke vrednosti sTfR, od 6 do 12.

Povećane vrednosti sTfR u grupi pacijenata sa HBA su nađene kod nešto više od četvrtine pacijenata, a većina je imala vrednosti sTfR do 4.



Grafikon 5. Histogram vrednosti sTfR kod zdravih ispitanika

Kod zdravih ispitanika 90% je imalo vrednosti sTfR u referentnim granicama (srednja vrednost 1,10).

Tabela 14. Vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na pol

	Pol		p
	Muški	Ženski	
sTfR	1,84±2,35	2,81±2,58	<0,001
sTfR/log feritin	1,32±2,82	4,61±11,06	<0,001

Koncentracija sTfR je statistički značajno veća kod ispitanika ženskog pola u odnosu na muški ($z=3,809$, $p<0,001$). Koncentracija sTfR/log feritin je statistički značajno veća kod ispitanika ženskog pola u odnosu na muški ($z=5,088$, $p<0,001$).

Tabela 15. Vrednosti sTfR i sTfR/log feritin kod zdravih ispitanika u odnosu na pol

	Pol		p
	Muški	Ženski	
sTfR	0,95±0,16 0,93 (0,73-1,32)	1,22±0,40* 1,14 (0,69-2,35)#	0,016
sTfR/log feritin	0,42±0,07 0,42 (0,31-0,56)	0,89±0,42 0,77 (0,26-2,10)	<0,001

* - AS±SD, # - Me (Min-Max)

Utvrđeno je da je koncentracija sTfR i sTfR/log feritin statistički značajno veća kod ženskog pola u odnosu na muški.

Tabela 16. Vrednosti sTfR u odnosu na starosnu strukturu

Starost (godine)	Broj ispitanika (%)	sTfR
<20	4 (3,2)	2,31±1,04
21-30	13 (10,3)	2,42±2,35
31-40	25 (19,8)	2,22±2,30
41-50	22 (17,5)	2,99±2,72
51-60	22 (17,5)	2,77±3,25
61-70	14 (11,1)	1,44±0,80
71-80	21 (16,7)	2,45±2,57
81-90	5 (4,0)	3,82±2,98

U ukupnoj populaciji je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji sTfR u odnosu na starost ispitanika ($p=0,638$). Najveća koncentracija sTfR je bila kod ispitanika starosti 81-90 godina, a najmanja u grupi starosti od 31-40 godina.

Tabela 17. Vrednosti sTfR u odnosu na starosnu strukturu

Starost (godine)	GDA	HBA	Zdravi ispitanici
<20	2,63±0,99	-	1,32
21-30	3,86±3,50	0,77±0,46	1,48±0,77
31-40	4,69±2,78	0,63	1,08±0,28
41-50	4,60±3,01	2,07±1,29	1,01±0,12
51-60	7,31±3,97	1,86±1,62	0,96±0,28
61-70	1,98±0,23	1,43±0,96	1,11±0,16
71-80	3,45±2,48	1,98±2,65	1,21
81-90	4,37±3,02	1,65	-

Kod pacijenata sa GDA najveća koncentracija sTfR je bila u grupi starosti od 51-60 godina, a najmanja u grupi starosti do 61-70 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR u odnosu na starost kod pacijenata sa GDA ($p=0,101$).

Kod pacijenata sa HBA najveća koncentracija sTfR je bila u grupi starosti 71-80 godina, a najmanja kod pacijenata starosti 21-30 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR u odnosu na starost kod pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti ($p=0,468$).

U zdravoj populaciji najveća koncentracija sTfR je bila kod ispitanika starosti 61-70 godina, a najmanja kod ispitanika starosti 51-60 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR u odnosu na starost kod zdravih ispitanika ($p=0,455$).

Tabela 18. Vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na koncentraciju

feritina kod pacijenata sa GDA

	Vrednosti feritina		p
	Smanjene n=35	Referentne n=6	
sTfR	4,75±3,21	3,17±1,96	0,210
sTfR/log feritin	10,69±16,14	2,41±1,276	<0,001

Kod pacijenata sa GDA koji su imali smanjene vrednosti feritina koncentracija sTfR je bila veća, ali nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,210$). Kod pacijenata sa GDA koji su imali smanjene vrednosti feritina odnos sTfR/log feritin je statistički značajno veći u odnosu na pacijente kod kojih je koncentracija feritina bila u referentnim granicama ($z=3,786$, $p<0,001$).

Tabela 19. Vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na koncentraciju transferina kod pacijenata sa GDA

	Vrednosti transferina			p
	Smanjene n=35	Referentne n=7	Povećane n=4	
sTfR	4,34±2,98	5,15±3,77	3,27±3,02	0,724
sTfR/log feritin	9,24±16,53	6,95±3,94	6,04±3,52	0,737

U tabeli 19 su prikazane vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na vrednosti transferina. Pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR ($p=0,724$) i sTfR/log feritin ($p=0,737$) u odnosu na vrednosti transferina.

Tabela 20. Vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na koncentraciju Fe kod pacijenata sa GDA

	Vrednosti Fe		p
	Smanjene n=43	Referentne n=3	
sTfR	4,49±3,08	2,65±0,99	0,373
sTfR/log feritin	9,04±14,79	2,31±0,73	0,078

U tabeli 20 su prikazane vrednosti sTfR i sTfR/log feritin u odnosu na vrednosti gvožđa. Pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR ($p=0,373$) i sTfR/log feritin ($p=0,078$) u odnosu na vrednosti gvožđa.

3. Medupovezanost ispitivanih parametara

Tabela 21. Korelaciona analiza ispitivanih parametara u ispitivanoj populaciji

(n=126) – Spirmanova rang korelacija

	sTfR/log feritin	Fe	TIBC	UIBC	Transferin	Feritin	CRP
sTfR	0,930 <0,001	-0,767 <0,001	0,560 <0,001	0,687 <0,001	0,409 <0,001	-0,673 <0,001	-0,193 0,030
sTfR/log feritin	-	-0,808 <0,001	0,695 <0,001	0,821 <0,001	0,482 <0,001	-0,879 <0,001	-0,321 <0,001
Fe		-	-0,548 <0,001	-0,789 <0,001	-0,477 <0,001	0,719 <0,001	0,104 0,246
TIBC			-	0,918 <0,001	0,554 <0,001	-0,784 <0,001	-0,446 <0,001
UIBC				-	0,593 <0,001	-0,872 <0,001	-0,372 <0,001
Transferin					-	-0,469 <0,001	-0,219 0,014
Feritin						-	0,451 <0,001

U tabeli 21 je prikazan korelacioni matriks ispitivanih parametara, pokazano je da postoji statistički značajna korelacija između svih ispitivanih parametara izuzev između gvožđa i CRP ($p=0,246$).

Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između: sTfR i sTfR/log feritin ($\rho=0,930$, $p<0,001$), sTfR i TIBC ($\rho=0,687$, $p<0,001$), sTfR i UIBC ($\rho=0,687$, $p<0,001$), sTfR i transferina ($\rho=0,409$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i TIBC ($\rho=0,695$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i UIBC ($\rho=0,821$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i transferina ($\rho=0,482$, $p<0,001$), Fe i feritina ($\rho=0,719$, $p<0,001$), TIBC i UIBC ($\rho=0,918$, $p<0,001$), TIBC i transferina ($\rho=0,554$, $p<0,001$), UIBC i transferina ($\rho=0,593$, $p<0,001$), feritina i CRP ($\rho=0,451$, $p<0,001$).

Statistički značajna negativna korelacija postoji između: sTfR i Fe ($\rho=-0,767$, $p<0,001$), sTfR i feritina ($\rho=-0,673$, $p<0,001$), sTfR i CRP ($\rho=-0,193$, $p=0,030$), sTfR/log feritin i Fe ($\rho=-0,808$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i feritin ($\rho=-0,879$, $p<0,001$), sTfR/log

feritin i CRP ($\rho=-0,321$, $p<0,001$), Fe i TIBC ($\rho=-0,548$, $p<0,001$), Fe i UIBC ($\rho=0,789$, $p<0,001$), Fe i transferin ($\rho=-0,477$, $p<0,001$), TIBC i feritin ($\rho=-0,784$, $p<0,001$), TIBC i CRP ($\rho=-0,446$, $p<0,001$), UIBC i feritin ($\rho=-0,872$, $p<0,001$), UIBC i CRP ($\rho=-0,372$, $p<0,001$), transferin i feritin ($\rho=-0,469$, $p<0,001$), transferin i CRP ($\rho=-0,219$, $p<0,001$).

Tabela 22. Korelaciona analiza ispitivanih parametara kod pacijenata sa GDA

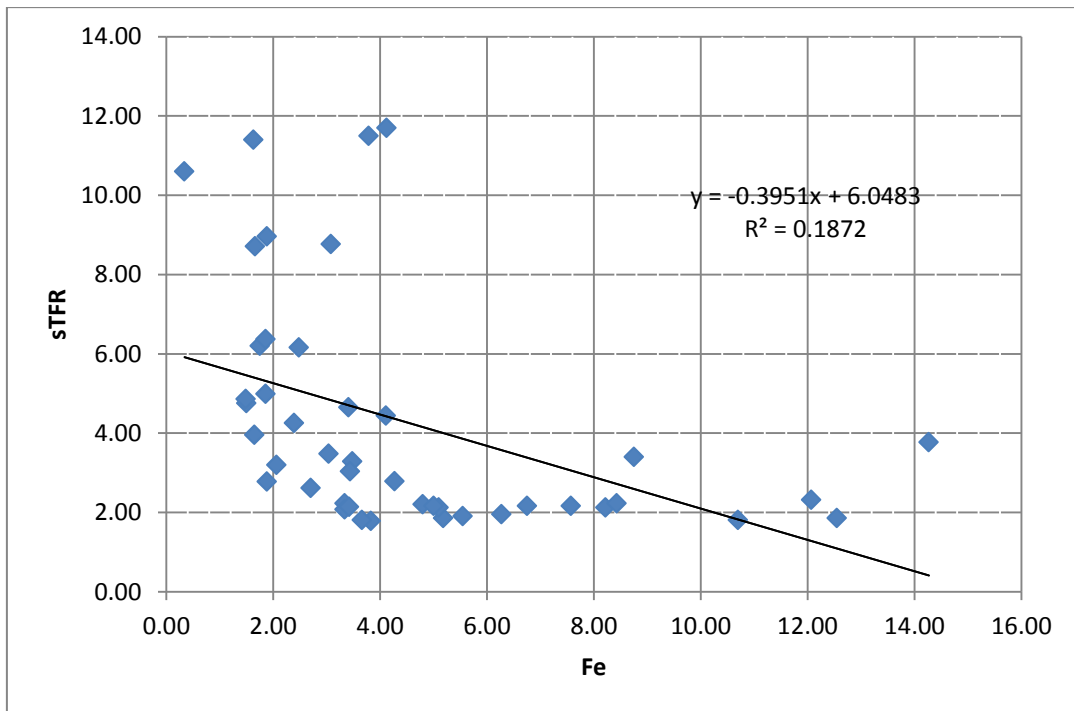
(n=46) – Spirmanova rang korelacija

	sTfR/log feritin	Fe	TIBC	UIBC	Transferin	Feritin	CRP
sTfR	0,777 <0,001	-0,630 <0,001	0,226 0,131	0,296 0,046	0,066 0,663	-0,123 0,417	-0,065 0,670
sTfR/log feritin	-	-0,729 <0,001	0,349 0,022	0,435 0,004	0,258 0,095	-0,646 <0,001	0,001 0,999
Fe		-	-0,511 <0,001	-0,619 <0,001	-0,462 0,001	0,375 0,010	0,139 0,356
TIBC			-	0,982 <0,001	0,743 <0,001	-0,361 0,014	-0,056 0,711
UIBC				-	0,752 <0,001	-0,412 0,004	-0,076 0,618
Transferin					-	-0,227 0,129	-0,008 0,956
Feritin						-	0,065 0,669

