

Biokemijski uzroci anemija

Puklavec, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:080018>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Katarina Puklavec

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

BIOKEMIJSKI UZROCI ANEMIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Morana Dulić

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

31. svibnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

24. rujna 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Morana Dulić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	5
2.1. Makrocitna anemija.....	5
2.1.1. <i>Megaloblastična anemija.....</i>	<i>5</i>
2.2. Normocitna anemija	9
2.2.1. <i>Hemolitička anemija</i>	<i>9</i>
2.2.2. <i>Aplastična anemija.....</i>	<i>12</i>
2.3. Mikrocitna anemija.....	13
2.3.1. <i>Talasemija.....</i>	<i>13</i>
2.3.2. <i>Srpasta anemija.....</i>	<i>14</i>
2.3.3. <i>Nedostatak željeza.....</i>	<i>17</i>
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XX

§ Sažetak

Anemija je jedna od najučestalijih bolesti današnjice te pogađa sve dobne skupine i geografska područja. Dobne skupine najpodložnije razvitku anemije su novorođenčad, trudnice i adolescenti, odnosno organizmi koji prolaze neku vrstu razvoja. Do danas, poznato je oko 400 vrsta anemije, a velika većina se pojavljuje u iznimno rijetkim slučajevima. Čest i najlakše izlječiv uzrok anemija jest malnutricija, odnosno nedovoljan unos važnih mikronutrijenata prehranom. Kako postoji mnogo vrsta ove bolesti, tako postoje i različite podjele. One se odnose na ozbiljnost stanja, veličinu eritrocita te nasljednost. Simptomi jesu izrazito blijeda put (kod nekih vrsta i požutjela put), konstantan umor i iscrpljenost, nesanica, brzo umaranje pri manjim fizičkim naporima, ubrzan puls u stanju mirovanja, smanjena koncentracija te depresija. Uglavnom nije smrtonosna te se uspješno liječi prikladnom terapijom ukoliko se uzrok bolesti otkrije na vrijeme. To ne znači da se smije shvatiti olako, jer zanemarivanje bilo koje od 'lakših' vrsta ove bolesti može dovesti do teških oštećenja unutarnjih organa, tkiva, a posebice kognitivnih funkcija osobe. Teži oblici anemija uglavnom se javljaju tek kao jedan od prvih simptoma zloćudnih bolesti poput raka ili leukemije te uvelike otežavaju njihovo liječenje.

§ 1. UVOD

Anemija, riječ je grčkog podrijetla i u doslovnom prijevodu znači „biti bez krvi“. Najučestaliji je krvni poremećaj u organizmu, a vezan je uz crvene krvne stanice – eritrocite. To je stanje u kojem je broj crvenih krvnih stanica ili vrijednost hemoglobina ispod donje granice normale. Uska povezanost broja eritrocita i hemoglobina omogućava da se prilikom krvnih pretraga anemija utvrdi mjerenjem količine jednog od ta dva parametra. Normalnim vrijednostima hemoglobina se smataju 14,0–18,0 g/dL za muškarce i 12,0–16,0 g/dL za žene. Budući da su eritrociti zaduženi za prenošenje kisika (prethodno vezan na hemoglobin), smanjena je mogućnost prenošenja dostatne količine kisika potrebne za homeostazu u ostalim somatskim stanicama. Dugoročno, takvo stanje opterećuje ponajprije pluća u kojima se krv obogaćuje kisikom te srce koje pumpa tu krv povišenim pulsom kako bi do tkiva dolazio jednak volumen oksigeniziranih eritrocita. Do anemije dolazi uslijed smanjene, odnosno nepravilne proizvodnje eritrocita i hemoglobina, nekontroliranog razaranja eritrocita ili velikog gubitka krvi.

Danas postoji više od 400 vrsta anemija koje se dijele u tri velike skupine obzirom na veličinu eritrocita: makrocitna anemija (volumen eritrocita veći od normalnog), mikrocitna anemija (volumen eritrocita manji od normalnog) te normocitna anemija (nema odstupanja u volumenu eritrocita). Prema kliničkoj slici dijele se na kronične i akutne koje nastaju akutnim krvarenjem ili akutnom hemolizom. Također, mogu se podijeliti i prema tome jesu li nasljedne ili stečene. Većina njih nije smrtonosna, ali značajno doprinose već prisutnim kroničnim bolestima u organizmu. Iz prikazanog lako je zaključiti kako je anemija neovisan faktor koji uvelike pridonosi smrtnosti te odlučuje o prognozi i samom ishodu bolesti.

Najčešće vrste anemija, koje će biti i obrađene u nastavku, jesu: anemija uslijed nedostatka željeza, megaloblastična, aplastična, hemolitička, talasemija, hemoglobinurija te srpasta anemija. Simptomi većine od njih očituju se kao blijeda put, malaksalost, brzo umaranje prilikom tjelesnih aktivnosti, povišen puls u stanju mirovanja, konstantan umor te iscrpljenost.

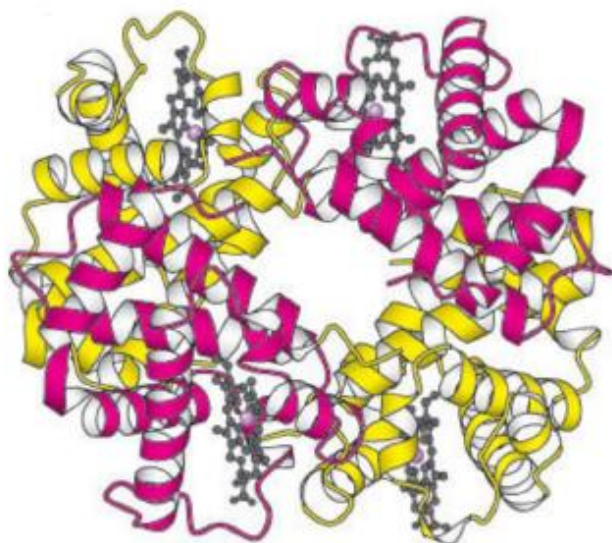
Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije trećina svjetske populacije žena reproduktivne dobi pati od nekog oblika anemije, zatim 40% trudnica te 42% djece do pet godina starosti. I u moderno doba predstavlja velik i rastući javnozdravstveni problem.

