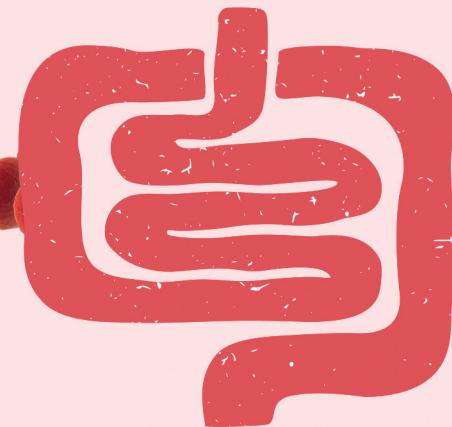


ANEMIJA

kod pacijenata sa



abbvie

FERRING
PHARMACEUTICALS

SANDOZ A Novartis
Division



**INFLAMATORNIM
BOLESTIMA CREVA**



dr Olga Mitrović

Napisala:

dr Olga Mitrović

u sklopu svog završnog (diplomskog) rada, pod mentorstvom
prof. dr Aleksandre Sokić – Milutinović

Izdavač:

Udruženje za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis Srbije - UKUKS

www.ukuks.org

Pere Ćetkovića br. 23, 11060 Beograd

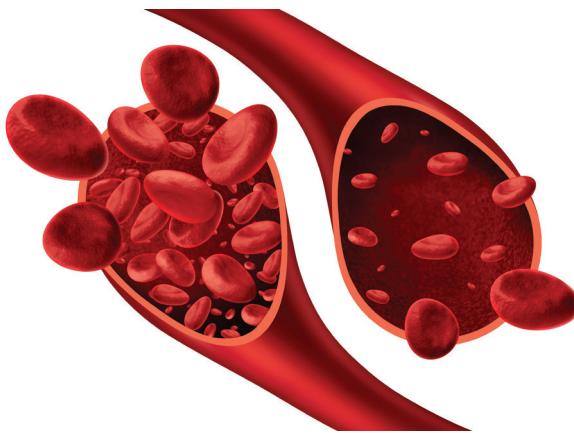
E-mail: ibd.srbija@gmail.com

Udruženje obolelih od Kronove bolesti i ulcerognog kolitisa je neprofitna organizacija koja se oslanja na velikodušnost ličnog doprinosa kako bi unapredili našu misiju u cilju pronalaženja leka za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis.

UVOD U PRIRUČNIK	3
ŠTA SU INFLAMATORNE BOLESTI CREVA	5
Kronova bolest i ulcerozni kolitis se klinički i histopatološki razlikuju	8
Terapija obuhvata medikamentoznu primenu lekova i hirurgiju	11
ŠTA PREDSTAVLJA MALOKRVNOST (ANEMIJA)?	13
KOJE SU ANEMIJE PRISUTNE U IBD?	19
Anemija usled nedostatka gvožđa	21
Anemije koje nisu izazvane deficitom gvožđa u IBD	26
Anemija hronične bolesti u IBD	27
Anemije usled nedostatka vitamina B12 i folne kiseline	28
Anemija usled toksičnih efekata lekova	30
DIJAGNOZA I SKRINING ANEMIJE	31
TERAPIJA ANEMIJA	37
Terapija anemija usled nedostatka gvožđa	39
Terapija ostalih anemija u IBD	43

UVOD U PRIRUČNIK

Malokrvnost ili ANEMIJA je **najčešća** sistemska komplikacija i vancrevna manifestacija IBD. Smatra se da je ona zastupljena kod **36 – 76%** IBD pacijenata, a predstavlja smanjenje mase eritrocita tj crvenih krvnih zrnaca u organizmu, što za posledicu ima smanjeno snabdevanje perifernih tkiva kiseonikom.



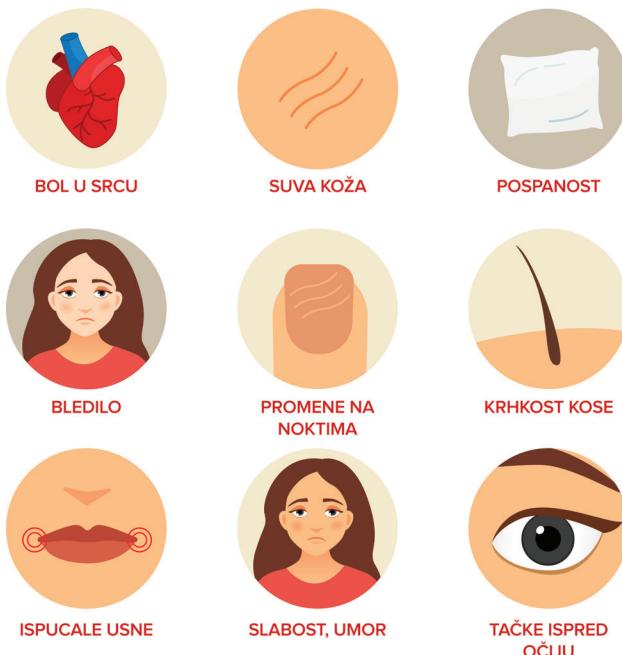
Uticaj anemije na kvalitet života pacijenata sa IBD je jako značajan, jer deluje na fizičke, emocionalne i kognitivne funkcije, komorbiditete, sposobnost rada, produženje hospitalizacije i povećanje troškova

zdravstvene zaštite.

Anemija kod IBD nije samo laboratorijski marker, već sistemska komplikacija kojoj su potrebni odgovarajući dijagnostički i terapijski pristupi. Kao što je važno da ovi postupci postoje, takođe je od znažaja da budu i adekvatni, jer se smatra da je neadekvatna terapija anemije sa nedostatkom gvožđa prisutna kod oko 25% pacijenata sa UC.

Treba naglasiti da se, uprkos širokoj upotrebi antiinflamatorne terapije u IBD pacijenata, anemija se može ponovo javiti nakon uspešne terapije, čak 50% kroz narednih 10 meseci, kao i da ukoliko nemamo adekvatnu terapiju za najteže anemije, ona može biti stanje opasno po život.

Iz ovih razloga je upravo opravdana prevencija anemije i održavanje zaliha gvožđa i vitamina u organizmu, kao i njeno redovno praćenje i kontrolisanje [8,9,14].



Kako izgleda osoba sa anemijom

**ŠTA SU
INFLAMATORNE
BOLESTI CREVA**

ŠTA SU INFLAMATORNE BOLESTI CREVA

Inflamatorne bolesti creva (engl. *inflammatory bowel disease - IBD*) predstavljaju hronična zapaljenja crevnog trakta. To su kompleksne imunološke bolesti koje su posledica neadekvatnog imunskog odgovora na sopstvenu crevnu floru, kod genetski predisponiranih ljudi.