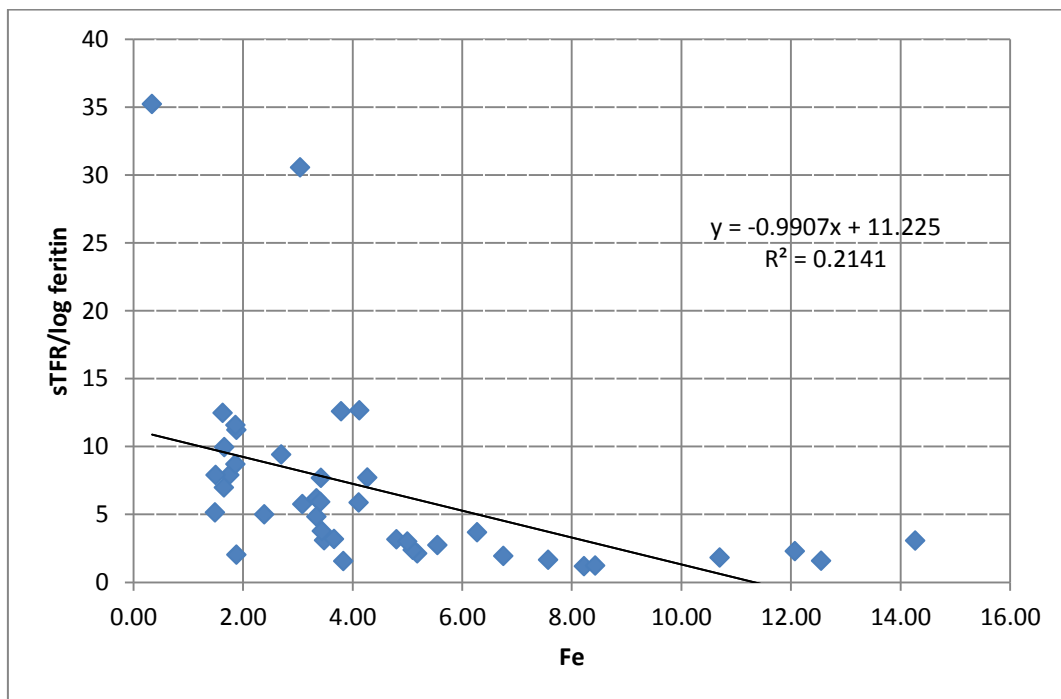
Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između: sTfR i sTfR/log feritin ($\rho=0,777$, $p<0,001$), sTfR i UIBC ($\rho=0,296$, $p=0,046$), sTfR/log feritin i TIBC ($\rho=0,349$, $p=0,022$), sTfR/log feritin i UIBC ($\rho=0,435$, $p=0,004$), Fe i feritina ($\rho=0,375$, $p=0,010$), TIBC i UIBC ($\rho=0,982$, $p<0,001$), TIBC i transferina ($\rho=0,743$, $p<0,001$), UIBC i transferina ($\rho=0,752$, $p<0,001$).

Statistički značajna negativna korelacija postoji između: sTfR i Fe ($\rho=-0,630$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i Fe ($\rho=-0,729$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i feritin ($\rho=-0,646$, $p<0,001$), Fe i TIBC ($\rho=-0,511$, $p<0,001$), Fe i UIBC ($\rho=0,619$, $p<0,001$), Fe i transferin

($\rho=-0,462$, $p<0,001$), TIBC i feritin ($\rho=-0,361$, $p=0,014$), UIBC i feritin ($\rho=-0,412$, $p=0,004$).



Grafikon 6. Međupovezanost koncentracije sTfR i koncentracije Fe kod pacijenata sa GDA



Grafikon 7. Međupovezanost sTfR/log feritin i koncentracije Fe kod pacijenata sa GDA

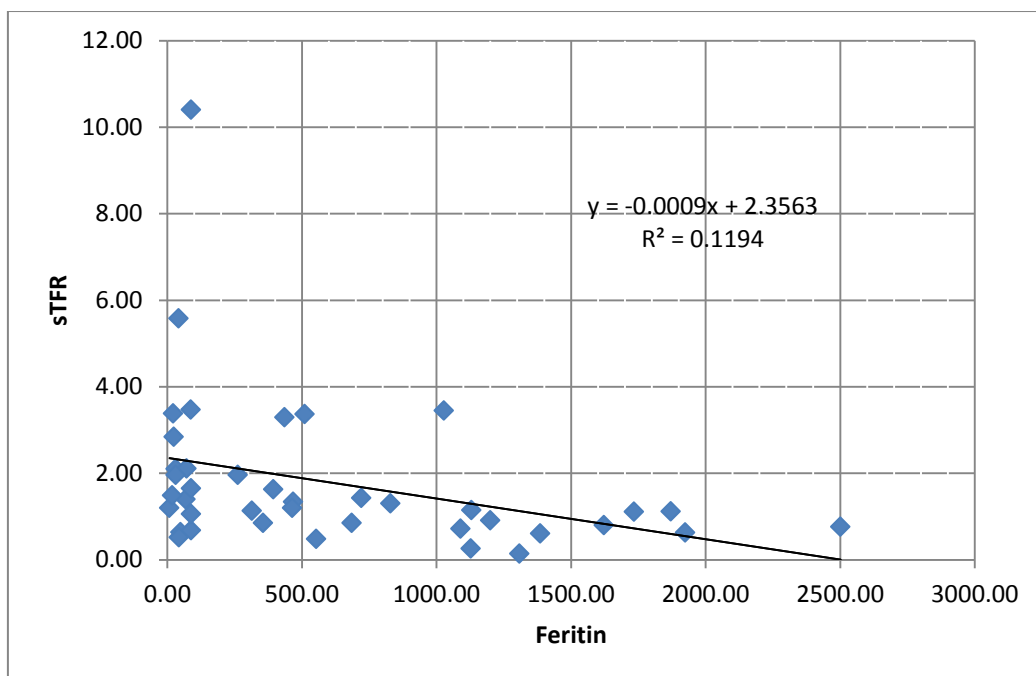
Tabela 23. Korelaciona analiza ispitivanih parametara kod pacijenata sa HBA

(n=40) – Spirmanova rang korelacija

	sTfR/log feritin	Fe	TIBC	UIBC	Transferin	Feritin	CRP
sTfR	0,924 <0,001	-0,618 <0,001	0,320 0,044	0,628 <0,001	0,357 0,024	-0,496 0,001	-0,251 0,118
sTfR/log feritin	-	-0,679 <0,001	0,486 0,001	0,783 <0,001	0,517 0,001	-0,751 <0,001	-0,381 0,015
Fe		-	-0,091 0,578	-0,701 <0,001	-0,350 0,027	0,528 <0,001	-0,040 0,807
TIBC			-	0,694 <0,001	0,554 <0,001	-0,660 <0,001	-0,478 0,002
UIBC				-	0,636 <0,001	-0,787 <0,001	-0,385 0,014
Transferin					-	-0,649 <0,001	-0,457 0,003
Feritin						-	0,516 0,001

Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između: sTfR i sTfR/log feritin ($\rho=0,924$, $p<0,001$), sTfR i TIBC ($\rho=0,320$, $p=0,044$), sTfR i UIBC ($\rho=0,628$, $p<0,001$), sTfR i transferina ($\rho=0,357$, $p=0,024$), sTfR/log feritin i TIBC ($\rho=0,486$, $p=0,001$), sTfR/log feritin i UIBC ($\rho=0,783$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i transferina ($\rho=0,517$, $p<0,001$), Fe i feritina ($\rho=0,528$, $p<0,001$), TIBC i UIBC ($\rho=0,694$, $p<0,001$), TIBC i transferina ($\rho=0,554$, $p<0,001$), UIBC i transferina ($\rho=0,636$, $p<0,001$), feritina i CRP ($\rho=0,516$, $p<0,001$).

Statistički značajna negativna korelacija postoji između: sTfR i Fe ($\rho=-0,618$, $p<0,001$), sTfR i feritina ($\rho=-0,496$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i Fe ($\rho=-0,679$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i feritin ($\rho=-0,751$, $p<0,001$), sTfR/log feritin i CRP ($\rho=-0,381$, $p=0,015$), Fe i UIBC ($\rho=-0,701$, $p<0,001$), Fe i transferin ($\rho=-0,350$, $p=0,027$), TIBC i feritin ($\rho=-0,660$, $p<0,001$), TIBC i CRP ($\rho=-0,478$, $p=0,002$), UIBC i feritin ($\rho=-0,787$, $p<0,001$), UIBC i CRP ($\rho=-0,385$, $p=0,014$), transferin i feritin ($\rho=-0,649$, $p<0,001$), transferin i CRP ($\rho=-0,457$, $p=0,003$).



Grafikon 8. Međupovezanost koncentracije sTfR i feritina kod pacijenata sa HBA

4. Određivanje najboljeg dijagnostičkog markera ROC krivom

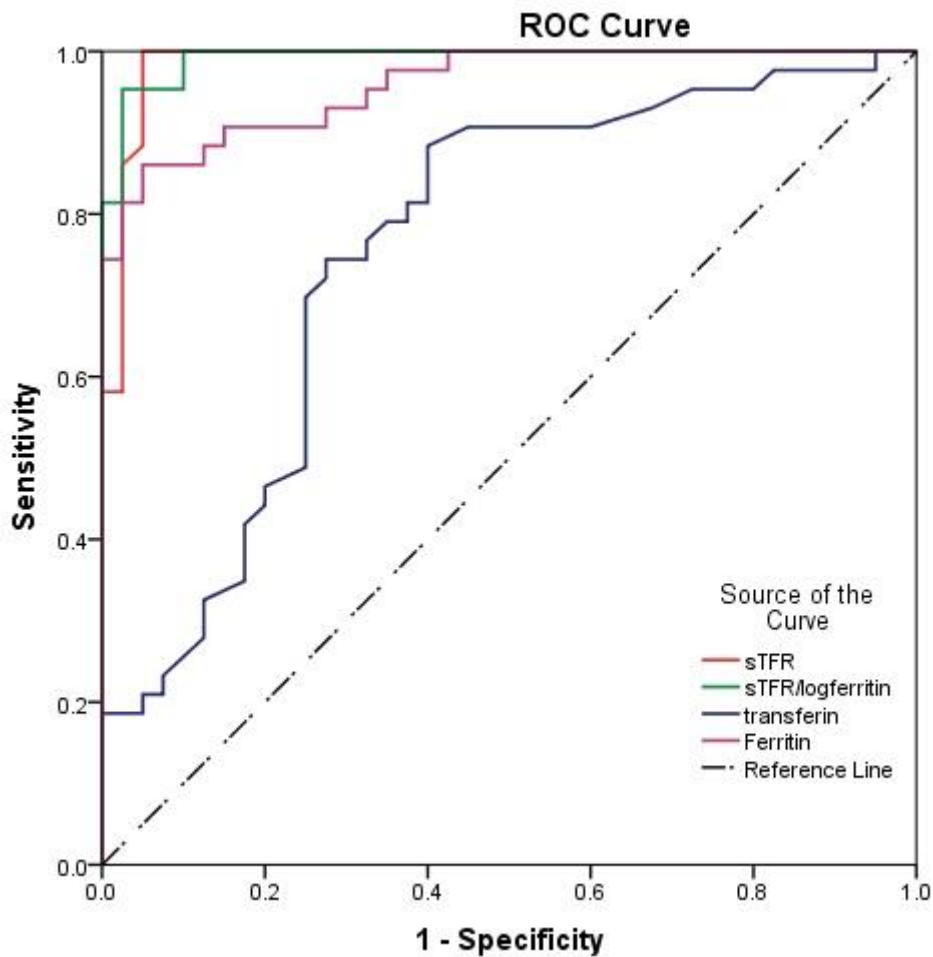
Za određivanje najboljeg dijagnostičkog markera kod pacijenata sa GDA korišćena je ROC analiza. Analizom ROC krive izračunata je granična vrednost (cut-off) za ispitivane markere. Kod pacijenata sa GDA granična vrednost za sTfR iznosi 1,8. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode je 97,8%, a specifičnost metode 95,0%. Kod pacijenata sa GDA granična vrednost za sTfR/log feritin iznosi 1,55. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode je 95,3%, a specifičnost metode 97,5%. Granična vrednost za feritin u ovoj grupi pacijenata bila je 15,5. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode bila je 84,8%, a specifičnost metode 90,0%.