Već spomenuti hemoglobin je tetramerni protein koji pripada skupini proteina koji reverzibilno vežu molekularni kisik te sadrži prostetičku skupinu hem. Osim bitne funkcije u organizmu sisavaca za prijenos molekula kisika iz pluća u metabolički aktivna tkiva, ima važnu ulogu u i povijesti čovječanstva. Hemoglobin i mioglobin prvi su proteini određenih kristalnih struktura. Kristalnu strukturu hemoglobina 1959. godine rentgenskom kristalografijom utvrdio je molekularni biolog Max Perutz za čije je otkriće 1962. godine dobio Nobelovu nagradu za kemiju. Osim toga, na primjeru hemoglobina vrlo dobro je proučena i alosterička regulacija.

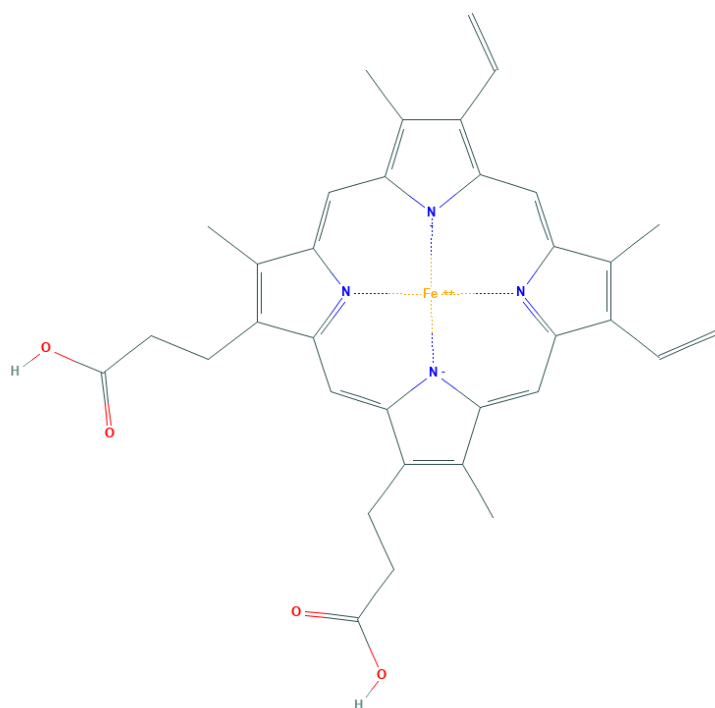
Strukturu hemoglobina sačinjavaju četiri strukturne podjedinice, od kojih su po dvije međusobno jednake ($\alpha_2\beta_2$). Alfa lanac čini 141 aminokiselina dok se beta lanac sastoji od 146 aminokiselina. Svaki od tih četiriju lanaca posjeduje hem, odnosno nekovalentno vezanu prostetičku skupinu hem koja sadrži heterociklički dio protoporfirin IX u čijem je središtu na četiri dušikova atoma koordinacijski vezan atom željeza. Taj atom zbog svoje oktaedarske koordinacije sadrži šest koordinacijskih mjesta. Na peto i šesto koordinacijsko mjesto, koja su su okomita na ravninu porfirinskog prstena, veže se bočni ogranak histidina odnosno molekula kisika. Željezo u hemu koje je oksidacijskog stanja +II veže kisik, nastaje oksihemoglobin koji je žarko crvene boje. Ukoliko hemska željezo ipak oksidira u oksidacijsko stanje +III nastaje methemoglobin koji se prepoznaje po smeđoj boji.

Hemoglobin je alosterički protein, što znači da vezanje jedne molekule kisika uzrokuje promjenu konformacije te se povećava afinitet hemoglobina za kisik. Takvo vezanje kisika se naziva pozitivno kooperativnim.

Osim kisika, na atom željeza u hemoglobinu vrlo dobro se veže i ugljikov monoksid, štoviše, afinitet molekule hemoglobina za vezanje ugljikova monoksida je 200 do 250 puta veća od onog za vezanje kisika. Upravo to svojstvo i čini ugljikov monoksid toliko otrovnim plinom.



Slika 1. Struktura hemoglobina, dva α -lanca (ružičasto) i dva β -lanca (žuto) te na svakom od njih vezana prostetička skupina hem.



Slika 2. Prostetička skupina hem – protoporfirin IX s koordiniranim ionom željeza.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

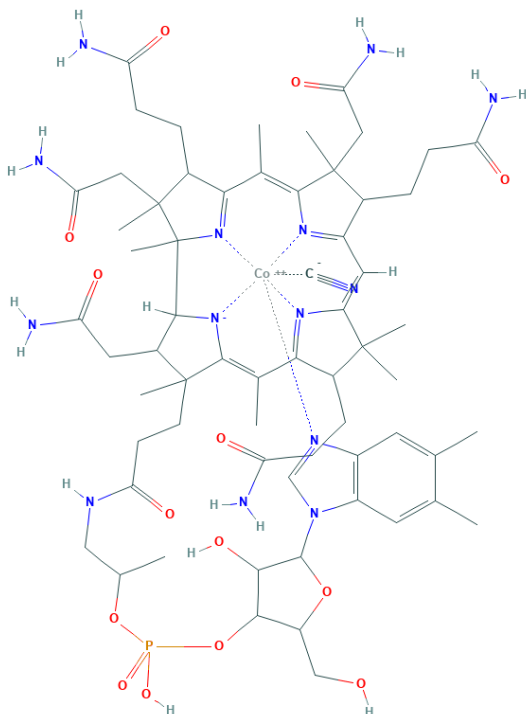
2.1. Makrocitna anemija

2.1.1. Megaloblastična anemija

Koštana srž je krvotvorno tkivo čija je zadaća osim stvaranja krvnih stanica, razgradnja eritrocita te pohrana željeza. Procesom eritropoeze u koštanoj srži iz normoblasta razvijaju se retikulociti čijim sazrijevanjem, odnosno uklanjanjem jezgre iz stanice, nastaju eritrociti. Ukoliko je proces eritropoeze narušen, umjesto normoblasta razvijaju se megaloblasti. Megaloblasti su crvene krvne stanice većeg volumena od uobičajenog te puno sporije sazrijevaju što ih čini disfunkcionalnim. Odgovor koštane srži na takvo stanje jest povećanje proizvodnje eritrocita, no budući da stanice ne sazrijevaju kako treba već nekontrolirano rastu bez dijeljenja, takva eritropoeza jest nedjelotvorna. Osim što je smanjen broj eritrocita, ujedno je smanjen i broj granulocita te trombocita jer njihova sinteza u koštanoj srži kreće od zajedničkog prekursora. Nastanak megaloblasta, a ujedno i uzrok megaloblastične anemije jest nepravilna sinteza DNA zbog nedostatka vitamina B₁₂ ili folne kiseline. Osim kao posljedica nedostatka spomenutih nutrijenata, privremena makrocitna anemija nastaje uslijed gubitka velike količine krvi. Prilikom takve ubrzane sinteze crvenih krvnih zrnca, ona ne stižu sazrijevati prije izlaska iz koštane srži. Smanjena i nedjelotvorna eritropoeza povezana je s povećanom razgradnjom eritrocita što je karakteristično za hemolitičku anemiju o kojoj će još biti riječi.