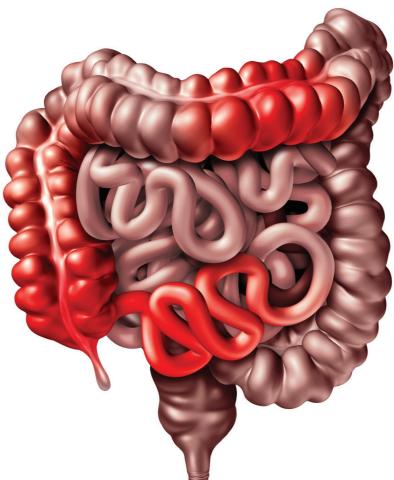
U IBD se ubrajaju:

- **Kronova bolest** (*Crohn disease - CD*) i
- **ulcerozni kolitis** (*Ulcerative colitis - UC*), kao dva najvažnija predstavnika, kao i
- nekласifikovane inflamatorne bolesti creva.[1]

Ove bolesti karakterišu smene REMISIJE ili odsustva aktivne bolesti, kao i RELAPSA, odnosno ponovne pojave bolesti. Javljuju se kod 1-2 na 1000 stanovnika, najviše u zapadnim razvijenim zemljama, kao i u Srbiji. Najčešće obolevaju osobe u adolescenciji i u četrdesetim godinama života.[2]

KRONOVA BOLEST I ULCEROZNI KOLITIS SE KLINČKI I HISTOPATOLOŠKI RAZLIKUJU

KRONOVA BOLEST



Transmuralno, skokovito
zapaljenje od usne duplje
do anusa

Terminalni ileitis

- Bol u vidu kolike
- Učestale vodene dijareje
- **ANEMIJA**
- Tenezme
- Gubitak na težini
- Komplikacije: stenoze,
fistule, apsesi
- Ekstrainterstinalne
manifestacije

Kronova bolest se manifestuje "skokovitim" zapaljenjem, odnosno, naizmeničnim rasporedom zdravog i zahvaćenog dela creva. Zapaljenje obuhvata čitav zid sluznice crevnog trakta. Često su praćene lokalnim komplikacijama kao što su:

- **apscesi** - lokalna ograničena kolekcija gnoja, koja nastaje širenjem bakterija kroz tkivo, ili naknadnom infekcijom bakterija na već postojeće zapaljenje.
- **fistule** – patološka komunikacija (kanal) između dva šupljeg organa ili šupljeg organa i spoljašnjeg dela tela, koji najčešće nastaje kao posledica upalnog procesa i oštećenja tkiva.
- **stenoze** - sužavanje lumena creva sa nepotpunom opstrukcijom

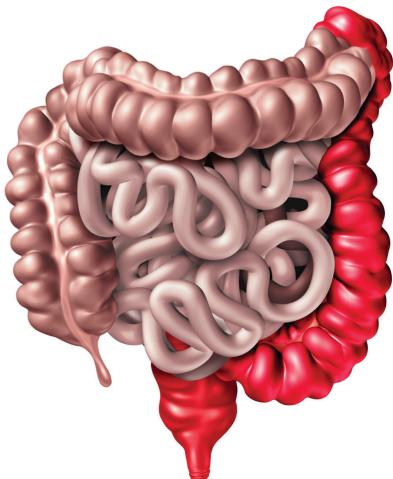
(smanjenom prohodnošću). kao i

- **vancrevne manifestacije** koje se javljaju kod 25-40% svih pacijenata.[\[2\]](#)

Bolest može zahvatiti bilo koji deo gastrointerstinalnog trakta od usta do anusa, a u najvećem procentu je zahvaćen terminalni ileum (završni deo tankog creva) odakle potiče i naziv *terminalni ileitis*. U kliničkoj slici dominira:

- **bol u vidu kolike** - vrsta bola koja je posledica grčenja mišića zida šupljih trbušnih organa. Karakterišu ih izrazito snažni bolovi koji se postepeno razvijaju, dostižu svoj maksimum, popuštaju, do ponovnog grčenja mišića.
- **učestale vodene dijareje,**
- **anemija,**
- **tenezmi** - lažni pozivi na pražnjenje
- **malaksalost,**
- **povišena temperatura,**
- **gubitak u telesnoj težini.** [\[3\]](#)

ULCEROZNI KOLITIS



Kontinuirano mukozno zapaljenje

Najčešće zahvata rectum (30%) i sigmoigni kolon

- Krvave, sluzave stolice
- **ANEMIJA**
- Komplikacije: toksičnog megakolona, kolorektalni karcinom
- Ekstrainterstinalne manifestacije

S druge strane, u **ulceroznom kolitisu** kontinuirano zapaljenje (bez preskoka) zahvata samo mukozu (površinski deo sluznice creva) kolona, u 30% pacijenata kreće od rektuma (završni deo debelog creva) i sigmoidnog kolona (izuvijani deo debelog creva, na koji se nastavlja rektum) i širi se naviše do mesto gde se nalazi ušće tankog creva u debelo crevo tj cekuma.

Klinički se manifestuje kroz:

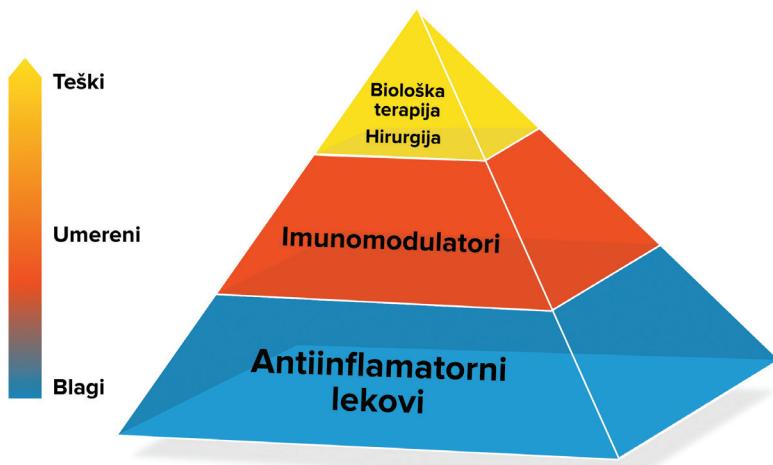
- krvave i sluzave stolice, praćene
- anemijom i
- komplikacijama kao što su toksični megakolon (proširenjem zida debelog creva, sa rizikom od perforacije odnosno pucanja creva) i povećan rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma (zločudni tumor debelog creva) ali se i kod ovih pacijenata

mogu javiti i

- vancrevne = ekstrainterstinalne manifestacije .[\[3\]](#)

Iako je etiologija IBD još uvek nepoznata, dosadašnja istraživanja ukazuju na poligensku i multifaktorsku prirodu ovih bolesti u čijoj osnovi leži interakcija neadekvatnog imunskog odgovora, genetske predispozicije, faktora spoljašnje sredine i lokalnih faktora u mukozi gastrointerstinalnog trakta.[\[4, 5\]](#)

TERAPIJA OBUVHATA MEDIKAMENTOZNU PRIMENU LEKOVA I HIRURGIJU



Medikamentozna terapija obuhvata primenu lekova kao sto su:

- **antiinflamatorni lekovi** (5-ASA preparati, kortikosteroidi, antibiotici),
- **imunomodulatori** (azatioprin, metotrexat - lekovi koji menjaju aktivnost imunog sistema. Imunosupresivi su imunomodulatori)

koji usporavaju (suprimiraju) imuni sistem i koriste se u IBD-u jer se smatra da su bar delimično uzrokovane preterano aktivnim imunim sistemom)

- **biološka terapija** (obuhvata lekove napravljene od bioloških supstanci koje potiču iz ljudskog/životinjskog tela. U IBD terapiji se koriste imunoglobulinzi (antitela) koji se vezuju za različite molecule, uglavnom za one koji su učesnici zapaljenja, i tako ih blokiraju). [6]

Terapijski cilj je uspostavljanje duboke remisije bolesti.