U tabeli 24 su prikazani parametri ROC analize (AUC – površine ispod krive, 95% CI – 95% interval poverenja, p=prag značajnosti).

Tabela 24. Parametri ROC analize kod pacijenata sa GDA

Biohemijski parametar	GDA		
	AUC	95%CI	p
sTfR	0,986	0,964-0,999	<0,001
sTfR/log feritin	0,992	0,980-0,998	<0,001
Transferin	0,758	0,652-0,826	<0,001
Feritin	0,958	0,920-0,995	<0,001

Pokazano je da sTfR/log feritin, sTfR i ferritin imaju najveću površinu ispod krive. Ova dva biohemijska parametra predstavljaju najbolje dijagnostičke markere kod pacijenata sa GDA (grafikon 9).



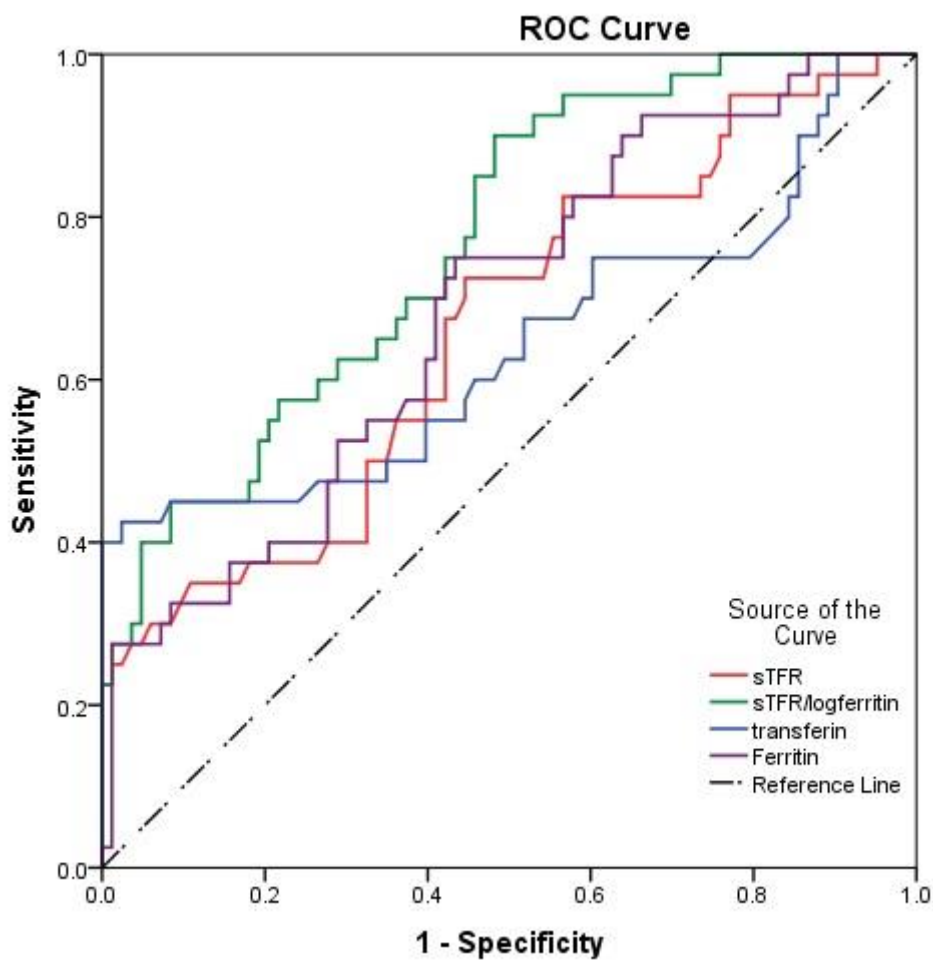
Grafikon 9. ROC kriva za pacijente sa GDA

Tabela 25. Parametri ROC analize kod pacijenata sa HBA

Biohemijski parametar	HBA		
	AUC	95%CI	p
sTfR	0,661	0,557-0,765	0,004
sTfR/log feritin	0,770	0,684-0,855	<0,001
Transferin	0,642	0,524-0,759	0,011
Feritin	0,685	0,586-0,785	0,001

Kod pacijenata sa HBA najbolji dijagnostički marker su sTfR/log feritin, feritin i sTfR (grafikon 10).

Kod pacijenata sa HBA za sTfR je dobijena granična vrednost 1,70 uz senzitivnost metode od 72,5% i specifičnost metode – 55,4%. Granična vrednost za sTfR/log feritin kod ovih pacijenata bila je 1,47 uz senzitivnost metode – 90,0% i specifičnost – 51,8%. Granična vrednost za feritin bila je 30,1 uz senzitivnost metode – 92,5% i specifičnost metode – 65,1%.



Grafikon 10. ROC kriva za pacijente sa HBA

5. Karakteristike limfoproliferativnih bolesti

U grupi sa HBA 20 pacijenata (50,0%) je imalo limfoproliferativne bolesti. U tabeli 26 su prikazane kliničke karakteristike kod pacijenata sa ovim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima.

Tabela 26. Kliničke karakteristike pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale maligne bolesti

	Limfoproliferativne bolesti n=20	Ostali n=20	p
Bledilo	20 (100,0)	20 (100,0)	-
Promene na noktima	1(5,0)	0	0,999*
Glositis	2 (10,0)	0	0,487*
Umor	6 (30,0)	15 (75,0)	0,011
Malaksalost	15 (75,0)	19 (95,0)	0,182*
Gubitak apetita	7 (35,0)	3 (15,0)	0,273
Razdražljivost	1 (5,0)	1 (5,0)	-
Nesvestice	0	1 (5,0)	0,999*
Palpitacije	7 (35,0)	7 (35,0)	-

* Fisher-ov test

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti umora između pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i pacijenata sa ostalim malignim bolestima ($\chi^2=6,416$, $p=0,011$).

U tabeli 27 su prikazane demografske i hematološke karakteristike kod pacijenata sa ovim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima.

Tabela 27. Hematološke parametri pacijenata sa anemijom
i zdravih ispitanika

	Limfoproliferativne bolesti n=20	Ostali n=20	p
Starost	60,95±15,92	61,75±14,03	0,867
Pol	8/12	11/9	0,527
Er	3,27±0,74	2,89±0,77	0,096
Hg	90,95±15,93	78,60±17,12	0,032
Hct	29,84±4,66	25,20±5,43	0,007
MCV	87,57±5,97	88,22±7,43	0,350
MCH	28,26±2,74	27,60±3,18	0,797
MCHC	308,35±13,68	312,15±16,01	0,490
RDW	15,61±2,96	15,44±2,72#	0,892
TIBC	44,83±9,10	43,34±13,68	0,358
UIBC	32,91±14,31	21,08±18,02	0,017
Broj retikulocita	2,88±1,61	2,74±3,02	0,213
CRP	27,45±35,06	47,18±42,34	0,066

Kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima hemoglobin je statistički značajno veći u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($z=2,138$, $p=0,033$). Hematokrit je statistički značajno veći kod limfoproliferativnih bolesti ($z=2,665$, $p=0,005$). UIBC je statistički značajno veći kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima ($z=2,380$, $p=0,017$).

Tabela 28. Distribucija vrednosti merenih parametara kod

pacijenata sa limfoproliferativnim bolestim

		Limfoproliferativne bolesti	Ostali	p
		n=20	n=20	
sTfR	Snižene vrednosti	2 (10,0)	9 (45,0)	0,025
	Referentne vrednosti	10 (50,0)	8 (40,0)	
	Povećane vrednosti	8 (40,0)	3 (15,0)	
Transferin	Snižene vrednosti	13 (65,0)	18 (90,0)	0,127
	Referentne vrednosti	7 (35,0)	2 (10,0)	
Feritin	Snižene vrednosti	1 (5,0)	0	0,010
	Referentne vrednosti	12(60,0)	4 (20,0)	
	Povećane vrednosti	7 (35,0)	16 (80,0)	
Fe	Snižene vrednosti	15 (75,0)	5 (25,0)	0,002
	Referentne vrednosti	3(15,0)	4(20,0)	
	Povećane vrednosti	2 (10,0)	11 (55,0)	
TIBC	Snižene vrednosti	10 (50,0)	14(70,0)	0,333
	Referentne vrednosti	10(50,0)	6(30,0)	
	Povećane vrednosti	0	0	
UIBC	Snižene vrednosti	5 (25,0)	13(65,0)	0,026
	Referentne vrednosti	15(75,0)	7 (35,0)	
	Povećane vrednosti	0	0	
CRP	Referentne vrednosti	9 (45,0)	3 (15,0)	0,084
	Povećane vrednosti	11(55,0)	17 (85,0)	

Koncentracija sTfR je bila snižena kod 10,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestim i 45,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestim. U granicama referentnih vrednosti koncentracija sTfR je bila kod 50,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestim i 40,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestim. Povećane vrednosti sTfR je imalo 40,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestim i 15,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestim. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti sTfR kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestim u odnosu na pacijente sa ostalim malignim bolestim ($\chi^2=7,399, p=0,025$).

Transferin je bio snižen kod 90,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 65,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. U granicama referentnih vrednosti koncentracija transferina je bila kod 10,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 35,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti transferina kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na pacijente sa ostalim malignim bolestima ($p=0,127$).

Koncentracija feritina je bila smanjena kod 5,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima. U granicama referentnih vrednosti feritin je bio kod 60,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 20,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Povećane vrednosti feritina su bile kod 35,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 80,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti feritina kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($\chi^2=9,190$, $p=0,010$).

Koncentracija gvožđa je bila smanjena kod 75,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i kod 25,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. U granicama referentnih vrednosti Fe su bile kod 15,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 20,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Povećane vrednosti feritina su bile kod 10,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 55,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti Fe kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($\chi^2=12,235$ $p=0,002$).

Vrednosti TIBC su bile smanjene kod 50,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i kod 70,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. U granicama referentnih vrednosti TIBC su bile kod 50,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 30,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti TIBC kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($\chi^2=0,938$, $p=0,333$).

Vrednosti UIBC su bile smanjene kod 25,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i kod 65,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. U granicama referentnih vrednosti TIBC su bile kod 75,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 35,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika

u distribuciji vrednosti TIBC kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($\chi^2=4,949$, $p=0,026$).

Koncentracija CRP je bila u granicama referentnih vrednosti kod 45,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 15,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Povećane vrednosti CRP su bile kod 55,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 85,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti CRP kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima ($p=0,082$).