Vitamin B₁₂, najčešće u obliku cijanokobalamina, služi kao kofaktor u sintezi DNA kao i u metabolizmu aminokiselina i masnih kiselina. Struktura mu sadrži četiri reducirana pirolna prstena nalik hemu vezana na kobalt kao čimbenikom biološke aktivnosti molekule. Reakcijski mehanizmi u kojima je njegova prisutnost neophodna jesu reakcija nastanka metionina iz homocisteina te reakcija nastanka sukcinila-CoA iz metilmalonila-CoA pri razgradnji masnih kiselina s neparnim brojem C atoma. Prva reakcija je važna jer metionin sudjeluje u stvaranju koenzima neophodnih u sintezi purina (time i purinskih baza adenina i gvanina) i timina koji sačinjavaju DNA. U drugoj reakciji nastaje intermedijer ciklusa limunske kiseline, a važan je i za sintezu porfirina, prijeko potrebnog za sintezu hema. Pravilno sintetizirana DNA molekula i porfirini važni su čimbenici odvijanja učinkovite eritropoeze u koštanoj srži.

Čovjek u svome organizmu ne može sintetizirati vitamin B₁₂ te ga je potrebno unositi prehranom. Proizvode ga mikroorganizmi prisutni u životinjama i u nekim modrozelenim algama. Preporučena dnevna doza za odraslu osobu iznosi 2 µg.