Remisija predstavlja odsustvo aktivne faze bolesti. Ona može biti na nivou laboratorijskih nalaza, kliničke slike, histopatološkog nalaza i endoskopska. Ona smanjuje:

- broj komplikacija,
- potrebu za hospitalizacijama i hirurškim lečenjem, a time
- obezbeđuje **dobar kvalitet života pacijenta.**

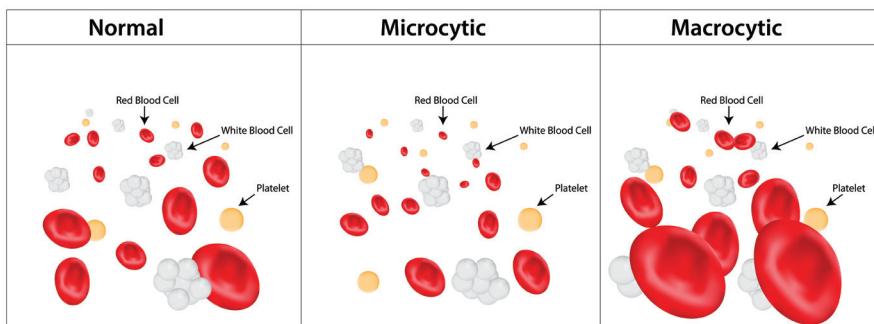
Najpre je potrebno postići (indukovati) remisiju bolesti. U indukciji remisije važan je prekid zapaljenske kaskade i uspostavljanje kliničke remisije (odsustva simptoma), a potom i normalizacije laboratorijskih nalaza, rasta, razvoja i nutritivnog statusa pacijenta.

U daljem toku savremeni terapijski cilj podrazumeva postizanje endoskopske remisije. Održavanje remisije podrazumeva stabilnu fazu bolesti uz stalne kontrole pacijenta , a po potrebi se vrši optimizacija terapije, kao i prevencija relapsa tokom vremena praćenja. [2]

**ŠTA
PREDSTAVLJA
MALOKRVNOST
(ANEMIJA)?**

ŠTA PREDSTAVLJA MALOKRVNOST (ANEMIJA)? 🤔

Anemija ili malokrvnost definiše se kao smanjenje mase eritrocita tj. crvenih krvnih zrnaca u organizmu, što za posledicu ima smanjeno snabdevanje perifernih tkiva kiseonikom.



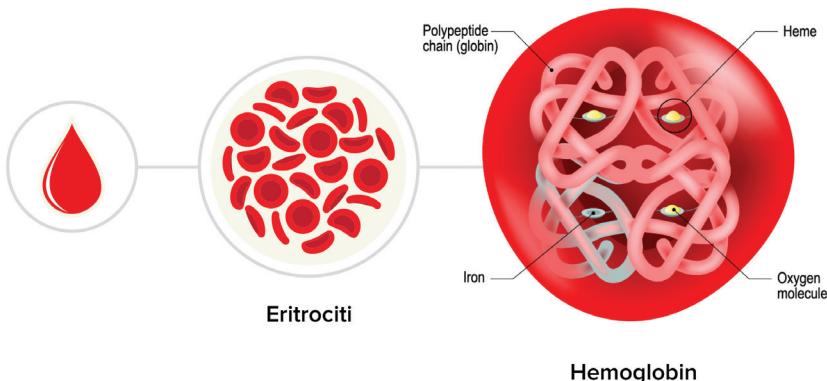
U kliničkom radu se prisustvo anemije diagnostikuje kada postoji pad koncentracije bilo kojeg od tri parametara eritrocitne loze merenim u punoj krvi:

- **koncentracija hemoglobina** – protein koji se nalazi u eritrocitima, čija je uloga vezivanje kiseonika i njegov transport

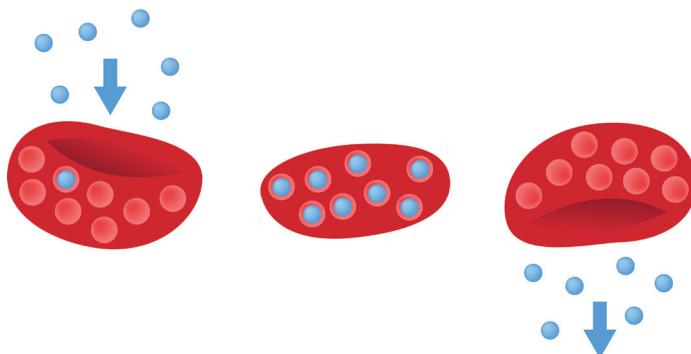
do tkiva. *Normo* - normalna količina hemoglobina u eritrocitu, *hipo* - smanjena

- **hematokrita** - procenat (%) zapremine krvi koji čine eritrociti.
- **ukupnog broja eritrocita ispod normalnih vrednosti.** [7]

Da bismo razumeli anemije, moramo se osvrnuti na to šta je **ERITROCIT** i kako on nastaje.



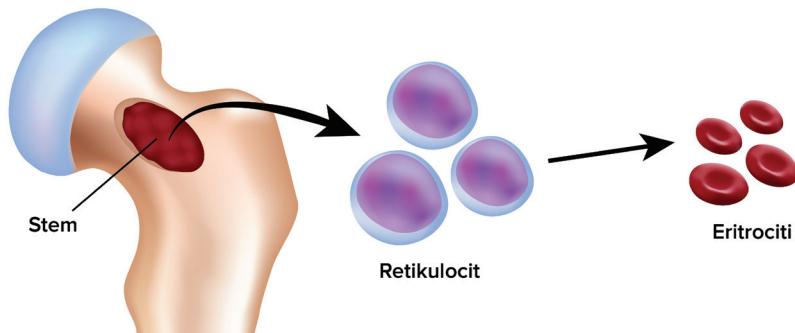
Eritrociti – crvena krvna zrnca – sastoje se u najvećem delu od Hemoglobina koji je odgovoran za njegovu funkciju, a u osnovi hemoglobina nalazi se gvožđe (Fe).



To su krvni elementi koji imaju značajnu ulogu u transportu najvažnijih

respiratornih gasova (kiseonik - O₂ i ugljen dioksid - CO₂). Na nivou pluća oni preuzimaju O₂, a eliminišu CO₂ u spoljašnju sredinu.

Proces nastajanja zrelog eritrocita se naziva se **ERITROPOEZA**, odnosno, on je proizvod završene faze jedne kompleksne serije genetskih događaja, koja se dešava u kosnoj srži.



U kaskadnom procesu preobraženja i sazrevanja, eritrocitu prethode **RETIKULOCITI**, koji ulaze u krv i vrlo brzo sazrevaju u eritrocit. Zato je dozvoljena mala količina retikulocita u krvi, dok prisustvo ostalih ćelija tokom sazrevanja nije. [16]

Jako je važno da se napomene da su anemije **NAJČEŠĆA SISTEMSKA I VANCREVNA KOMPLIKACIJA IBD**.