Tabela 29. Vrednosti praćenih parametara kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima

	Limfoproliferativne bolesti n=20	Ostali n=20	p
sTfR	2,12±2,13	1,29±1,29	0,008
sTfR/log feritin	1,09±1,09	0,57±0,81	0,001
Fe	11,92±9,39	22,26±12,59	0,005
Transferin	1,59±0,65	0,97±0,92	0,001
Feritin	295,28±433,75	1309,71±1570,81	0,001

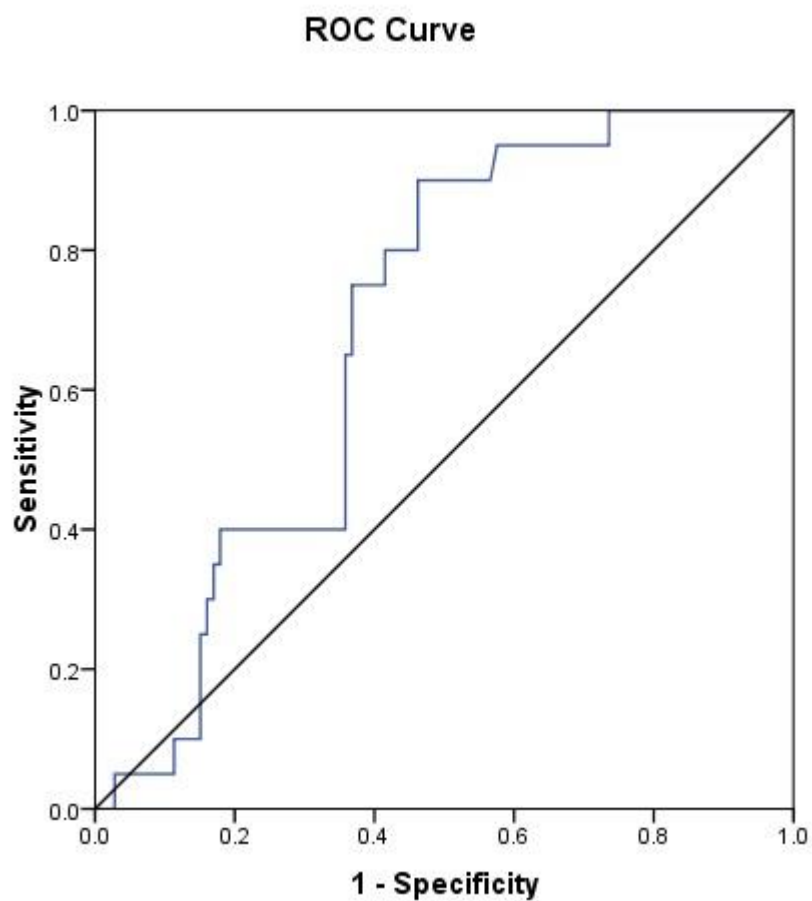
Koncentracija sTfR je statistički značajno veća kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima ($z=2,611$, $p=0,008$). Odnos sTfR/log feritin je takođe statistički značajno veći kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima ($z=3,129$, $p=0,001$). Koncentracija Fe je statistički značajno manja kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima ($z=2,813$, $p=0,005$), kao i vrednost feritina ($z=3,327$, $p=0,001$), dok je vrednost transferina statistički značajno veća kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima ($z=3,193$, $p=0,001$).

Tabela 30. Parametri ROC analize kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima

Biohemijski parametar	Limfoproliferativne bolesti		
	AUC	95%CI	p
sTfR	0,506	0,383-0,628	0,937
sTfR/log feritin	0,421	0,313-0,529	0,264
Transferin	0,492	0,374-0,610	0,913
Feritin	0,686	0,585-0,787	0,008

Kao jedini statistički značajan dijagnostički marker u ROC analizi se izdvojio feritin (AUC=0,686, 95%CI (0,585-0,787), p=0,008) (grafikon 11).

Na osnovu analize ROC krive utvrđeno je granična vrednost za feritin kod ovih pacijenata 30,1. Za ovu vrednost dobijena je senzitivnost metode – 90,0%, a specifičnost metode – 53,8%.



Grafikon 11. ROC kriva za feritin kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima

V DISKUSIJA

Anemija zbog deficita gvožđa predstavlja značajan zdravstveni problem u mnogim zemljama. Prvenstveno, jer značajno utiče na sposobnost za rad, pa ima i ekonomski značaj. S obzirom da se najčešće javlja kod žena u reproduktivnom periodu, u Sjedinjenim američkim državama je bio postavljen cilj da se do 2010. godine procenat oboljevanja u ovoj populaciji svede na manje od 7%²⁰⁰.

U našoj grupi pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa od ukupno 46 pacijenata, čak 41 su bili ženskog pola, što iznosi čak 89,13%. Ispitivanjem strukture ispitanika prema polu utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz literature da se GDA češće javlja u žena²⁰¹.

Ispitivanjem starosne strukture pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa, utvrdili smo da je 71,74% pacijenata bilo mlađe od 60 godina, dakle u radno aktivnom periodu. Ovi nalazi još jednom potvrđuju da je anemija zbog deficita gvožđa značajan zdravstveni i opšte društveni problem. U reproduktivnom periodu se nalazilo 28 žena (60,87%), što je znatno veća učestalost nego u postreproduktivnom periodu. Ovaj nalaz je očekivan, s obzirom na redovni gubitak krvi putem menstrualnog ciklusa kod žena u ovom periodu, i stalno se iznosi u literaturi²⁰². Prosečna starost u grupi GDA je iznosila 49,54 godina.

Kao što smo već istakli, veliki broj pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa odlaze odlazak lekaru i po više godina. Glavni razlozi su dobri kompenzatorni mehanizmi i nedostatak zdravstvene prosvete. Kod naših pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa prosečna dužina bolesti je iznosila 5,76 godina. Trajanje tegoba i po nekoliko godina pre javljanja lekaru je podatak koji se može naći i u vrhunskim udžbenicima kliničke hematologije²⁰³.

Kliničke karakteristike koje su se najčešće javljale u GDA grupi su: malaksalost 91,3%, bledilo 87%, umor 52,2%, palpitacije 43,5%, gubitak apetita 37%, razdražljivost 32,6%. U poređenju sa HBA grupom, kliničke karakteristike statistički značajno zastupljenije u pacijenata sa GDA su bile: promene na noktima ($p = 0,004$), glositis ($p = 0,031$), razdražljivost ($p = 0,002$) i nesvestice ($p = 0,033$). Bledilo je bilo statistički

značajnije zastupljeno u pacijenata HBA grupe u odnosu na grupu GDA ($p=0,028$). Nema značajnih odstupanja naših rezultata u odnosu na one koji se navode u literaturi²⁰⁴.

Vrednosti nivoa solubilnih transferinskih receptora u grupi zdravih ispitanika nefelometrijskom metodom su bile u granicama referentnih vrednosti kod 90% slučajeva. Ovaj nalaz ukazuje da ove referentne vrednosti odgovaraju našoj populaciji.

U zdravoj populaciji najveća koncentracija sTfR je bila kod ispitanika starosti 61-70 godina, a najmanja kod ispitanika starosti 51-60 godina. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR u odnosu na starost kod zdravih ispitanika ($p=0,455$). Starost ispitanika u našoj grupi zdravih nije uticala na koncentraciju sTfR, što je poznato iz više radova^{185,205}. Takođe, i u grupama sa anemijom utvršeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima sTfR u odnosu na starost pacijenata.

Kod zdravih ispitanika ženskog pola postojala je statistički značajno veća koncentracija sTfR u odnosu na muški pol. Iako ima dosta radova koji navode da nema statistički značajne razlike među polovima u koncentraciji sTfR²⁰⁶, ima i onih koji su, kao i mi, ustanovili razliku²⁰⁷. Ipak, validnija bi bila provera na većem broju ispitanika.

U postupku dijagnoze anemije zbog deficita gvožđa služimo se standardnim analizama koje obuhvataju kompletnu krvnu sliku na automatskim brojačima i dodatnim biohemijskim analizama. Kao što smo i očekivali, dobili smo statistički značajno snižene vrednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita, MCV, MCH, MCHC, gvožđa i feritina u grupi pacijenata sa GDA u odnosu na zdrave ispitanike, a značajno povećane vrednosti RDW, TIBC, UIBC, sTfR i sTfR/log feritin ($p<0,001$).

Vrednosti koncentracije eritrocita, hemoglobina i hematokrita su snižene u pacijenata sa anemijom i omogućuju nam postavljanje dijagnoze anemije, pri čemu su vrednosti koncentracije hemoglobina najpouzdanije prilikom tumačenja rezultata dobijenih na automatskim brojačima pošto se mere direktno i najbolji su indikator kapaciteta za prenos kiseonika u krvi²⁰⁸.

Veličina eritrocita i sadržaj hemoglobina u eritrocitima (indeksi eritrocita – MCV, MCH, MCHC) se tradicionalno koriste u diferencijalnoj dijagnozi anemija. Najkorisniji parametar u kliničkoj praksi je MCV, koji se meri direktno pomoću

automatskih brojača²⁰⁹. Ukoliko je MCV ispod referentnih vrednosti, može nas uputiti na anemiju zbog deficita gvožđa. Ipak, i do 40% pacijenata sa GDA pokazuje normocitozu, s toga normalne vrednosti MCV ne isključuju deficit gvožđa kao uzrok anemije¹²⁸.

Kod naših pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa 21,7% je imalo normalne vrednosti MCV, što potvrđuje gore navedeno. RDW takođe nije ni specifičan ni senzitivni test da ukaže na deficit gvožđa, što potvrđuju i naši nalazi da je povišen u svega 30,4% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa.

Zbog toga je u dijagnozi neophodan sledeći korak koji podrazumeva određivanje takozvanog metabolizma gvožđa. Tipičan model je nalaz sniženih vrednosti gvožđa, feritina i saturacije transferina u serumu.

Najmanje pouzdan parametar je određivanje serumskog gvožđa, kako zbog dnevnog ritma, tako i zbog artefakata usled kontaminacije laboratorijske opreme. Kod naših pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa snižene vrednosti su bile u 93,5%, što je visok procenat i verovatno se može objasniti dugotrajnom anemijom sa potpunim praznjenjem rezervi gvožđa. Koncentracija serumskog gvožđa je statistički značajno smanjena u grupi pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa u odnosu na zdrave ispitanike ($p < 0,001$). U literaturi se navodi da su vrednosti serumskog gvožđa uglavnom snižene, ali da mogu biti i u granicama normale²¹⁰. U grupi zdravih ispitanika 35,0% je imalo snižene vrednosti serumskog gvožđa, što nam govori da koncentracija serumskog gvožđa nije pouzdan parametar deficita gvožđa, pošto je feritin u ovoj grupi bio smanjen samo kod 2,5%.

Kapacitet vezivanja gvožđa predstavlja meru za količinu transferina u cirkulišućoj krvi. U anemiji zbog deficita gvožđa, vrednosti TIBC i UIBC su često povišene, ali su izuzeci toliko česti da dovode u pitanje vrednost ovih testova u dijagnozi deficita gvožđa^{211,147}.

Naši nalazi potvrđuju u potpunosti ove činjenice. U pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa vrednosti TIBC su bile povišene u svega 41,3% slučajeva. Vrednosti UIBC bile su povišene u većem broju pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa (73,9%).

Od uvođenja u kliničku praksu, pre više od trideset godina, feritin se pokazao kao najbolji pojedinačni laboratorijski test u dijagnozi deficita gvožđa. U odsustvu

zapaljenja, feritin je odličan pokazatelj stanja rezervi gvožđa u organizmu. U slučaju krvarenja dolazi do pada vrednosti feritina pre nego se detektuje sniženje vrednosti serumskog gvožđa²¹¹.