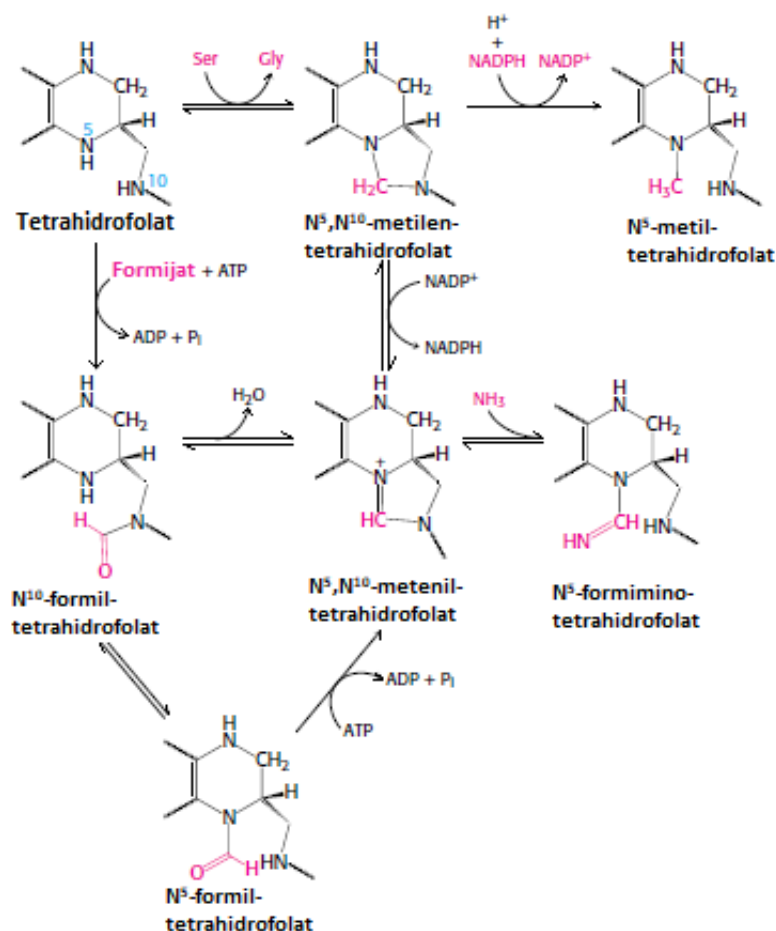


Slika 3. Struktura vitamina B₁₂ koji kao ligand ima skupinu CN⁻, cijanokobalamin

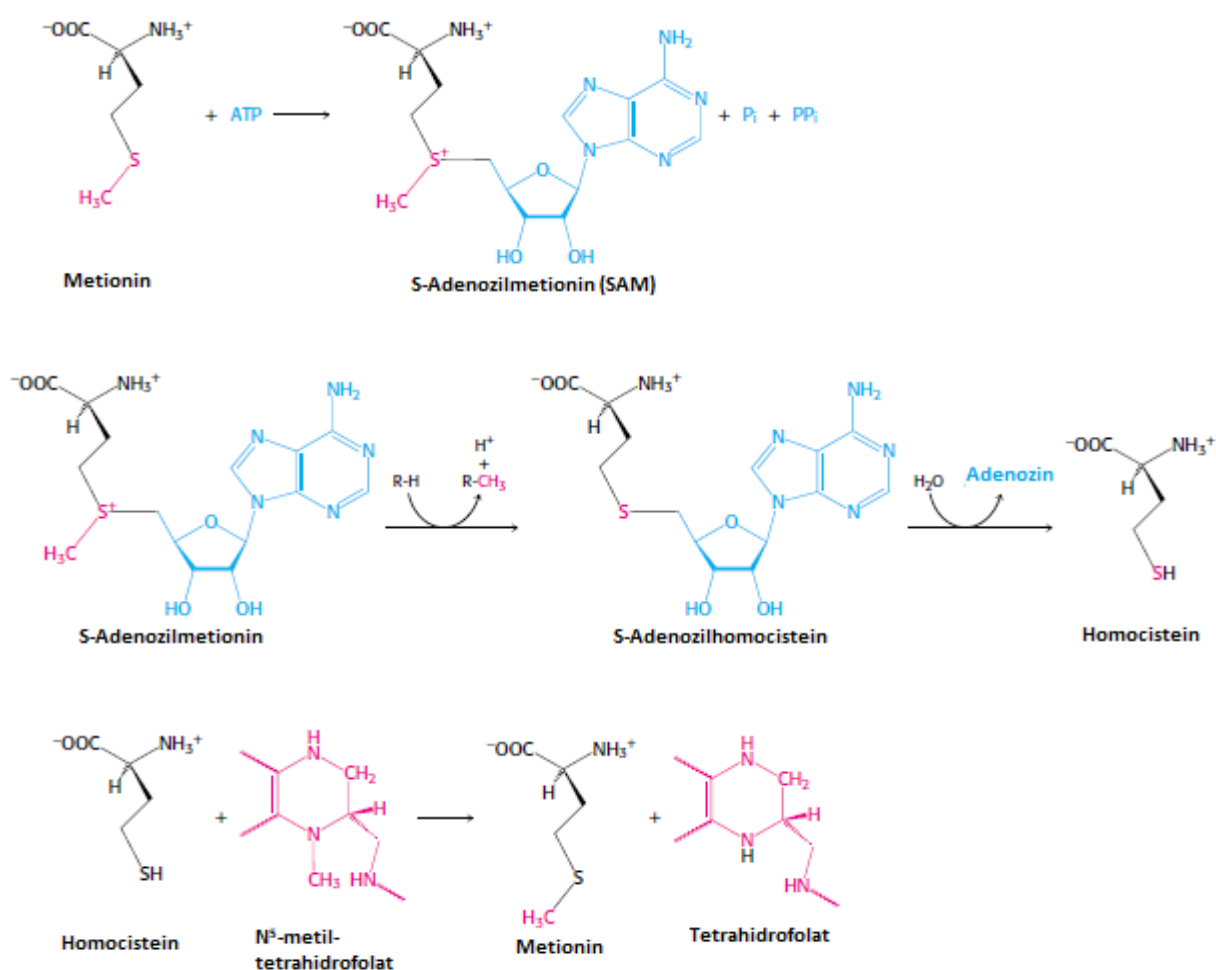
Nedostatak vitamina B₁₂ u organizmu može biti uzrokovan nedovoljnim unosom prehranom, oslabljenom apsorpcijom ili povećanom potrebom organizma. Glikoprotein nužan za apsorpciju tog vitamina u tankom crijevu jest želučani intrinzični faktor, a luče ga parijetalne stanice želučane sluznice. Kod nasljedne perniciozne anemije, stanice želučane sluznice ne luče taj faktor čime je apsorpcija vitamina B₁₂ svedena na minimum. Nedovoljan unos vitamina B₁₂ prehranom prisutan je kod osoba koje ne konzumiraju životinjske proizvode (vegani), kojima je uklonjen želudac te kod osoba koje posjeduju parazite ili patogene bakterije u probavnom traktu. Također, nedostatak vitamina B₁₂ može biti uzrokovan i uzimanjem raznih lijekova u svrhu kemoterapije ili liječenju drugih kroničnih bolesti.

Drugi važan spoj jest folna kiselina, stabilniji oblik folata. Zajedno s ostalim derivatima folata čini skupinu vitamina B₉. Aktivni oblik folne kiseline jest tetrahidrofolat (THF). Pomoću enzima dihidrofolat-reduktaze, folna kiselina se u dva koraka reducira do tetrahidrofolata uz nastajanje jedne molekule NADP u svakom koraku. Djelovanjem serin hidroksimetil-transferaze, THF prelazi u N⁵,N¹⁰-metilen-tetrahidrofolat koji je donor metilne skupine i

hidridnog iona u sintezi dTMP (deoksi timin monofosfat) iz dUMP(deoksi uracil monofosfat). N⁵, N¹⁰-metilen THF iz te reakcije izlazi u obliku dihidrofolata, a regenerira se dihidrofolat-reduktazom u THF. Osim u biosintetskom putu timina folat sudjeluje u metabolizmu aminokiselina koji je neophodnan za daljnju sintezu DNA, RNA te mitozu stanica.



Slika 4. Pretvorba folata iz oblika u oblik.



Slika 5. Put SAM.

U ovom slučaju organizmi sisavaca ne sintetiziraju folnu kiselinu niti njene derivate stoga moraju biti uneseni prehranom. Biljke, gljive, i neke bakterije u stanju su sintetizirati folat različitim biosintetskim putovima. Konzumacijom zelenog povrća, mahunarki, voća, ribe, jaja, mlijeka, te životinjskog mesa i jetre čovjek osigurava dostatnu količinu ovog nutrijenta. U brašnu i proizvodima od žitarica nalazi se umjetno dodana folna kiselina. Za pravilnu apsorpciju folne kiseline potrebna je prisutnost vitamina B₁, B₂, B₃, B₁₂ te cinka.

Nedostatak folne kiseline, osim nedovoljnom konzumacijom namirnica bogatih istom, može biti posljedica korištenja raznih lijekova, antibiotika ili citostatika. Djelatne tvari takvih lijekova inhibiraju dihidrofolat-reduktazu, smanjuju količinu folne kiseline u organizmu povećanim izlučivanjem ili smanjenom apsorpcijom, odnosno ometaju normalni metabolizam folata u tijelu. Vrlo je važan faktor u embrionalnom razvoju fetusa, posebice prvih šest tjedana, stoga se trudnicama preporuča dodatan unos folne kiseline u obliku tableta uz B kompleks.

Liječenje megaloblastične anemije kreće od pravilne dijagnoze njenog uzroka. Ukoliko osoba nema drugih kroničnih bolesti, vitamin B₁₂ i folna kiselina se mogu uzimati oralno u obliku tableta u dozama koje nadmašuju dnevnu preporučenu kako bi se nadoknadio manjak. Nakon određenog vremena, dolazi do poboljšanja stanja; povećan je broj eritrocita, a time i hemoglobina. Osim oralnim putem, vitamin B₁₂ može se primiti intravenozno, jednom mjesečno. Takav način liječenja zahtijevaju osobe koje nemaju mogućnost apsorpcije vitamina B₁₂ probavnim putem. Ukoliko osoba ne dobije primjerenu terapiju, nedostatak tih dvaju vitamina ozbiljno mogu narušiti fizičko, a i psihičko stanje. Poznato je da je manjak tih vitamina, uz ovaj tip anemije, doprinosi i razvoju neuroloških poremećaja poput depresije, razdražljivosti, zaboravljivosti i insomnije.