Smatra se da je ona zastupljena kod **36 – 76%** IBD pacijenata u gastroenterologiji i da je prisutna u vreme dijagnoze čak kod **42%** odraslih pacijenata, dok u pedijatrijskoj populaciji taj broj raste do **75%**.

Ona se takođe viđa češće kod pacijenata obolelih od CD nego UC, i kod žena više nego kod muškaraca, čak i nakon 10 godina lečenja. [8]

Česti uzroci	Manje česti uzroci	Retki uzroci
<ul style="list-style-type: none"> • Anemija zbog nedostatka Fe • Anemija hronične inflamacije 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit vitamina B12 • Deficit folne kiseline • Lekovi koji uzrokuju deficit B12/folne kiseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoliza (pojava raspadanja crvenih krvnih zrnaca)

Tabela 1. Uzroci anemija u IBD

U većini slučajeva, uzrok je jedinstven primer **kombinacije hroničnog nedostatka gvožđa i anemije hronične bolesti.**[9]

Ostali uzroci anemije kod IBD su: nedostatak vitamina B12, folata, toksični efekti same medikamentozne terapije, kao i drugi.[9]

**KOJE SU
ANEMIJE
PRISUTNE U
IBD?**

KOJE SU ANEMIJE PRISUTNE U IBD?

Anemija se može efikasno klasifikovati na osnovu najčešće podele prema srednjoj zapremini eritrocita (Mean Corpuscular Volume- MCV). Možemo razlikovati:

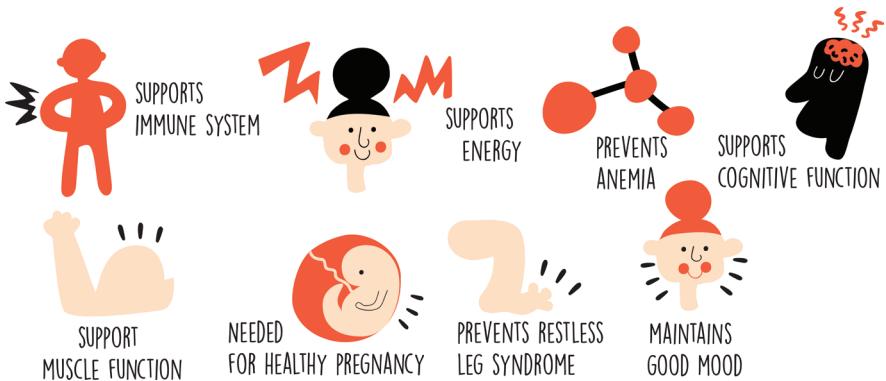
1. Normocitne (normalna zapremina Eritrocita), u koje spadaju **anemije hroničnih bolesti** (hronična stanja, tumori)
2. Mikrocytne (mala zapremina Er), kao što je **sideropenijska anemija** ili anemija usled nedostatka gvožđem; i
3. Makrocytna anemija (velika zapremina Er), koja se viđa kod nedostatka vitamina B12 i folata (drugi naziv jeste **megaloblasna**), ili lečenjem tiopurinima (npr. Imuran)

ANEMIJA USLED NEDOSTATKA GVOŽĐA

Glavni i najčešći uzrok anemija kod pacijenata sa IBD jeste nedostatak gvožđa, a srednja učestalost deficitata kod svih obolelih smatra se da iznosi oko 45%. [10]

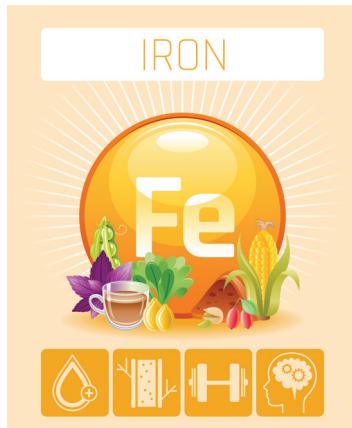
Drugi naziv za istu grupu anemija jeste *sideropenijska anemija*.

IRON HEALTH BENEFITS



Gvožđe je esencijalni element (neophodan) u ćelijskom metabolizmu i ukupnom funkcionisanju organizma, čija je osnovna uloga transport kiseonika do ćelija, kao i proizvodnja energije i proliferacija odnosno umnožavanje ćelija[12].

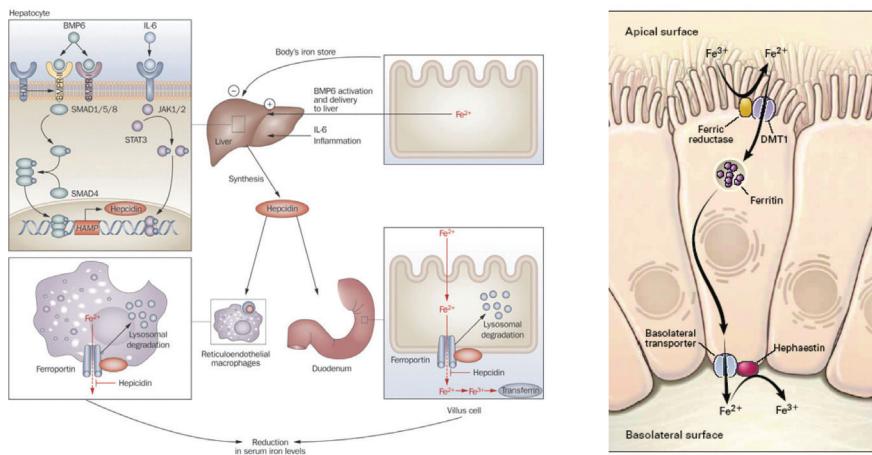
Oko **80%** funkcionalnog telesnog gvožđa nalazi se **u hemoglobinu**, dok se ostatak nalazi u mioglobinu (nalazi se u mišićima i ima istu funkciju kao hemoglobin) i enzimima .



Gvožđe se u organizmu može naći kao fero- ($\text{Fe}+2$) , koji se nalazi u mesu

životinjskog porekla, ili feri-jon (Fe^{+3}) obliku koji se nalazi u namirnicama biljnog porekla. Apsorpcija se odvija prevashodno na nivou početnog dela tankog creva.

Oblik koji se nalazi u mesu (fero) je bolje rastvorljiv i pogodan za apsorpciju, dok oblik Fe iz biljaka (feri) se prethodno uprošćava uz pomoć enzima do fero oblika, što implica da je hrana animalnog porekla pogodnija za ishranu, dok ukoliko se koriste biljne namirnice, savetuje istovremeno korišćenje vitamina C kako bi se poboljšala njegova apsorpcija [13,17].



Nakon apsorpcije u crevima, sudbina je dvojaka:

1. vezuje za transporter u krv zvani **transferin** pomoću kojeg u vezanom obliku se transportuje kroz organizam, do ćelija kojima je potreban,
2. ili se skladišti (jetra, slezina, koštana srž, skeletni mišići) u obliku:
 - **hemosiderina** - smeđi pigment koji se nakuplja u tkivu kada postoji lokalni ili sistemski višak gvožđa tj depo gvožđa. Normalno se nalazi u određenoj količini u organizmu;

i vezivanjem za

- **feritin** - rezerva gvožđa, unutarćelijski protein koji čuva gvožđe i kontrolisano ga oslobađa. Njegova koncentracija dobar pokazatelj stanja ovog mikroelementa u organizmu.