I naši rezultati su pokazali da je feritin pouzdan test u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa, pošto je 76,1% ovih pacijenata imalo snižene vrednosti. Koncentracija feritina u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa je bila statistički značajno manja u odnosu na grupu zdravih ispitanika ($p < 0.001$). Potpuno isti procenat pacijenata u ovoj grupi je imao vrednosti CRP u granicama normale. Zbog toga se i preporučuje da se obavezno uz određivanje koncentracije feritina odrede i vrednosti CRP u postupku dijagnoze deficita gvožđa.

Kod 23,9% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa feritin nije bio snižen, tako da nije mogao ukazati na deficit gvožđa. Kod skoro četvrtine od ukupnog broja pacijenata, CRP je bio povišen, zbog akutne inflamacije, čime se može objasniti povišenje nivoa feritina. Iz literature je dobro poznato da se feritin u prisustvu inflamacije ponaša kao reaktant akutne faze, zbog čega normalne ili povišene vrednosti feritina ne isključuju prisustvo deficita gvožđa u ovakvim slučajevima¹²⁸.

Upravo u ovakvim situacijama, određivanje nivoa solubilnih transferinskih receptora je jedan od najkorisnijih testova, pošto dobro koreliše sa koncentracijom transferinskih receptora na membranama ćelija, i što je najvažnije, najmanje je osetljiv na prisustvo inflamacije²¹². Ako su vrednosti koncentracije solubilnih transferinskih receptora visoke, možemo biti sigurni da je deficit gvožđa uzrok anemije, a u slučaju normalnih ili sniženih vrednosti treba tragati za drugim uzrocima anemije.

Naši rezultati u potpunosti potvrđuju ove podatke iz literature o korisnosti određivanja koncentracije solubilnih transferinskih receptora u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa. Koncentracija solubilnih transferinskih receptora je bila statistički značajno povišena u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa u odnosu na grupu zdravih ispitanika ($p < 0,001$).

Ono što je još značajnije, mi smo dobili povišene vrednosti koncentracije solubilnih transferinskih receptora kod 100% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa. I ovaj sam rezultat govori o velikoj koristi od primene ovog testa u dijagnozi anemije zbog

deficita gvožđa, pogotovu što smo imali 23,9% pacijenata sa povišenim vrednostima CRP. Pokazalo se da prisustvo inflamacije ne utiče na vrednosti koncentracije solubilnih transferinskih receptora, te je ovaj test izuzetno pouzdan u ovakvim situacijama.

Prema podacima iz literature, solubilni transferinski receptori pokazuju čvrstu korelaciju sa raznim parametrima koji ukazuju na deficit gvožđa²¹³, a recipročan odnos prema vrednosti serumskog feritina²¹⁴.

Korelacionom analizom ispitivanih parametara u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa dobili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju između sTfR i UIBC ($p=0,046$), a statistički značajnu negativnu korelaciju između sTfR i gvožđa ($p<0,001$) i sTfR/log feritin i feritina ($p<0,001$), što je u skladu sa podacima iz literature^{213,214}.

Kao veoma značajan parametar u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa u literaturi se navodi i takozvani solubilni transferinski receptori/feritin indeks, koji ustvari predstavlja odnos koncentracije solubilnih transferinskih receptora i logaritma feritina (sTfR/log feritin). Zbog recipročnog odnosa između serumskog nivoa sTfR i feritina, ovaj odnos nam može dati odličnu informaciju o statusu gvožđa, pošto nam feritin služi kao pokazatelj rezervi gvožđa, a sTfR kao pokazatelj funkcionalnog deficita gvožđa²¹⁵. Takođe, ovaj odnos povećava senzitivnost solubilnih transferinskih receptora u otkrivanju latentnog deficita gvožđa.

Naše ispitivanje je pokazalo postojanje statistički značajnog povećanja sTfR/log feritin u grupi pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa u odnosu na grupu zdravih ispitanika. Takođe je ovaj test bio povišen u 100% pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa.

Za određivanje najboljeg dijagnostičkog markera kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa korišćena je ROC (receiver operator characteristics) analiza. Analizom ROC krive izračunata je granična vrednost (cut-off) za ispitivane markere. Kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa dobili smo da granična vrednost za sTfR iznosi 1,8, što je približno gornjoj graničnoj referentnoj vrednosti. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode je 97,8%, a specifičnost metode 95,0%.

Potpuno iste granične vrednosti za sTfR (1,8) iznose u svom radu Lee i saradnici²¹⁶, a nešto veće (2,3 i 2,7) se mogu naći u drugim radovima^{191,188}. Kada su u pitanju senzitivnost i specifičnost metode, naše vrednosti su u skladu sa nalazima više autora. Tako Punnonen i saradnici¹⁸⁸ u svom radu navode da su dobili senzitivnost metode 94%, a specifičnost 94%. Lee i saradnici²¹⁶ kao svoj nalaz za senzitivnost metode navode 97%, a za specifičnost 88%. Slične nalaze daje i Fitzsimons sa saradnicima, za senzitivnost metode 93%, a za specifičnost metode 92%²¹⁷. Dakle, naši nalazi potvrđuju odličnu senzitivnost i specifičnost metode u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa.

Kod pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa granična vrednost za sTfR/log feritin iznosi 1,55. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode je 95,3%, a specifičnost metode 97,5%. Granična vrednost za feritin u ovoj grupi pacijenata bila je 15,5. Za izračunatu graničnu vrednost senzitivnost metode bila je 84,8%, a specifičnost metode 90,0%.

Granična vrednost za sTfR/log feritin koju smo dobili kod pacijenata sa GDA je vrlo približna nalazima više autora. Tako Lee i saradnici²¹⁶ navode dobijenu vrednost od 1,36, Punnonen i saradnici¹⁸⁸ 1,5, Rimon i saradnici¹⁹² takođe 1,5.

Rezultati senzitivnosti i specifičnosti koje smo dobili u naših pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa, potvrđuju da je sTfR/log feritin izvrstan parametar u dijagnostičkom postupku kod ovih pacijenata. Ovako visoke procenete senzitivnosti i specifičnosti potvrđuju nalazi iz literature. Tako Punnonen i saradnici¹⁸⁸ navode rezultate čak i nešto više od nas – za senzitivnost metode 98%, a za specifičnost 100%. Slične rezultate su izneli takođe Lee i saradnici²¹⁶ – senzitivnost metode 100%, a specifičnost metode 98%. Nešto su niži nalazi koje iznosi Rimon i saradnici¹⁹² – senzitivnost metode 88%, a specifičnost metode 93%.

Naši rezultati su pokazali da serumski feritin ima nižu senzitivnost i specifičnost metode u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa od solubilnih transferinskih receptora i sTfR/log feritin. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature²¹⁸.

Uz pomoć ROC analize parametara pokazalo se da najveću površinu ispod krive imaju sTfR/log feritin (AUC 0,992), sTfR (AUC 0,986), a zatim feritin (AUC 0,958).

Pokazalo se da su najbolji dijagnostički parametri u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa sTfR/log feritin i solubilni transferinski receptori, a posle njih feritin.

Ovaj nalaz se poklapa sa nalazima iz literature. Tako Karlsson¹⁹⁰ navodi u svom radu da je najveću površinu ispod ROC krive pokazao sTfR/log feritin (AUC 0,97), a zatim solubilni transferinski receptori (AUC 0,92) i feritin (AUC 0,92). Punnonen i saradnici¹⁸⁸ su došli do identičnog zaključka, a najveću površinu ispod ROC krive je pokazao sTfR/log feritin (AUC 1,0), a zatim solubilni transferinski receptori (AUC 0,98) i feritin (AUC 0,96).

Anemija u sklopu hronične bolesti je drugi najčešći uzrok mikrocitne anemije, odmah posle anemije zbog deficita gvožđa. Etiologija anemije u sklopu hronične bolesti uključuje hronične infekcije, maligne bolesti, autoimune bolesti, transplantaciju organa, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i inflamaciju.

Anemija u sklopu hronične bolesti je obično normohromno normocitna, ali može biti i hipohromno mikrocitna. Vrednosti hemoglobina se obično kreću od 90 do 110 g/l. Ako su vrednosti hemoglobina ispod 80 g/l, treba istražiti druge faktore koji produbljuju anemiju²¹⁹.

Naši rezultati su pokazali prosečnu vrednost hemoglobina u grupi pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa od 91,94, a u grupi pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti 85,08. Koncentracija hemoglobina statistički značajno se razlikuje između: pacijenata sa GDA i pacijenata sa HBA ($p=0,044$). Nešto niže prosečne vrednosti hemoglobina u naših pacijenata sa HBA su očekivane, pošto je najveći broj u osnovi imao malignu hematološku bolest.

Poseban dijagnostički problem predstavlja otkrivanje pridruženog deficita gvožđa u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti, a ova dva stanja često koegzistiraju. U ovakvim okolnostima, mnogi laboratorijski pokazatelji statusa gvožđa mogu biti nepouzdana, pošto inflamacija utiče na parametre metabolizma gvožđa.

Vrednosti serumskog gvožđa i TIBC je često vrlo teško interpretirati u prisustvu inflamacije²²⁰. U literaturi se navodi postojanje značajne statističke razlike u vrednostima serumskog gvožđa između grupe pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa i grupe sa

anemijom u sklopu hronične bolesti. Takođe, pokazana je statistički značajna razlika u vrednostima TIBC između ove dve grupe pacijenata²²¹.

Naši rezultati se u potpunosti slažu sa gore navedenim. Vrednosti serumskog gvožđa su bile značajno statistički snižene u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa u odnosu na grupu sa anemijom u sklopu hronične bolesti ($p < 0,001$). U pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa, vrednosti TIBC su bile statistički značajno povišene u odnosu na pacijente sa anemijom u sklopu hronične bolesti ($p < 0,001$). Procentualno gledano, vrednosti gvožđa su bile snižene u 50% pacijenata, a vrednosti TIBC nisu bile povišene ni kod jednog pacijenta (0%) sa anemijom u sklopu hronične bolesti. Ovi nalazi nam pokazuju da se na ove parametre ne možemo osloniti kada je u pitanju prepoznavanje deficita gvožđa u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti.

Vrednosti feritina nisu pouzdan parametar u otkrivanju pridruženog deficita gvožđa u anemiji u sklopu hronične bolesti. Razlog je, kao što je već navedeno, što se feritin ponaša kao reaktant akutne faze. U više radova je naglašeno da postoji statistički značajno povišen nivo serumskog feritina u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti u odnosu na vrednosti u pacijenata sa anemijom zbog deficita gvožđa^{190,221}.

Naši rezultati su pokazali statistički značajno povećanje vrednosti feritina u grupi pacijenata sa HBA, u poređenju sa GDA grupom pacijenata, kao i sa grupom zdravih ispitanika ($P > 0,001$), te su u potpunom skladu sa gore navedenim podacima iz literature. U pacijenata sa HBA 57,5% je imalo povećane vrednosti feritina, dok je 40% imalo vrednosti feritina u referentom opsegu. CRP je u ovih pacijenata bio statistički značajno povećan u odnosu na grupu pacijenata sa GDA, kao i u odnosu na zdrave ispitanike. Svi naši rezultati pokazuju da feritin nije pouzdan parametar u dijagnozi deficita gvožđa u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da nivo solubilnih transferinskih receptora ne raste u slučaju inflamatornih stanja²²², kao i u anemije u sklopu hroničnih bolesti²²³. U naših pacijenata sa HBA 72,5% je imalo normalne ili snižene vrednosti sTfR, tako da se može smatrati pouzdanim dijagnostičkim parametrom pridruženog deficita gvožđa u većine pacijenata sa malignim hematološkim bolestima. Kod pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti za sTfR je dobijena granična vrednost 1,70 uz senzitivnost metode od 72,5% i specifičnost metode – 55,4%.

Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz literature, gde se navode vrednosti od 1,5 do 1,8 za graničnu vrednost sTfR, 67,7% za senzitivnost metode, a 66,2% za specifičnost metode²²⁴. Veliki broj autora smatra da su solubilni transferinski receptori korisni u dijagnozi deficita gvožđa u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti^{224,225}.

Da bi ustanovili najbolji dijagnostički parametar u pacijenata sa HBA koristili smo se ROC analizom i ustanovili da je to sTfR/log feritin. Ovaj parametar je imao najveću površinu ispod ROC krive (AUC 0,770). Granična vrednost za sTfR/log feritin kod ovih pacijenata bila je 1,47 uz senzitivnost metode – 90,0% i specifičnost – 51,8%.

Naši rezultati su kompatibilni sa podacima iz literature. U novijim radovima je i preporuka da se za dijagnostiku HBA sa pridruženim deficitom gvožđa koristi ovaj parametar, koji podrazumeva određivanje nivoa solubilnih transferinskih receptora i feritina u serumu²²⁶. Navodi se da feritin i solubilni transferinski receptori pojedinačno ne mogu biti siguran pokazatelj pridruženog deficita gvožđa u pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti, a da je sTfR/log feritin u ovim situacijama pouzdan marker²²⁷.

Najnovije preporuke za otkrivanje deficita gvožđa u zdravih osoba, takođe podrazumevaju određivanje vrednosti feritina i solubilnih transferinskih receptora u serumu, sTfR/log feritin i CRP²²⁸.

I pored toga što su se solubilni transferinski receptori pokazali pouzdanim u otkrivanju deficita gvožđa u većine slučajeva anemije u sklopu hroničnih bolesti, kod pojedinih limfoproliferativnih bolesti nisu pouzdani. Pacijenti sa uznapredovalom hroničnom limfocitnom leukemijom, kao što su pokazale novije studije¹⁹⁸, pokazuju povišene vrednosti solubilnih transferinskih receptora, zbog čega se u ovih pacijenata pre mogu smatrati markerom progresije bolesti, nego deficita gvožđa.

Zabeležili smo povišene vrednosti solubilnih transferinskih receptora kod 100% naših pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, tako da i naši rezultati potvrđuju navode iz literature. Povećane vrednosti sTfR je imalo 40,0% pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima i 15,0% pacijenata sa ostalim malignim bolestima. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji vrednosti sTfR kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima u odnosu na ostale pacijente sa malignim bolestima (p=0,025).

Kod 20% pacijenata sa multiplim mijelomom našli smo povišene vrednosti nivoa sTfR, dok je 80% imalo normalne vrednosti, što je u skladu sa podacima iz literature¹⁹⁶. Pacijenti sa LNH su imali povišen nivo sTfR u 30% slučajeva, iako su svi bili sa aktivnom bolesti. Prema nekim studijama povišene vrednosti nivoa sTfR koreliraju sa progresijom bolesti kod pacijenata sa agresivnim LNH¹⁹⁹, dok se u drugim navode slični zaključci ali sa preporukom da je neophodno dalje istraživanje²²⁹, sa čim se i mi slažemo. Do tada treba biti ipak oprezan u primeni solubilnih transferinskih receptora, kao markera deficita gvožđa, kod pacijenata sa limfoproliferativnim bolestima.

Kod pacijenata sa akutnim leukemijama su vrednosti sTfR uglavnom snižene ili normalne po literaturnim podacima¹⁹⁶, tako da bi povećane vrednosti sTfR mogle ukazati na pridruženu anemiju zbog deficita gvožđa. Mi smo našli snižene ili normalne vrednosti sTfR kod 90,9% pacijenata sa akutnom leukemijom. Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom 25% pacijenata je imalo povišene vrednosti sTfR. Saznanja iz literature nam takođe govore da se mogu naći povišene, normalne ili snižene vrednosti nivoa sTfR u pacijenata sa MDS, odražavajući različite modele eritropoeze koji se mogu sresti u ovih pacijenata¹⁹⁵. Kod ovih pacijenata je poželjna primena solubilnih transferinskih receptora u serumu i sTfR/log feritin u otkrivanju deficita gvožđa.

VI ZAKLJUČAK

Polazeći od ciljeva ispitivanja, na osnovu dobijenih rezultata ispitivanja, kao i pregleda literature, mogu se izvući sledeći zaključci:

1. Nefelometrijska metoda određivanja nivoa solubilnih transferinskih receptora je pouzdana, a referentne vrednosti odgovaraju našoj zdravoj populaciji.
2. Starost ispitanika ne utiče na koncentraciju solubilnih transferinskih receptora u serumu odraslih osoba.
3. Solubilni transferinski receptori su pouzdani i korisni u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa, a naročito u situacijama kada vrednosti feritina nisu snižene.
4. Najkorisnija i najpouzdanija kombinacija testova u dijagnozi anemije zbog deficita gvožđa je određivanje serumskog feritina, solubilnih transferinskih receptora i sTfR/feritin indeksa.
5. Kod pacijenata sa anemijom u sklopu hronične bolesti, solubilni transferinski receptori značajno poboljšavaju mogućnost dijagnoze pridruženog deficita gvožđa, na koji nam najbolje može ukazati izračunavanje sTfR/feritin indeksa.
6. Ograničenje primene određivanja solubilnih transferinskih receptora važi za pacijente sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih metoda nije pouzdana za određivanje deficita gvožđa, već pre služi kao marker aktivnosti bolesti.
7. Kod pacijenata sa ne Hočkinovim limfomima, na osnovu naših rezultata i podataka iz literature treba s oprezom tumačiti rezultate dobijenih vrednosti solubilnih transferinskih receptora, a neophodna su dalja istraživanja na velikom broju pacijenata.

VII LITERATURA

1. Adamson J. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias, in Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw Hill, New York, 16th edition, 2005;P586-92.
2. Fowler W. Chlorosis-an obituary. *Ann Med Hist* 1936;8:168-73.
3. Haden RL. Historical aspects of iron therapy in anemia. *JAMA* 1938;111(12):1059-61.
4. Wintrobe MM, Beebe RT. Idiopathic hypochromic anemia. *Medicine* 1933;12:187-243.
5. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global database on anaemia. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
6. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Unicef/UNU/WHO, Geneva, Switzerland, 2001.
7. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973–6.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Iron deficiency—United States, 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51(40):897-9.
9. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anaemia: not just an innocent bystander?. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163(12):1400-4.
10. Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325:687–94.
11. Koorts AM, Viljoen M: Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113(1):30-54.
12. van Haeringen B, de Lange F, van Stokkum IHM, et al: Dynamic structure of human serum transferrin from transient electric birefringence experiments. *Proteins* 1995; 23(2):233-40.
13. Thorbecke GJ, Liem HH, Knight S, Cox K, Muller-Eberhard U: Sites of formation of the serum proteins transferrin and hemopexin. *J Clin Invest* 1973; 52(3):725-31.

14. Hentz MW, Muckenthaler MU, Andrew NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117: 285–97
15. Pennington JA, Young BE, Wilson DB, et al: Mineral content of foods and total diets: The Selected Minerals in Foods Survey, 1982 to 1984. *J Am Diet Assoc* 1986;86(7):876-91.
16. Slatkavitz CA, Clydesdale FM: Solubility of inorganic iron as affected by proteolytic digestion. *Am J Clin Nutr* 1988;47(3):487-95.
17. Latunde-Dada GO, Van der Westhuizen J, Vulpe CD, et al: Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):356-60.
18. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al: An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291(5509):1755-9.
19. Conrad ME, Umbreit JN: Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):336-55.
20. Mackenzie B, Garrick MD: Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(6):G981-6.
21. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev* 2006;27:5-16.
22. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T: Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
23. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-93.
24. Mazur A, Carleton A. Relation of ferritin iron to heme synthesis in marrow and reticulocytes. *J Biol Chem* 1963;238:1817–24.
25. Primosigh JV, Thomas ED. Studies on the partition of iron in bone marrow cells. *J Clin Invest* 1968;47:1473–82.
26. Drysdale J, Arosio P, Invernizzi R et al. Mitochondrial ferritin: a new player in iron metabolism. *Blood Cells, Molecules and diseases* 2002;29:376-83.
27. Barabino A: Helicobacter pylori-related iron deficiency anemia: A review. *Helicobacter* 2002;7(2):71-5.
28. Perez RF, Castellanos Monedero JJ, Gonzalez CP, et al: Effect of Helicobacter pylori eradication on iron deficiency anemia of unknown origin. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(4):213-6.

29. Chen LH, Luo HS: Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007;13(40):5380-3.
30. Windsor CW, Collis JL. Anaemia and hiatus hernia: experience in 450 patients. *Thorax* 1967;22:73–8.
31. Cameron AJ. Incidence of iron deficiency anemia in patients with large diaphragmatic hernia. A controlled study. *Mayo Clin Proc* 1976;51: 767–69.
32. Zaatar R, Younoszai MK, Mitros F: Pseudo-Zollinger-Ellison syndrome in a child presenting with anemia. *Gastroenterology* 1987;92(2):508-12.
33. Crompton DW, Nesheim MC: Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. *Annu Rev Nutr* 2002;22:35-59.
34. Mahadeva S, Qua CS, Yusoff W, Sulaiman W: Repeat endoscopy for recurrent iron deficiency anemia: An (un)expected finding from southeast Asia. *Dig Dis Sci* 2007;52(2):523-5.
35. Beal RW, Skyring AP, McRae MB, Firkin BG. The anemia of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1963;45:589–603.
36. Graham DY, Smith JL. Gastroduodenal complications of chronic NSAID therapy. *Am Gastroenterol* 1988;83:1081–4.
37. Scott JT, Porter IH, Lewis SM, Dixon ASJ. Studies of gastrointestinal bleeding caused by corticosteroids, salicylates and other analgesics. *Q J Med* 1961;30: 167–88.
38. Jick H. Effects of aspirin and acetaminophen in gastrointestinal hemorrhage. Results from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* 1981;141:316–21.
39. Sorbi D, Conio M, Gostout CJ: Vascular disorders of the small bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9(1):71-92.
40. Toyota M, Hinoda Y, Nakagawa N, et al: Gastric antral vascular ectasia causing severe anemia. *J Gastroenterol* 1996;31(5):710-3.
41. Blanc P, Phelip JM, Bertolino JG, et al: Watermelon stomach: A rare cause of iron deficiency anemia, surgically treatable; a new case with review of the literature. *Ann Chir* 2003;128(7):462-4.

42. Ohishi M, Tanaka Y, Higuchi Y, et al: Multiple facial hemangiomas and iron-deficiency anemia: Blue rubber-bleb nevus syndrome. *Head Neck Surg* 1985;7(3):249-54.
43. Morris SJ, Kaplan SR, Ballan K, Tedesco FJ: Blue rubber-bleb nevus syndrome. *JAMA* 1978; 239(18):1887.
44. Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med* 1987;82:989–97.
45. Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1047–58.
46. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand* 1966;180:639–50.
47. Hallberg L, Hulthen L, Bengtsson C, et al. Iron balance in menstruating women. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:200–7.
48. Jacobs A, Butler EB. Menstrual blood loss in iron deficiency anemia. *Lancet* 1965;2(7409):407-9.
49. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Balt)* 1984;63:343–61.
50. Soergel KH, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962;32:499-503.
51. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:12–7.
52. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Balt)* 2000;79:318–26.
53. Van der Ent CK, Walenkamp MJ, Donckerwolcke RA, et al. Pulmonary hemosiderosis and immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995;43:339–41.
54. Simon TL, Garry PJ, Hooper EM. Iron stores in blood donors. *JAMA* 1981;245:2038–43.
55. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986;314:1233–35.
56. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000;53:S2–S8.