2.2. Normocitna anemija

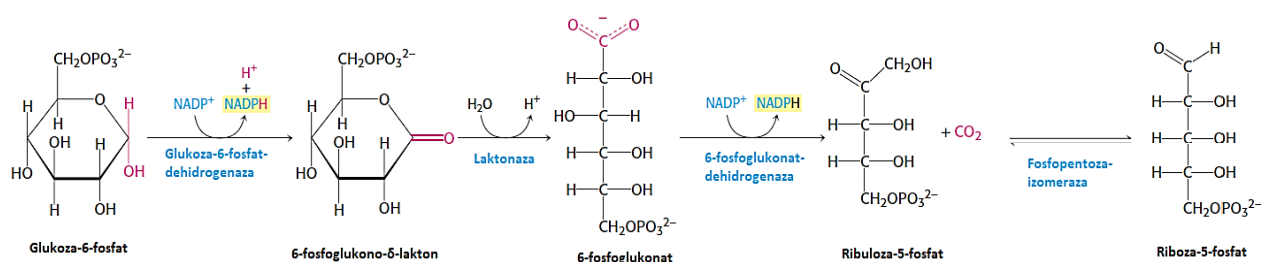
Kod normocitnih anemija, uglavnom se ne pronalaze odstupanja u veličini ili obliku eritrocita, budući da je najčešći uzrok takvom stanju obilno krvarenje. U ovu skupinu pripadaju hemolitička anemija, aplastična anemija te anemije kod kroničnih bolesti bubrega i endokrinog sustava. Kod potonjih bolesti, anemija se smatra samo jednim od simptoma takvih patoloških stanja organizma te liječenjem osnovne bolesti, dolazi do nestajanja anemije, ukoliko je i sama bolest izlječiva. Iz tog razloga neće biti detaljnije opisane, već samo spomenute okviru ovog rada.

2.2.1. Hemolitička anemija

Ova vrsta anemije može biti nasljedna ili stečena, a glavni joj je uzrok raspadanje eritrocita izvan mjesta u kojima u normalnim uvjetima dolazi do njihova razlaganja (slezena, koštana srž). Tako se u krvnoj plazmi uz normalne krvne stanice nalazi i unutarnji sadržaj raspadnutih stanica. Uglavnom je normocitne prirode, no neke podvrste hemolitičkih anemija jesu mikrocitne, o kojima će još biti riječi. Uzroci nasljednih mogu biti nepravilnosti u pojedinim enzimima, hemoglobinu ili membranama eritrocita. Stečene također mogu imati nepravilnosti u membranama, napose mogu biti uzrokovane lijekovima ili nastati pri rođenju djeteta.

Enzimopatija, poznatija kao nedostatak enzima, najčešće se odnosi na enzime glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, piruvat-kinaze, trioza-fosfat-izomeraze i heksokinaze. Odsutnošću tih enzima, eritrocit nije u mogućnosti dobivati energiju metaboličkim putevima glikolize i pentoza fosfata. Prvi i ireverzibilni korak procesa razgradnje glukoze je fosforilacija molekule glukoze koju obavlja enzim heksokinaza. Taj enzim funkcionira mehanizmom induciranog pristajanja,

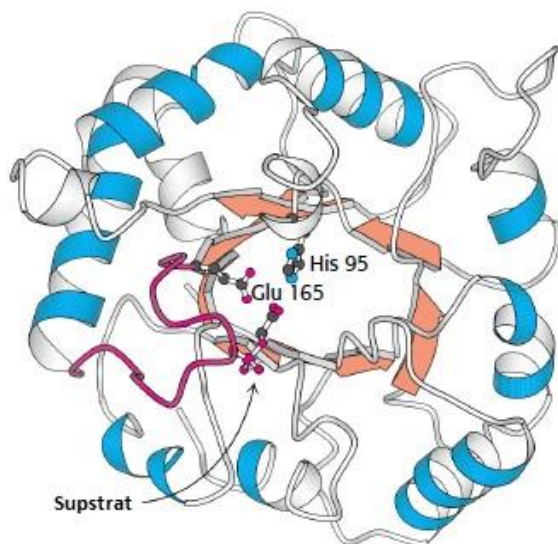
što znači da se vezanjem supstrata u aktivno mjesto enzima, mijenja konformacija enzima i afinitet enzima za taj supstrat uz Mg^{2+} ion kao čimbenik nužan aktivnost. Vezanjem glukoze i promjenom konformacije enzima, okolina supstrata postaje nepolarnija čime se potiče reakcija hidroksi-skupine glukoze i terminalne fosforilne skupine ATP-a. Uz to, konformacijska promjena sprječava reakciju molekula vode i molekule ATP-a čime bi nastala molekula ADP-a i pirofosfat te ne bi došlo do fosforilacije supstrata. Tim procesom glukozi je onemogućen izlazak iz stanice te osigurana uloga supstrata za enzime glikolize te puta pentozna fosfata. Dakle, nedostatkom enzima heksokinaze, procesi potrebni za dobivanje energije u eritrocitima ne mogu ni započeti te dolazi do smrti stanične smrti. Metabolički produkti oksidativne grane puta pentozna fosfata koji se odvija u citosolu stanice jesu riboza-5-fosfat i NADPH. Riboza-5-fosfat je prekursor važan za biosintezu nukleotida, nukleinskih kiselina te koenzima (ATP, NADH, $FADH_2$, CoA), a NADPH se koristi u reduktivnoj biosintezi (npr. biosintezi masnih kiselina). Prvi enzim koji sudjeluje u tom putu, ujedno i regulator, jest glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza čijim vezanjem molekule glukoze-6-fosfata, nastale u procesu glikolize, uz otpuštanje jedne molekule NADPH nastaje molekula 6-fosfoglukono- δ -laktona. Enzim, sastavljen od 514 aminokiselina, strukturni je dimer dvije identične podjedinice monomera. Svaka podjedinica sadrži aktivno mjesto za vezanje glukoze-6-fosfata te katalitičko i strukturno mjesto za vezanje po jedne molekule $NADP^+$. Osim u reduktivnoj biosintezi, NADPH je važan kofaktor za nastajanje reduciranog glutaciona (GSH) koji štiti stanicu od oksidativnog stresa uništavajući peroksidne i hidroksilne radikalne vrste nastale kao nusprodukt staničnog disanja. Te radikalne vrste oštećuju lipide, time i samu lipidnu membranu stanice, te proteine i DNA u stanici.