Transport nazad u krvotok kada je potreban ćelijama, je posredovan feroproteinom koji predstavlja “portira” na vratima tj. protein koji omogućava izlazak gvožđa iz ćelija u cirkulaciju.

Na njega značajno utiče hepcidin, jetrin hormonom čija je uloga da reguliše kad i koliko se gvožđa oslobađa iz ćelije. Njegova sinteza direktno zavisi od koncentracije gvožđa.

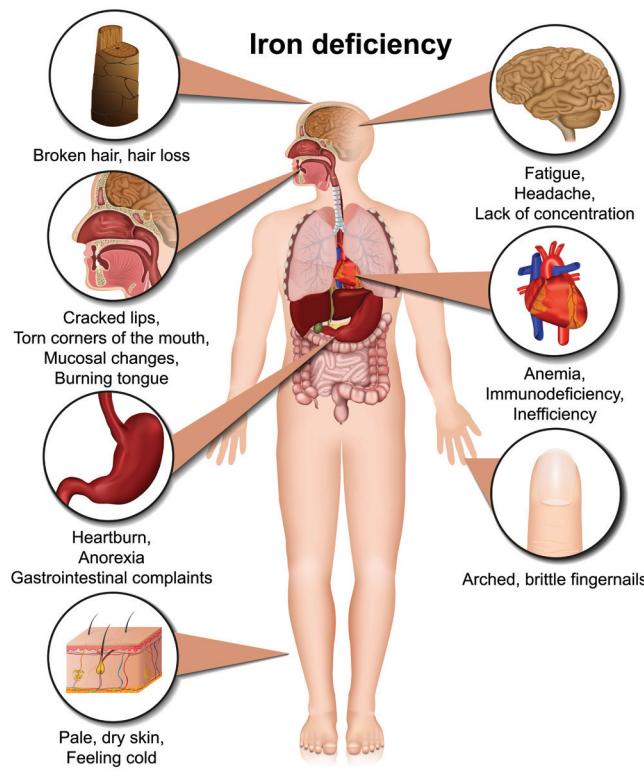
Vezujući se za ovaj transporter, hepcidin, dovodi do propadanja nastalog kompleksa što za posledicu ima blokadu izlaska gvožđa iz crevnih ćelija i drugih ćelija u vanćelijski prostor i smanjene eritropoeze.

U slučaju deficita gvožđa, ili neefikasne eritropoeze, pojačan je transport i vezivanje Fe do transferina, upravo uz pomoć hepcidina. [11]

Zašto je to tako?

Kada imamo malu količinu prisutnog gvožđa njegov transporter će želeti što više da veže Fe da bi se makar neke potrebe organizma zadovoljile. Na taj način jačina vezivanja postaje jača.

U ljudskom organizmu se uravnoteženom ishranom dnevno apsorbuje oko 1-2 mg gvožđa (10-15% od ukupno unetog gvožđa) i isto toliko izgubi ljušćenjem epitela (površinskog dela) sluzokože digestivnog trakta i epiderma kože.[13]



Pacijenti koji pate od nedostatka gvožđa (bez anemije), mogu se žaliti na umor, smanjenu koncentraciju i drugih kognitivnih funkcija, slabost, poremećaj spavanja, sindrom nemirnih nogu, ispucalost kože, noktiju ili neplodnost kod žena. [8,9]

Kulnigg i sar. smatraju se da 36-90% pacijenata sa CD ima nedostatak gvožđa, kao i da je češće zastupljen deficit u CD nego kod UC, što pokazuju i njihova istraživanja.[10]

Nedostatak gvožđa može biti posledica [15]:

- I. Neadekvatnog unosa nutritijenata, u teškom obliku IBD
- II. Malapsorpcije (smanjeno preuzimanje hrane iz creva) zbog

zapaljene sluznice početnih delova tankog creva, kod obolelih od CD

III. Hroničnog krvarenja unutar lumena creva zbog oštećenja sluznice

Prilikom deficita prvo dolazi do pražnjenja skladišta gvožđa, a zatim pad koncentracije feritina u krvi i samog gvožđa iz kosne srži. Na to se nadovezuje pad koncentracije serumskog gvožđa (Fe koje se nalazi slobodno u krvi, i kojeg vidimo na našim nalazima) i porast kapaciteta seruma da vezuje gvožđe. [11]

S obzirom da deficit ovog elementa nalazi u korelaciji sa stepenom aktivnosti bolesti, dijagnostički kriterijumi su [9]:

- a) Feritin manji od 30 µg/L u uslovima bez znakova inflamacije creva
- b) Feritin manji od 100 µg/L u uslovima prisutne inflamacije creva

Normalna saturacija transferina (količine gvožđa koje je vezano za transferin u plazmi i koja je dostupna za eritropoezu) gvožđem iznosi 33%. [9]

Pored saturacije transferina, još jedan značajan parametar predstavlja ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (Total Iron Binding Capacity - TIBC), koji raste kako je deficit veći, jer kao što smo napomenuli raste želja za vezivanjem Fe. [7]

ANEMIJE KOJE NISU IZAZVANE DEFICITOM GVOŽĐA U IBD

Anemije koje nisu izazvane deficitom gvožđa (Non-Iron Deficiency Anaemia – NIDA) nisu redak slučaj kod određenog broja pacijenata sa IBD, i mogu prethoditi inicijalnoj dijagnozi.

Rizik od razvoja ove vrste anemije zavisi od aktivnosti bolesti, a za diferencijalnu dijagnozu treba naglasiti da uzroci NIDA kod pacijenata obolelih od IBD mogu biti [9]:

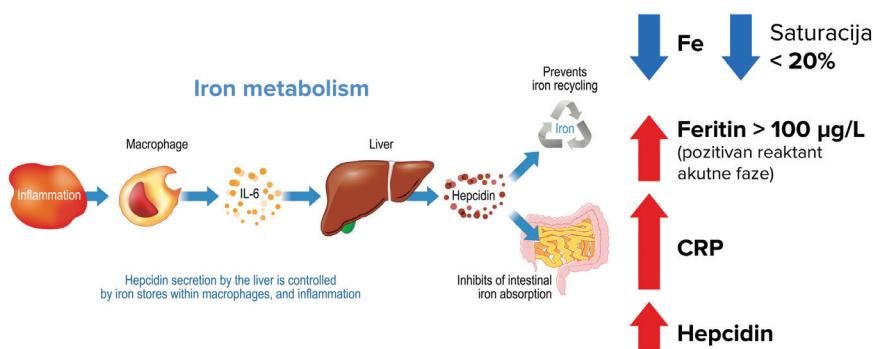
1. Česti - anemija hroničnih bolesti

2. Povremeni

- Anemija izazvana deficitom kobalamina (vitamina B12)
- Anemija izazvana deficitom folne kiseline
- Anemija izazvana toksičnim efektima lekova (azatioprin, 5-ASA, sulfosalazini, 6-merkaptopurini)

ANEMIJA HRONIČNE BOLESTI U IBD

Anemija hronične bolesti (Anemia of chronic diseases- ACD) predstavlja **najčešći** oblik anemije kod **hospitalizovanih bolesnika** [10].