57. Kalocheritis P, Vlamis I, Belesi C, et al: Residual blood loss in single use dialyzers: Effect of different membranes and flux. *Int J Artif Organs* 2006;29(3):286-92.
58. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823–33.
59. Oski FA, Stockman JA 3rd. Anemia due to inadequate iron sources or poor iron utilization. *Pediatr Clin North Am* 1980;27:237–53.
60. Sandoval C, Berger E, Ozkaynak MF, et al. Severe iron deficiency anemia in 42 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:157–61.
61. Heinrich HC. Iron deficiency without anemia. *Lancet* 1968;2(7565):460.
62. Cogswell ME, Kettel-Khan L, Ramakrishnan U: Iron supplement use among women in the United States: science, policy and practice. *J Nutr* 2003;133(6):1974S-7S.
63. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, et al. Fortification strategies to combat zinc and iron deficiency. *Nutr Rev* 2002;60:52–8.
64. Jacobs A, Lawrie JH, Entwistle CC, et al. Gastric acid secretion in chronic iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1966;2(7456):190–2.
65. Skikne BS, Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology* 1981;81:1068–71.
66. Hershko C, Lahad A, Kereth D. Gastropathic sideropenia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:363–80.
67. Adams JF. The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy. II. Anaemia. Metabolism of iron, vitamin B12 and folic acid. *Scand J Gastroenterol* 1968;3:145–51.
68. Moeschlin S, Schmid JR, Schnider T, et al. Increased absorption of radioiron in gastrectomized patients by the addition of hydrochloric acid. *Acta Haematol (Basel)* 1965;33:200–9.
69. Hines JD, Hoffbrand AV, Mollin DL. The hematologic complications following partial gastrectomy. A study of 292 patients. *Am J Med* 1967;43:555–69.
70. Magnusson BE. Iron absorption after antrectomy with gastroduodenostomy. Studies on the absorption from food and from iron salt using a double radio-iron isotope technique and whole-body counting. *Scand J Haematol Suppl* 1976;26:1–111.
71. Kilpatrick ZM, Katz J. Occult celiac disease as a cause of iron deficiency anemia. *JAMA* 1969;208:999–1001.

72. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child* 1979;54:375–8.
73. Whitfield JB, Treloar S, Zhu G, et al: Relative importance of female-specific and non-female-specific effects on variation in iron stores between women. *Br J Haematol* 2003;120(5):860-6.
74. Carlsson LE, Hempel S, Greinacher A: Iron deficiency anaemia in young women— A hypothesis on the impact of the platelet collagen receptor GPIaIIa polymorphism GPIa-C807T. *Eur J Haematol* 2002;68(6):341-4.
75. Loría A, Sanchez-Medal L, Lisker R, et al: Red cell life span in iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1967;13(3):294-302.
76. Pollycove M: Iron metabolism and kinetics. *Semin Hematol* 1966;3(4):235-98.
77. Dallman PR, Beutler E, Finch CA: Effects of iron deficiency exclusive of anaemia. *Br J Haematol* 1978;40(2):179-84.
78. Beutler E: Iron enzymes in iron deficiency. *Blut* 1960;6:130-5.
79. Srivastava SK, Sanwal GG, Tewari KK: Biochemical alterations in rat tissue in iron deficiency anaemia and repletion with iron. *Indian J Biochem Biophys* 1965;2(4):257-66.
80. Celsing F, Ekblom B, Sylvén C, et al: Effects of chronic iron deficiency anaemia on myoglobin content, enzyme activity, and capillary density in the human skeletal muscle. *Acta Med Scand* 1988;223(5):451-7.
81. Zoller H, Theurl I, Koch RO, et al: Duodenal cytochrome B and hephaestin expression in patients with iron deficiency and hemochromatosis. *Gastroenterology* 2003;125(3):746-54.
82. Hinton PS, Sinclair LM: Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(1):30-9.
83. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD: Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):437-43.
84. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD: Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88(3):1103-11.

85. Beutler E, Larsh S, Tanzi F: Iron enzymes in iron deficiency: VII. Oxygen consumption measurements in iron-deficient subjects. *Am J Med Sci* 1960;239:759-65.
86. Youdim MB, Green AR: Iron deficiency and neurotransmitter synthesis and function. *Proc Nutr Soc* 1978;37(2):173-9.
87. Beard J, Tobin B, Smith SM: Norepinephrine turnover in iron deficiency at three environmental temperatures. *Am J Physiol* 1988;255:R90-R96.
88. Brock JH, Mulero V. Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000;59:537-40.
89. Jurado RL. Iron, infections and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25:888-95.
90. Kuvibidila S, Dardenne M, Savino W, Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation. *Am J Clin Nutr* 1990;51:228-32.
91. Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973;48:864-6.
92. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975;86:899-902.
93. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987;46:329-34.
94. Baird IM, Dodge OG, Palmer FJ, Wawman RJ: The tongue and oesophagus in iron-deficiency anaemia and the effect of iron therapy. *J Clin Pathol* 1961;14:603-9.
95. Cheli R, Doderio M, Celle G, Vasalotti M: Gastric biopsy and secretory findings in hypochromic anaemias. *Acta Haematol* 1959;22:1-11.
96. Naiman JL, Oski FA, Diamond LK, et al: The gastrointestinal effects of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1964;33:83-99.
97. Jacobs A: The buccal mucosa in anaemia. *J Clin Pathol* 1960;13:463-8.
98. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, et al: Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6):1381-6.
99. Friedmann B, Weller E, Mairbaurl H, Bartsch P: Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(5):741-6.

100. Zhu YI, Haas JD: Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1768-75.
101. Zhu YI, Haas JD: Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):334-41.
102. Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault MC, et al: Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(9):1169-75.
103. Beutler E, Larsh SE, Gurney CW: Iron therapy in chronically fatigued, non-anemic women: A double-blind study. *Ann Intern Med* 1960;52:378-94.
104. Cochrane AL, Elwood PC: Iron deficiency without anaemia. *Lancet* 1968;1(7542):591.
105. Lozoff B, Clark KM, Jing Y, et al: Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *J Pediatr* 2008;152(5):696-702.
106. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, et al: Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev* 2008;84(7):479-85.
107. Murray-Kolb LE, Beard JL: Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):778-87.
108. Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19:19-30.
109. Gardner GW, Edgerton VR, Senewiratne B, et al. Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1977;30:910-7.
110. Viteri FE, Torun B. Anemia and physical work capacity. In: Garby L, ed. *Clinics in hematology*. London: WB Saunders, 1974:609-26.
111. Basta SS, Soekirman, Karyadi D, Scrimshaw NS. Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1979;32: 916-25.
112. Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, et al. Iron-deficiency anaemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *Br Med J* 1979;2:1546-9.
113. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev* 1998;69:24-36.
114. Lozoff B. Iron deficiency and infant development. *J Pediatr* 1994;125:577-8.
115. Lozoff B. Behavioral alterations in iron deficiency. *Adv Pediatr* 1988;35: 331-59.
116. Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 2000; 48:137-9.

117. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S–66S.
118. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 1984;246: R380–R3.
119. Chisholm M. Tissue changes associated with iron deficiency. *Clin Haematol* 1973;2:303–21.
120. Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al.: Low iron stores: A risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol* 2007;17(6):507-12.
121. Coltman CA Jr. Pagophagia and iron lack. *JAMA* 1969;207:513–6.
122. Reynolds RD, Binder HJ, Miller MB, et al. Pagophagia and iron deficiency anemia. *Ann Intern Med* 1968;69:435–40.
123. Moore DF, Sears DA. Pica, iron deficiency, and the medical history. *Am J Med* 1994;97:390–3.
124. Crosby WH. Pica. *JAMA* 1976;235(25):2765.
125. Crosby WH. Food pica and iron deficiency. *Arch Intern Med* 1971;127: 960–1.
126. Hicsonmez G, Suzer K, Suloglu G, Donmez S. Platelet counts in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1978;60:85–9.
127. Dincol K, Aksoy M: On the platelet levels in chronic iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1969;41(3):135-43.
128. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(37): 4638-43.
129. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. *Blood* 1979;53:288–93.
130. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322–6.
131. Beutler E, Robson M, Bittenwieser E: A comparison of the serum iron, iron-binding capacity, sternal marrow iron and other methods in the clinical evaluation of iron stores. *Ann Intern Med* 1958;48(1):60-82.
132. Barron BA, Hoyer JD, Tefferi A: A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron deficiency. *Ann Hematol* 2001;80(3):166-9.
133. Cavill IA: Iron status indicators: Hello new, goodbye old? *Blood* 2003;101(1):372-3.

134. Ellis LD, Jensen WN, Westerman MP: Marrow iron. An evaluation of depleted stores in a series of 1,332 needle biopsies. *Ann Intern Med* 1964;61:44-9.
135. Speck B: Diurnal variation of serum iron and the latent iron-binding in normal adults. *Helv Med Acta* 1968;34(3):231-8.
136. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR: Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol* 2002;117(5):802-8.
137. Zilva JF, Patston VJ: Variations in serum-iron in healthy women. *Lancet* 1966;1(7435):459-62.
138. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429-38.
139. Banerjee RN, Narang RM: Haematological changes in malignancy. *Br J Haematol* 1967;13(6):829-43.
140. Driggers DA, Reeves JD, Lo EYT, Dallman PR: Iron deficiency in one-year-old infants: Comparison of results of a therapeutic trial in infants with anemia or low-normal hemoglobin values. *J Pediatr* 1981;98(5):753-8.
141. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290(22):1213-6.
142. Liu JM, Hankinson SE, Stampfer MJ, Rifai N, Willett WC, Ma J. Body iron stores and their determinants in healthy postmenopausal US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1160–7.
143. McLaren CE, Li KT, Gordeuk VR, Hasselblad V, McLaren GD. Relationship between transferrin saturation and iron stores in the African American and US Caucasian populations: Analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood* 2001;98:2345–51.
144. Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145(5):657-63.
145. Guldholt I, Trolle B, Hvidman L. Iron supplementation during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:9–12.
146. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46:1-5.

147. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7(2):145-53.
148. Rogers J, Bridges K, Durmowicz G, Glass J, Auron P, Munro H. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265:14572-8.
149. Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):183-201.
150. Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(Suppl 1):9-18.
151. Hansen TM, Hansen NE: Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(7):596-602.
152. Matzner Y, Konijn AM, Hershko C: Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1980;9(1):13-22.
153. Wheby MS: Effect of iron therapy on serum ferritin levels in iron-deficiency anemia. *Blood* 1980;56(1):138-40.
154. Galàn P, Sangaré N, Preziosi P, et al: Is basic red cell ferritin a more specific indicator than serum ferritin in the assessment of iron stores in the elderly? *Clin Chim Acta* 1990;189:159-62.
155. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, et al: Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: A comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematol* 1993;42:177-81.
156. Braun J. Erythrocyte zinc protoporphyrin. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S57-S60.
157. Paton T, Lembroski G. Fluorometric assay of erythrocyte protoporphyrins: Simple screening test for lead poisoning and iron deficiency. *Can Med Assoc J* 1982;127:860-2.
158. Donnelly SM, Smith EK. The role of aluminum in the functional iron deficiency of patients treated with erythropoietin: Case report of clinical characteristics and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1990;16(5):487-90.
159. Yip R, Dallman P. Developmental changes in erythrocyte protoporphyrins: Roles of iron deficiency and lead toxicity. *J Pediatr* 1984;104:710-3.
160. Houston T, Moore M, Porter D, et al: Abnormal haem biosynthesis in the chronic anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(3):167-70.

161. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, et al: Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(3):1086-93.
162. Kim JM, Ihm CH, Kim HJ: Evaluation of reticulocyte haemoglobin content as marker of iron deficiency and predictor of response to intravenous iron in haemodialysis patients. *Int J Lab Hematol* 2008;30(1):46-52.
163. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008;93(1):90-7.
164. Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, Busbridge M, Campostrini N, Girelli D, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica* 2009;94(12):1748-52.
165. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112(10):4292-7.
166. Pasricha S-R, McQuilten Z, Westerman M, Keller A, Nemeth E, Ganz T, Wood E. Serum hepcidin as a diagnostic test of iron deficiency in premenopausal female blood donors. *Haematologica* 2011;96(8):1099-105.
167. Blekta M, Hlavaty V, Trnková M, et al. Volume of whole blood and absolute amount of serum proteins in the early stage of late toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106(1):10-3.
168. Harrington M, Hotz C, Zeder C, Polvo GO, Villalpando S, Zimmermann MB, et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:20-5.
169. Navas-Carretero S, Sarria B, Perez-Granados AM, Schoppen S, Izquierdo-Pulido M, Vaquero MP. A comparative study of iron bioavailability from cocoa supplemented with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate in rats. *Ann Nutr Metab* 2007;51:204-7.
170. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:386-93.
171. Sharma DC, Mathur R. Correction of anemia and iron deficiency in vegetarians by administration of ascorbic acid. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39: 403-6.

172. Cacciola E, Witt D, Toler W, et al. Ascorbic acid deficiency may be a cause of refractoriness to iron-therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Haematologica* 1994;79:96–7.
173. Nissenson AR, Berns JS, Sakiewicz P, et al: Clinical evaluation of heme iron polypeptide: Sustaining a response to rHuEPO in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:325-30.
174. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung* 1992;42:1439–52.
175. Auerbach M, Witt D, Toler W, et al. Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran. *J Lab Clin Med* 1988;111:566–70.
176. Fielding J. Does sarcoma occur in man after intramuscular iron? *Scand J Haematol Suppl* 1977;32:100–4.
177. Burns DL, Pomposelli JJ: Toxicity of parenteral iron dextran therapy. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S119-24.
178. Faich G, Strobos J: Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999;33(3):464-70.
179. Yee J, Besarab A: Iron sucrose: The oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1111-21.
180. Charytan C, Schwenk MH, Al Saloum MM, Spinowitz BS: Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract* 2004;96(2):C63-6.
181. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990;265:19077-81.
182. R'Zik S, Loo M, Beguin Y. Reticulocyte transferrin receptor (TfR) expression and contribution to soluble TfR levels. *Haematologica* 2001;86:244-51.
183. R'Zik S, Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol* 2001;29:677-85.
184. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986;64:277-81.
185. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998;44(1):35-9.
186. Kolbe-Busch S, Lotz J, Hafner G, Blanckaert NJC, Claeys G, Togni G, et al. Multicenter evaluation of a fully mechanised soluble transferrin receptor assay on

- the Hitachi and Cobas Integra analyzers. The determination of reference ranges. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5): 529–36.
187. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-7.
 188. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
 189. Cermak J, Brabec V. Transferrin receptor-ferritin index: a useful parameter in differential diagnosis of iron deficiency and hyperplastic erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1998;61:210-2.
 190. Karlsson T. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients. *Anemia* 2011;doi:10.1155/2011/925907.
 191. Suominen P, Mottonen T, Rajamaki A, Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000;43:1016-20.
 192. Rimon E, Levy S, Sapir A, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002;162:445-9.
 193. Bultink IE, Lems WF, van de Stadt RJ, et al. Ferritin and serum transferrin receptor predict iron deficiency in anemic patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:979-81.
 194. Klemow D, Einspahr D, Brown TA, Flowers CH, Skikne BS. Serum transferrin receptor measurements in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1990;34:193-8.
 195. Brada SJ, de Wolf JT, Hendriks D, Louwes H, van den Berg E, Vellenga E. Characterization of the erythropoiesis in myelodysplasia by means of ferrokinetic studies, in vitro erythroid colony formation and soluble transferrin receptor. *Leukemia* 1998;12(3):340-5.
 196. Takubo T, Kumura T, Nakao T, et al. Clinical usefulness of combined measurements of serum soluble transferrin receptor levels and serum interleukin-18 levels at determination of serum KL-6 levels in haematologic malignancies. *Acta Haematol* 2000;104(2-3):141-3.
 197. Metzgeroth G, Schultheis B, Kuhn C, et al. The soluble transferrin receptor reflects tumor load in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1313-8.

198. Metzgeroth G, Kripp M, Muller N. et al. The soluble transferrin receptor (TfR)-F-Index is not applicable as a test for iron status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(10):1291-5.
199. Stasi R, Zinzani L, Galieni P, et al. Clinical implications of cytokine and soluble receptor measurements in patients with newly-diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1995;54(1):9-17.
200. Killipp S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007;75(5):671-78.
201. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32.
202. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370(9586):511-20.
203. Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP et al, editors. *Wintrobe's clinical hematology-12th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P.810-34.
204. Bridges KR, Pearson HA. Iron deficiency. In: *Anemias and other red cell disorders.* The McGraw-Hill Companies, 2008. P.97-131.
205. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999;318:269-76.
206. Van den Bosch G, Van den Bossche J, Wagner C, De Schouwer P, Van De Vyvere M, Neels H. Determination of iron metabolism-related reference values in a healthy adult population. *Clin Chem* 2001;47(8):1465-7.
207. Kolbe-Busch S, Lotz J, Hafner G, Blanckaert NJC, Claeys G, Togni G, et al. Multicenter evaluation of a fully mechanised soluble transferrin receptor assay on the Hitachi and Cobas Integra analyzers. The determination of reference ranges. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5): 529-36.
208. Ryan DH. Examination of blood cells. In: Kaushansky K. et al., editors. *Williams hematology-8th ed.* The McGraw-Hill Companies, 2010. P.11-9.
209. Hillman RS: After sixty years: The MCV is still alive and well. *J Gen Intern Med* 1990;5(3):264-5.
210. Kis AM, Carnes M. Detecting iron deficiency in anemic patients with concomitant medical problems. *J Gen Intern Med* 1998;13:455-61.

211. Kishida T, Shinozawa I, Tanaka S, et al. Significance of serum iron and ferritin in patients with colorectal adenomas. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:233-7.
212. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol* 2008;83:872-5.
213. Kotisaari S, Romppanen J, Penttila I, Punnonen K. The Advia 120 red blood cells and reticulocyte indices are useful in diagnosis of iron-deficiency anemia. *Eur J Haematol* 2002;68(3):150-6.
214. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1191-5.
215. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-6.
216. Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HK, Kim BK. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clin Chem* 2002;48(7):1118-21.
217. Fitzsimons EJ, Houston T, Munro R, Sturrock RD, Speekenbrink AB, Brock JH. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:166-71.
218. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci* 2010;55:548-59.
219. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anemia of chronic disease. *BMJ* 2001;7:811-2.
220. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:316-20.
221. Yokus O, Yilmaz B, Albayrak M, Balcik OS, Helvaci MR, Sennaroglu E. The significance of serum transferrin receptor levels in the diagnosis of the coexistence of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *EAJM* 2011;43:9-12.
222. Asobayire FS, Adou P, Davidsson L, Cook JD, Hurrell RF. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high

prevalences of malaria and other infections: a study in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2001;74(6):776-82.

223. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119(4):385-90.
224. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48(7):1066-76.
225. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009;23(3):95-104.
226. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4617-26.
227. Jain S, Narayan S, Chandra J, Sharma S, Jain S, Malhan P. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian J Pediatr* 2010;77(2):179-83.
228. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, et al. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(3):340-9.
229. Dalal H, Samia A, Hadir EM, Nahla AB, Inas EA. Serum transferrin receptor in relation to iron status in different disease stages of adult malignant lymphoma. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst* 2002;14(3):237-42.

BIOGRAFIJA

Mr sci. dr Ivan Tijanić rođen je 07.01.1964. godine u Nišu, zaposlen je na Medicinskom fakultetu u Nišu, zvanje stručni saradnik, na predmetu interna medicina, oblast hematologija i na Klinici za hematologiju i kliničku imunologiju Klinički centar Niš, živi u Nišu. Oženjen, otac četvoro dece.

Osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera završio je u Nišu sa odličnim uspehom. Na medicinski odsek Medicinskog fakulteta u Nišu upisao se školske 1983/84.godine. Diplomirao je 1989.godine, sa prosečnom ocenom 9,25. Završio je obavezni lekarski staž i položio stručni ispit 1990. godine. Zasnovao je radni odnos na neodređeno vreme na Klinici za hematologiju i kliničku imunologiju 1990. godine, gde i danas radi. Specijalistički ispit iz Interne medicine položio je sa odličnim uspehom 1995. godine. U toku karijere na klinici je bio načelnik prijemne i specijalističko konsultativne službe, zatim načelnik intenzivne nege, a od 2012. godine se nalazi na mestu pomoćnika direktora klinike.

Magistarsku tezu pod nazivom „Hemolitička anemija i maligne hematološke bolesti“ je odbranio 1997. godine. Od 03.05.2000. godine je izabran u zvanje asistenta na predmetu Interna medicina-oblast hematologija na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Ivan Tijanić je autor ili koautor u 91 naučnom radu, saopštenjima i stručnim radovima koji su referisani ili objavljeni u domaćim ili inostranim publikacijama. Dva rada in extenso su objavljena u međunarodnim i vodećim domaćim časopisima sa sekundarnom indeksacijom-citiranošću. Takođe, u celini je objavljeno 14 radova u časopisima i zbornicima radova sa recenzijom. Koautor je poglavlja u udžbeniku Interna medicina.

Član je hematološke sekcije SLD. Mentor je u tri objavljena i saopštena studentska rada na domaćim i inostranim kongresima studenata medicine.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

СОЛУБИЛНИ ТРАНСФЕРИНСКИ РЕЦЕПТОРИ У
ДИЗАГНОСТИЧУ АНЕМИЈЕ ЗБОГ ДЕФИЦИТА ГВОЖЂА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 13.05.2014

Аутор дисертације: _____

ИВАН ТИЈАНИЋ

Потпис докторанда:

Иван Тијанчић



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: ИВАН ТИЈАНЧИЋ

Студијски програм: _____

Наслов рада: СОЛУБИЛНИ ТРАНСФЕРИНСКИ РЕЦЕПТОРИ У ДИЈАГНОСТИЧКИ АНЖИО

Ментор: ПРОФ. ДР ЛАНА МАЧУКАНОВИЋ-ГОЛУБОВИЋ
ЗБОГ ДЕФИЦИТА ТВОЊИЋА

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 13.05.2014

Аутор дисертације: ИВАН ТИЈАНЧИЋ

Потпис докторанда:

Иван Тијанчић



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

СОЛУБИЛНИ ТРАНСФЕРИНСКИ РЕЧЕПТОРИ У
ДИЈАГНОСТИЦИ АНЕМИЈЕ ЗБОГ ДЕФИЦИТА ГВОЖЂА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 13.05.2014

Аутор дисертације: _____

ИВАН ТИЏАНИЋ

Потпис докторанда:

Иван Тиџанић