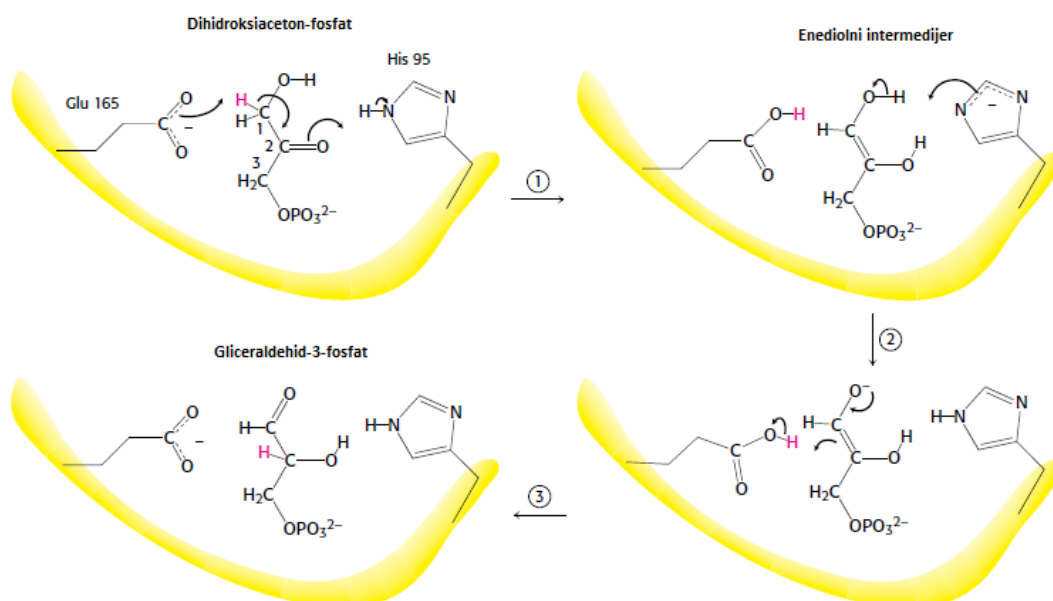
Slika 6. Oksidativna grana puta pentozna fosfata u kojem nastaju riboza-5-fosfat i NADPH.

Enzim trioza-fosfat-izomeraza, u procesu glikolize, u svoje aktivno mjesto veže dihidroxiaceton-fosfat (DHAP) nastao djelovanjem enzima aldolaze na fruktozu-1,6-bisfosfat. U aktivnom mjestu intramolekulskom oksido-redukcijskom reakcijom preko enediolnog intermedijera nastaje gliceraldehid-3-fosfat (GAP). Taj korak u glikolizi je reverzibilan – u procesu glukoneogeneze, u aktivno mjesto se veže GAP i nastaje DHAP. Enzim sačinjavaju

osam paralelnih β -ploča i osam α -zavojnica, a takva struktura se još naziva i $\alpha\beta$ -bačva. Ključne aminokiseline koje sudjeluju u oksido-redukcijskoj reakciji jesu histidin i glutamat. Bilo kakvo narušavanje ove strukture i samog aktivnog mjesta rezultira inaktivnošću tog enzima. U odsutnosti tog enzima, samo jedna molekula gliceraldehid-3-fosfata sudjeluje u daljnjim koracima glikolize što znači da će nastati samo dvije molekule ATP-a, a u prethodnim koracima već je utrošeno dvije molekule ATP-a čime taj proces postaje energetski neisplativ za stanicu.



Slika 7. Struktura trioza-fosfat-izomeraze. α -zavojnice prikazane plavom bojom i β -ploče narančastom.



Slika 8. Katalitički mehanizam enzima trioza-fosfat-izomeraze.

U aktivno mjesto piruvat-kinaze vežu se fosfoenolpiruvat (PEP) i ADP te nastaju piruvat i ATP. Taj korak glikolize je također ireverzibilan. Bez piruvata koji nastaje tom reakcijom, ne postoji mogućnost regeneracije kofaktora NAD^+ te daljnje oksidacije piruvata u ciklusu limunske kiseline. Time se opet dolazi do istog rezultata nedostatka pojedinih enzima, a to je nedostatak energije za stanicu.

Raspadom eritrocita u krvnoj plazmi zaostaje i hemoglobin prisutan u stanici čime dolazi do hemoglobinurije. Oslobođeni hemoglobin u krvnoj plazmi nije nužno patogena supstanca, ali gubi svoju osnovnu funkciju, prijenos kisika čime su usporeni metabolički procesi u tkivima. Zajedno s krvlju hemoglobin odlazi do bubrega u kojima se višak hemoglobina mokraćnim sustavom izlučuje u obliku urina. U tom procesu željezu u hemu oksidira i postaje +III čime hemoglobin mijenja boju iz crvene u ljubičastu stoga i boja urina postaje ljubičasta. Duljim neliječenjem ovog poremećaja dolazi do zatajenja bubrega.

Kod promjene oblika eritrocita, koji je inače u obliku bikonkavnog diska, nalazimo eritrocite koji mogu biti ili ovalnog ili sfernog oblika. Zbog svojeg oblika, takvi eritrociti teže prolaze kroz kapilare a membrane su im vrlo krhke i podložne raspadu. Taj nasljedni poremećaj je vrlo rijedak, ujedno i letalan za ljudski organizam.

2.2.2. *Aplastična anemija*

Aplastična anemija nastaje pri zatajenju koštane srži. Karakterizira ju nedostatak sve tri vrste krvnih stanica: eritrocita, leukocita i trombocita. Krvotvorne matične stanice u normalnim okolnostima se u procesu hematopoeze dijele i diferenciraju za nastajanje crvenih i bijelih krvnih stanica te plateleta. Kod aplastične anemije, te matične stanice se većim dijelom uništavaju što rezultira smanjenim brojem krvnih stanica u krvnoj plazmi pri čemu i sazrele stanice mogu sadržavati određene deformacije. U tom je slučaju, inače crvena, koštana srž ispunjena stanicama masnog tkiva i poprima žutu boju. Oslabljeni imunološki sustav, nedostatkom bijelih krvnih stanica, čini organizam podložniji bakterijskim i virusnim infekcijama. Glavna uloga trombocita jest zgrušavanje krvi te ukoliko ih nema dovoljno, česta su unutarnja krvarenja kao i slabije zacjeljivanje površinskih rana. Već spomenuti nedostatak crvenih krvnih stanica smanjuje opskrbu tkiva kisikom. Može biti nasljedna ili stečena, a pojavljuje se u svim dobnim

skupinama. Najčešći uzrok razvitka ovog poremećaja jesu lijekovi poput imunosupresiva te primjena kemoterapije ili zračenja u svrhu liječenja raznih oblika raka.