Suština ACD jeste **smanjena eritropoeza** (proizvodnja eritrocita) **kao posledica i odgovor na inflamaciju**.

Naime, ona liči na anemiju usled nedostatka Fe, i često su udružene, ali u stvari ona je posledica zadržavanja Fe u ćelijama i nemogućnost oslobađanja, upravo zbog upalnih procesa koji se događaju. Najčešće se javlja u sklopu hronične aktivacije ćelijski posredovanog imuniteta

ili malignosti [11].

Usled aktivne upale, dolazi do porasta medijatora koji stimulišu zapaljenje, utičući na povećanu proizvodnu hepcidina u jetri. Kao što smo malo pre rekli, hepcidin onemogućava Fe da se izveze iz ćelije, stvarajući funkcionalnu deficijenciju gvožđa za eritropoezu, iz čega proizilazi da je ono **neupotrebljivo** za eritropoezu. [8,9]

Ona se laboratorijski prikazuje niskom koncentracijom serumskog gvožđa, čiji su eritrociti obično normalnog oblika, nizak ili normalan broj retikulocita, povećana količina gvožđa uskladištena u kosnoj srži, visoka koncentracija feritina (pozitivan reaktant akutne faze inflamacije) i smanjen totalni kapacitet za vezivanje gvožđa [11].

U prisustvu biohemijских i/ili kliničkih dokaza upale, nivoi feritina iznad 100 µg/L i saturacija transferina ispod 20% jeste dijagnostički znak ACD [8].

ANEMIJE USLED NEDOSTATKA VITAMINA B12 I FOLNE KISELINE

MEGALOBLASNE ANEMIJE



Anemije nastale usled deficita vitamina B12 i folne kiseline nazivaju se **megaloblasne** anemije. Naime, oba elementa su potrebna za sintezu

(stvaranje) DNK, zbog čega su posledice na hematopoezu odnosno formiranje svih krvnih ćelija vrlo slične, dok se uzroci i posledice na ceo organizam razlikuju [11].

Folati su prisutni u skoro svakoj vrsti hrane, ponajviše u svežem voću i povrću. Apsorbuju se u gornjoj trećini tankog creva, dok njegovo razlaganje, apsorpciju i korišćenje mogu ometati lekovi kao npr. metotreksat ili sulfasazalini koji se i koriste prilikom lečenja IBD pacijenata [10].

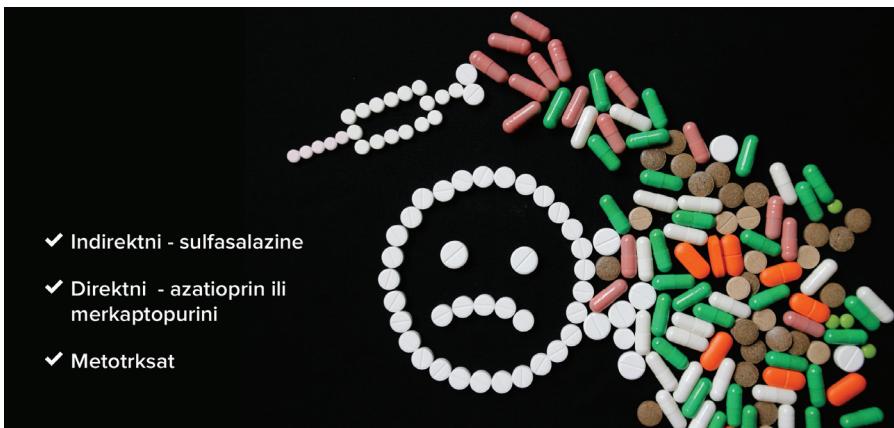
Deficit folata viđa se u 67% pacijenata sa CD, i 30-40% sa UC, pri čemu su glavni uzorak njegovog nedostatka najčešće je:

- nedovoljna nutricija usled same aktivnosti bolesti,
- malapsorpcija, ili
- primena pomenutih lekova [12].

Vitamin B12 (kobalamin) prisutan je u svim vrstama hrane životinjskog porekla, a apsorpcija se vrši na nivou terminalnog ileuma, uz pomoć unutrašnjeg faktora iz želuca sa kojim gradi kompleks [11].

Kada govorimo o IBD, sreće se kod 48% pacijenata sa CD i 5% sa UC, ponajviše usled resekcije ileuma, prisustva fistula, sekundarnog baktrijskog rasta uz kozumaciju B12, kao i kod pacijenata sa proktokolektomijom (hirurška procedura kojom se uklanja debelo crevo (kolon), rektum i anus) i ileo-pouch anastomozom. Pacijenti kojima je izvršena resekcija ileuma preko 60cm, predlaže se doživotna supstitucija vitamina B12 [11,12].

ANEMIJA USLED TOKSIČNIH EFEKATA LEKOVA



Određeni lekovi koji se koriste u lečenju IBD mogu imati mijelosupresivne efekte (blokiranje proizvodnje belih krvnih ćelija u kosnoj srži), kako **indirektne** (sulfasalazini, koji utiču na eritropoezu pomoću nekoliko mehanizama) tako i **direktne**, kao što to čine azatioprin (npr. Imuran) ili merkaptopurini.

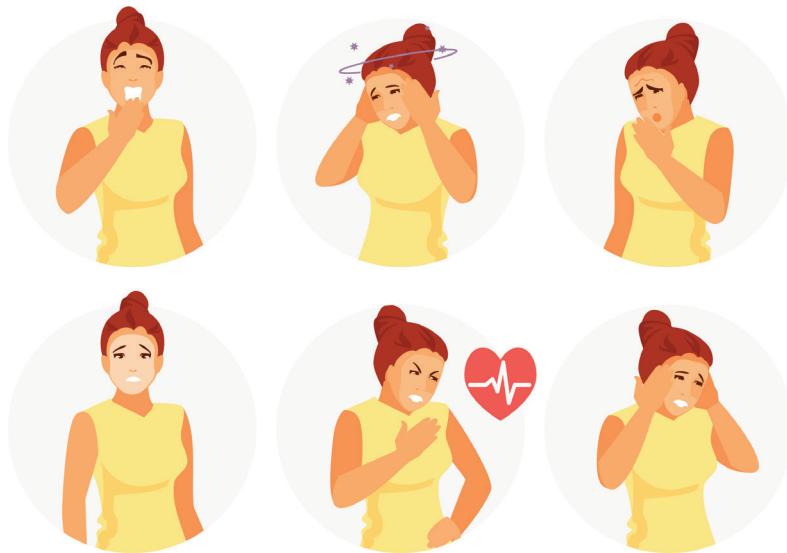
S druge strane, metotreksat sprečava ćelije da dobiju folate neophodne za deljenje ćelija, onemogućavajući rad enzima [\[14\]](#).

Postoji *mala* verovatnoća prisustva izolovanih anemija izazvane ovim lekovima. U nekim slučajevima, međutim, blago i asimptomatsko smanjenje hemoglobina može se detektovati kod ovih pacijenata, kao i makrocitna anemija u sklopu lečenja tiopurinima [\[8\]](#).

DIJAGNOZA I SKRINING ANEMIJE

DIJAGNOZA I SKRINING ANEMIJE

Prilikom postavljanje dijagnoze, neophodno je uzeti adekvatnu anamnezu, prepoznati kliničke znake anemije i prepoznati laboratorijske pokazatelje [8].



Česti zajednički klinički znaci anemije su: **umor i brzo zamaranje, slabost, osećaj nesvestice, dispnea (otežano disanje) u naporu, bledilo**

kože i vidljivih sluzokoža, hladna koža sa stalnim prisustvom osećaja hladnoće, i drugi [10].

Za laboratorijski skrining treba koristiti kompletну krvnu sliku, serumsko gvožđe, serumski feritin, saturaciju transferina, TIBC i C-reaktivni protein (CRP - glavni marker (protein) zapaljenja, čija se koncentracija povećava). Opsežnije analize uključuju: vitamin B12, folnu kiselinu, haptoglobin¹, diferencijalni broj belih krvnih zrnaca i razmaz kosne srži² [8].

Uzeći u obzir visoku prevalencu anemije, redovne kontrole su od velikog značaja.

- Kod pacijenata u **remisiji ili blagoj bolesti**, merenja treba da se obavljaju na svakih 6 – 12 meseci.
- Kod **ambulantnih** bolesnika sa **aktivnom** bolešću takva merenja treba obaviti najmanje na svaka 3 meseca.
- Pacijentima koji su izloženi **riziku** od vitamina B12 ili nedostatku folne kiseline treba izmeriti iste barem jednom godišnje uz adekvatan nadzor, kao i ako je prisutna makrocitoza u odsustvu upotrebe tiopurina [8,9].

Normalni hemoglobin varira sa godinama i polom, kao i drugim faktorima kao što su trudnoća, visoke nadmorske visine, pušenje i etnička pripadnost [8].

Starost i pol	Hemoglobin [g/dL]	[mmol/dL]	Hematokrit [%]
Deca 0.5-5 godina	11.0	6.83	33
Deca 5-11 god	11.5	7.14	34
Deca 12-13 god	12.0	7.45	36
Žene	12.0	7.45	36
Trudnice	11.0	6.83	33
Muškarci	13.0	8.07	39

Tabela 2. ECCO³ definicija = SZO⁴ definicija anemija prema parametrima

Za razliku od odraslih,kod dece, referentne vrednosti variraju s godinama, i zato se upotrebljavaju posebne tabele vezane za starost deteta [8].

Laboratorijske analize	Anemija usled deficit-a gvožđa	ACD
KKS	Smanjen Hemoglobin i MCV	Normalan hemoglobin i MCV
Serumsko gvožđe	Smanjeno	Smanjeno
Feritin	Smanjeno	Normano / povećan
Serumski transferin / TIBC	Povećano	Normalan / smanjen
Saturacija transferina	Smanjeno	Normalan / smanjen
CRP i / ili SE	—	Povećano
Kalprotektin ⁵	—	Povećano

Tabela 3. Diferencijalno dijagnostički skrining najčešćih anemija u IBD

⁵ **Kalprotektin** – protein marker zapaljenja u digestivnom traktu, koji se izlucuje putem stolice.

TERAPIJA ANEMIJA

TERAPIJA ANEMIJA

TERAPIJA ANEMIJA USLED NEDOSTATKA GVOŽĐA

Odluka da se započne terapija i put njene primene, zavise od brojnih faktora, uključujući opšte stanje pacijenta, aktivnost IBD, težine anemije, kao i prethodnu toleranciju oralnih preparata gvožđa [9].

Cilj dodatka gvožđa jeste **normalizacija nivoa hemoglobina u krvi**, kao i zaliha u organizmu. Što je niži primarno hemoglobin, to je duži period njegovog povratka u referentne vrednosti. Smatra se, da je povećanje hemoglobina najmanje 2g/dL u toku 4 nedelje tretmana, prihvatljiva brzina odgovora [8].

TERAPIJA ANEMIJA USLED NEDOSTATKA GVOŽĐA

PERORALNI	CILJ	PARENTERALNI
<ul style="list-style-type: none">✓ Pacijenti u remisiji✓ Umerena/blaga anemija11.0 – 11.9 g/dL kod žena (negravidnih)11.0 – 12.9 g/dL kod muškaraca✓ Bez prethodne netolerancije	<ul style="list-style-type: none">✓ Normalizacija vrednosti Hgb i depoa Fe <p style="text-align: center;">KADA</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Uvek kada postoji anemija <p style="text-align: center;">ODGOVOR NA TERAPIJU</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Povećanje vrednosti Hg za 2 g/dl i saturacija transferina >30% unutar 4 nedelje th terapije	<ul style="list-style-type: none">✓ Pacijenti sa aktivnim IBD✓ Prethodna intolerancija na peroralne preparate Fe✓ Hg <10 g/dL✓ Stimulacija eritropoeze

Postoje dve metode primene gvožđa, a to su **peroralni** (oralni) i **parenteralni** (lekovi koji se primenjuju u obliku injekcija ili infuzija - najčešće intravenski).

Intramuskularna primena gvožđa zastarela je jer su injekcije bolne, oštećuju tkiva i povezane su sa neprihvatljivim neželjenim efektima [9].

1. Prema preporukama ECCO-a, PERORALNI preparati gvožđa se mogu koristiti kod:
 - pacijenata u remisiji,
 - sa umerenom, kao i sa blagom anemijom,
 - čija je bolest klinički neaktivna (i kod kojih prethodno nije prijavljena netolerancija).

Svetska zdravstvena organizacija definisala je blagu anemiju onu koja za vrednosti hemoglobina ima 11.0 – 11.9 g/dL kod gravidnih žena, i 11.0 – 12.9 g/dL kod muškaraca [8,9].

TERAPIJA ANEMIJA USLED NEDOSTATKA GVOŽĐA

PERORALNI	PARENTERALNI
Prednosti <ul style="list-style-type: none">✓ Jednostavna, pogodna i neinvazivnoprимена Mane <ul style="list-style-type: none">✓ NETOLERANCIJA mučnina, dijareje, kontipacije, abdominalni bol✓ Malapsorpcija u inflamatornim stanjima✓ Sporiji rast Hg✓ Interakcija sa lekovima	Prednosti <ul style="list-style-type: none">✓ DOBRA tolerancija✓ Bezbedna✓ Sadrži visoku koncentraciju Fe i bioraspoloživost 100%✓ Brže povećanje Hg Mane <ul style="list-style-type: none">✓ dijareja, muka, povraćanje, glavobolja, hipotenzija, svrab, crvenilo, grčevi u mišićima, alergija, hipofosfatemija
<p>NE VIŠE OD 100mg DNEVNO = POGORŠANJE</p>	

PREDNOSTI primene peroralnih preparata jesu njihova jednostavnina, pogodna i neinvazivna primena, dok su MANE netolerancija u vidu mučnine, dijareje, konstipacije i stomačnog bola, malapsorpcija u inflamatornim stanjima, sporiji rast hemoglobina, i interakcija sa drugim lekovima [8,9].

Velike količine gvožđa u lumenu creva mogu da zasite transportni sistem, posebno ako se gvožđe naglo otpušta, što može izazvati stanje u organizmu gde postoji povećana produkcija slobodnih radikala (a smanjena sposobnost organizma za njihovu neutralizaciju i eliminaciju) što se naziva - oksidativni stress, kao i upalu creva i dovesti do pogoršanja IBD.