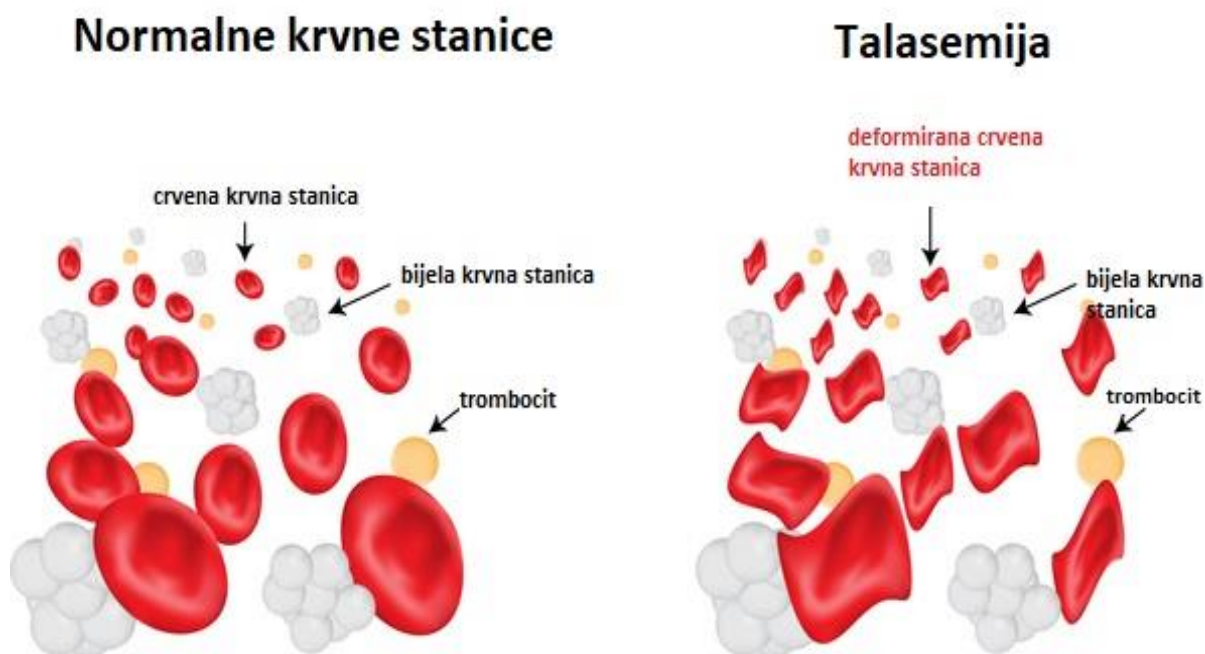
Uz aplastičnu anemiju, može se javiti i paroksizmalna noćna hemoglobinurija, koja spada u hemolitičke anemije. One matične stanice koštane srži koje se uspiju normalno razvijati, sadrže mutaciju u genu koji kontrolira sintezu membranskih proteina eritrocita. Jedna od uloga tih proteina jest zaštita od vlastitog imunološkog sustava, odnosno od protutijela koja uz leukocite uništavaju bakterije, viruse i ostale nepoželjne čestice u krvi. Pojava obojenog urina zbog prisutnog methemoglobina javlja se noću ili rano ujutro. Uspješno se uspijeva liječiti presađivanjem koštane srži člana obitelji.

2.3. Mikrocitna anemija

Za mikrocitne vrste anemija karakterističan je smanjeni volumen eritrocita u odnosu na normalni volumen, a posljedica je odsutnosti hemoglobina. Smanjena proizvodnja hemoglobina ili nedostatak željeza mogući su razlozi nedostatka hemoglobina u eritrocitima.

2.3.1. Talasemija

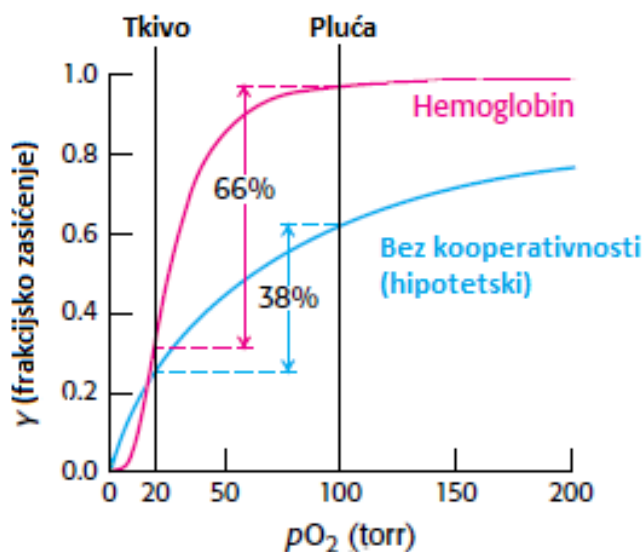
Talasemija nasljedni je krvni poremećaj u kojem smanjena sinteza hemoglobina u koštanoj srži jest uzrokom mikrocitne anemije. Ovisno o stadiju razvoja, u ljudskom organizmu postoje tri vrste hemoglobina: hemoglobin A, A₂ i F. Hemoglobin A je najzastupljeniji te sadrži dva α i dva β -lanca. Hemoglobin A₂ nastaje u trećem tromjesečju fetalnog razvoja i u vrlo maloj količini se zadržava i u odraslom organizmu, a sačinjavaju ga dva α i dva δ lanca. Fetalni hemoglobin, HbF, sastoji se od dva α i dva γ lanca. Delecija i mutacija gena za sintezu α , odnosno β -lanca hemoglobina uzrokuje nedostatak tih dvaju sekundarnih struktura tog tetramernog proteina. Pravilno sintetizirani parovi lanaca sparuju se s parovima nepravilno sintetiziranih α ili β lanaca, a moguće je i sparivanje četiri iste podjedinice. Tako spareni tetramerni proteini su vrlo nestabilni i gube biološku funkciju u organizmu čime se smanjuje ukupno dostupna količina hemoglobina za eritrocite, ujedno i količina kisika za metabolizam. Budući da hemoglobin sadrži prostetičku skupinu hem koja sadrži željezo, u organizmu se može javiti i nedostatak željeza.



Slika 9. Usporedba eritrocita prisutnih u krvnoj plazmi zdrave osobe i osobe oboljele od talasemije.