Štaviše, Zimmermann i saradnici primetili su da peroralni preparati gvožđa mogu narušiti mikrobiotu i povećati fekalni kalprotektin. Iz tog razloga, maksimalna dnevna doza primene peroralno gvožđa **ne bi trebalo da pređe 100mg dnevno [9]**.

2. S druge strane, INTRAVENSKA primena gvožđa smatra se kao prva linija lečenja kod pacijenata sa:

- klinički aktivnim IBD,
- sa prethodnom intolerancijom,
- sa hemoglobinom ispod 10 g/dL,
- i kod pacijenata kojima su potrebna sredstva za stimulaciju eritropoeze.

Intravenska primena ima dobru toleranciju, bezbedna je i efikasna jer sadržii visoku koncentraciju gvožđa i njegovu 100% bioraspoloživost, a samim tim i deluje brže na povećanje hemoglobina i ima brži odgovor kod teških anemija.

Iako ima velike prednosti, lekari prilikom lečenja ipak treba da imaju na umu neželjen efekat koje mogu izazvati, a to je smanjen nivo fosfata u krvi [8,9].

Procena potrebe za gvožđem se obično zasniva na osnovu hemoglobina i telesnoj težini, a to je efikasnije u lečenju sideropenijske anemije kod pacijenta sa IBD nego kod individualnog doziranja zasnovanoj na tradicionalnoj Ganzonijevoj formuli [9].

Hgb g/dl	TM < 70 kg	TM > 70 kg
≥ 10	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

Tabela 4. Doza leka kod intravenske primene leka - određena stepenom anemije i TM pacijenta

Trenutno je na raspolaganju nekoliko intravenskih preparata gvožđa za lečenje sideropenijske anemije, a to su: kompleks gvožđa(III)

- hidrodekstrana, gvožđe(III) – izomaltozida, saharoza gvožđa i feri karboksilamoza.

Za davanje dekstrana indukovana je testna doza, zbog mogućie anafilaktičke (sistemske alergijske) reakcije, dok za preostale lekove indukovano je samo 30-minutno posmatranje pacijenata [9].

TERAPIJA OSTALIH ANEMIJA U IBD

ACD

= pokazatelj aktivne bolesti

1. Optimizacija terapije
2. Primena preparata Fe
3. Terapija ERITROPOETINOM (oprez-komorbiditeti)
4. Kombinacija i.v Fe + eritropeotin → ciljni Hg ne > 12 g/dL (nuspojave)
5. TRANSFUZIJA deplazmatsanim er za Hg < 7 g/dL

Tiopurini

prekid terapije ovim lekovima

Vitamin B12

intramuskularne injekcije

Folna kiselina

oralni preparati

I. Prisustvo **ACD** je jasan pokazatelj aktivne bolesti. Kod takvih pacijenata, cilj je uspostaviti kontrolu nad inflamacijom.

Ukoliko ni optimizacija IBD terapije, kao ni primene preparata gvožđa, nije uspešna, indukovano je terapija sa ERITROPOETINIM tj hormonom koji kontroliše eritropoezu i produkciju crvenih krvnih zrnaca, koja za sada pokazuje povolje rezultate.

Mana ove terapije je postojanje neželjenih efekata, i treba obratiti pažnju na komorbiditet (hronična stanja koja određeni pacijent dodatno ima).

Neki od tih efekata su rizik od venske tromboembolije, odnosno, začepljenje krvnog suda krvnim ugruškom nošenim cirkulacijom (zahteva posebnu pažnju, jer pacijenti sa IBD već nose veći rizik za tromboembolijske događaje, posebno u aktivnoj bolesti), povećan pritisak (5–24% pacijenata), groznica, vrtoglavica i drugi [10].

Usled toga, preporučuje kombinacija eritropoetina i intravenskog gvožđa. Na taj način, ciljni Hb ne treba da bude iznad 12 g/dL da bi se minimizirale potencijalne nuspojave [10].

Postoje čak i nove terapije koje se primenjuju kod pacijenata koji ne reaguju na eritropoetin.

Za **teške** anemije koje imaju vrednosti hemaglobina ispod 7g/dL, treba razmotriti primenu transfuzije deplazmatisanim eritrocitima (Uklanjanje plazme iz jedne doze cele krvi, nakon čega u najvećem broju ostaju eritrociti).

Iako se ranije češće primenjivala transfuzija, danas se ona ograničava na posebne situacije, kao što su teška akutna anemija i/ili neuspeh svih drugih tretmana. Vrlo je važno uzeti u obzir prisutne komorbiditete i simptome, kao i moguće transfuzijske reakcije [8,9].

II. Kao što smo ranije pomenuli, **tiopurini** retko izazivaju izolovane anemije, i ako se izuzmu drugi uzroci iste, prilikom lečenja treba prilagoditi dozu ili razmotriti prekid terapije [14].

III. S druge strane, već pomenuti pacijenti koji su izloženi rizicima od **deficita od kobalamina ili folne kiseline**, treba da budu pod pažljivim i redovnim praćenjima da se leče primenom oralnih preparata (folna kiselina) ili intramuskularnim injekcijama (kobalamin) [12].

LITERATURA

1. de Mattos, B.R., et al., Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. *Mediators Inflamm*, 2015. 2015: p. 493012.
2. Tarabar, D., Inflamatorne bolesti creva. 2011, Beograd: Bit inženjering.
3. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 2007. 369(9573): p. 1641-57.
4. de Souza, H.S. and C. Fiocchi, Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016. 13(1): p. 13-27.
5. Ananthakrishnan, A.N., Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013. 15(1): p. 302
6. Živan Maksimović, Hirurgija za studente medicine, četvrti izdanje, Beograd, CIBID 2015.
7. Stevan Ilić, Interna medicina za studente medicine, 2004, Niš
8. Edyta Tulewicz-Marti, Andrzej Moniuszko, and Grażyna Rydzewska, Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice, *Prz Gastroenterol*. 2017; 12(4): 239–243
9. Axel U Dignass, Christoph Gasche, et al., European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 9, Issue 3, March 2015, p.211–222
10. Dorothea Niepel, Thomas Klag, Nisar P. Malek, and Jan Wehkamp, Practical guidance for the management of iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease, *Therap Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1756284818769074.
11. Kumar Abbas, Nelson Fausto, Richard N. Mitchell, Robinsove osnove patologije, osmo izdanje, Beograd, Data status.
12. Danila Guagnazzi and Alfredo J Lucendo, Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects, *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7; 20(13): 3542–3551.

13. Vesna Ćorić, Metabolizam gvožđa i laboratorijska dijagnostika pokazatelja metabolizma gvožđa, Medicinski podmladak, Mart 2016, Broj 1, Izdanje 67.
14. Fernando Gomollón and Javier P Gisbert, Anemia and inflammatory bowel diseases, *World J Gastroenterol.* 2009 Oct 7; 15(37): 4659–4665.
15. Murawska N, et al. Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, 2016;22(5):1198–208
16. Biljana Mihaljević, Biljana Stojimirović, Anemije, Beograd, 2007, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID – Centar za izdravačku, bibliotečku i informativnu delatnost.
17. Lynch SR, Cook JD, Interaction of vitamin C and iron, *Ann N Y Acad Sci.* 1980;355:32-44