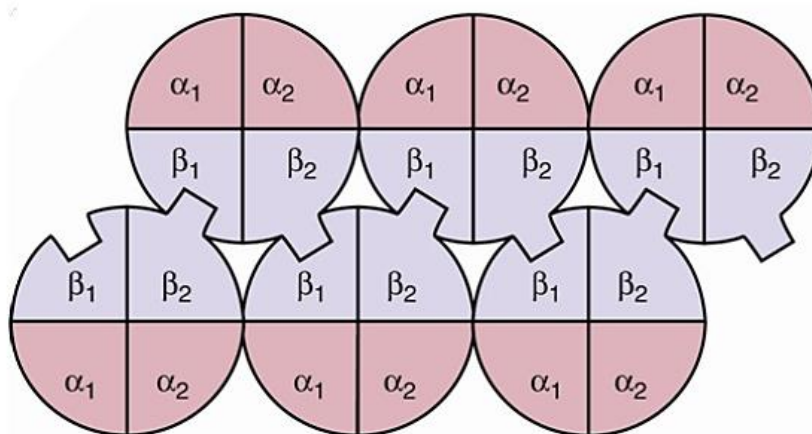
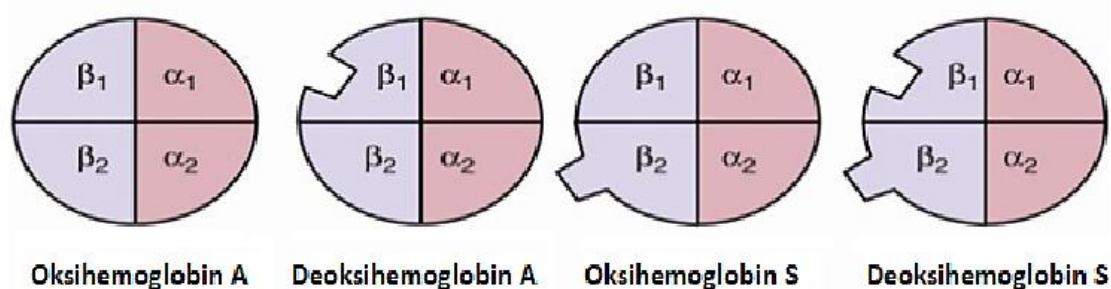
2.3.2. Srpasta anemija

Naziv je dobila prema karakterističnom, srpastom obliku eritrocita koji se nalaze u krvnoj plazmi. Nasljedna je bolest i nije nužno smrtonosna posebice za heterozigote koji imaju vrlo blage simptome ili ih uopće nemaju. Kao i kod talasemije, događa se mutacija gena za sintezu β -globinskog lanca te sparivanjem s α -lancima sintetizira se hemoglobin S. Naime, u aminokiselinskom slijedu β -lanca hemoglobina S na šestom mjestu se umjesto hidrofilne glutaminske kiseline nalazi valin koji je hidrofobna aminokiselina. Tako u jednom β -lancu nastaje hidrofobni džep (prisutan samo u deoksigeniziranom obliku) dok se na drugom β -lancu formira hidrofobni privjesak. Postoje i hibridni oblici hemoglobina A u kojem se spomenuta mutacija pojavljuje u samo jednom od dva β -lanca. Već je poznato kako je hemoglobin alosterički protein čiji afinitet za kisik obzirom na parcijalni tlak tkiva prati sigmoidalnu krivulju. Takvo vezanje i otpuštanje kisika omogućuje hemoglobinu pri višem parcijalnom tlaku, u plućima, veći afinitet i zasićenost kisikom te otpuštanje tog kisika u uvjetima nižeg parcijalnog tlaka, odnosno u mišićima. Prisutnost HbS u eritrocitima utječe na pomak te krivulje udesno što znači da se više kisika u mogućnosti otpustiti u mišićna tkiva.



Slika 10. Sigmoidalna krivulja vezanja kisika na hemoglobin.

Otpuštanjem kisika HbS prelazi u T-konformaciju pri čemu se stvori hidrofobni džep u β -lancu koji se povezuje s hidrofobnim privjeskom β -lanca drugog HbS prikazano na Slici 11. Tako asociirane molekule tvore dvostruke niti a njih sedam se povezuje u netopiva vlakna. Polimerizacija HbS eritrocitu ne započinje odmah. Ukoliko se eritrocit neometano vrati u pluća gdje dolazi do reoksigenzacije, polimerizacija je onemogućena te neće nastati 'srpasti' eritrocit. Prisutnost odgovarajućih aminokiselina u lancima hemoglobina A pridonosi uspješnoj kopolimerizaciji s hemoglobinom S, dok je kod fetalnog hemoglobina isključena mogućnost kopolimerizacije odsutnošću β -lanca. Dakle, kod djece se bolest očituje od 6 mjeseci do 2 godine starosti jer tijekom fetalnog razvoja udio HbF je vrlo visok i do odrasle dobi se u potpunosti zamjeni s HbA.



Slika 11. Prikaz polimerizacije hemoglobina S.

Promjena oblika iz oblog, bikonkavnog u srpasti utječe i na staničnu membranu eritrocita. Polimerizirani HbS spaja se s membranom što dovodi do njenog raspada i disperzije njenog sadržaja. Osim toga, lipidni dvosloj gubi svoju svojstvenu asimetriju jer neki transmembranski lipidi u potpunosti izbijaju na vanjsku površinu membrane, a gube se i proteini koji reguliraju djelovanje antitijela na stanicu. Dolazi do aktivacije fibrinogena i trombina čime se smanjuje fluidnost krvi i protočnost krvnih žila te do djelovanja antitijela i leukocita na srpaste stanice. Proteini prisutni u membrani izloženi su oksidativnom stresu uslijed otpuštanja kisika vezanog na hemoglobin čime nastaju reaktivne kisikove vrste. Stanična membrana također sadrži kanale i pumpe za održavanje ravnoteže izmjenom kationa i aniona s vanstaničnim prostorom. Promjenom oblika, narušava se i aktivnost tih pumpi što između ostalog dovodi i do dehidracije stanica. Srpaste stanice, za razliku od zdravih, su gušće (posljedica dehidracije), rigidnije su strukture te imaju višu koncentraciju hemoglobina. Takve stanice se sporije kreću krvožilnim

sustavom jer interagiraju sa unutarnjim stijenkama krvnih žila prilikom čega ih i oštećuju te mogu uzrokovati i njihovo začepljenje. Dakle, nastankom hemoglobina S, posljedično i srpastih eritrocita, udio zdravih eritrocita sposobnih za prijenos kisika uvelike je smanjen, a uz to ovaj oblik anemije sa sobom nosi dugačak niz komplikacija i posljedica vezanih uz krvožilni sustav i opstanak organizma u takvom stanju.

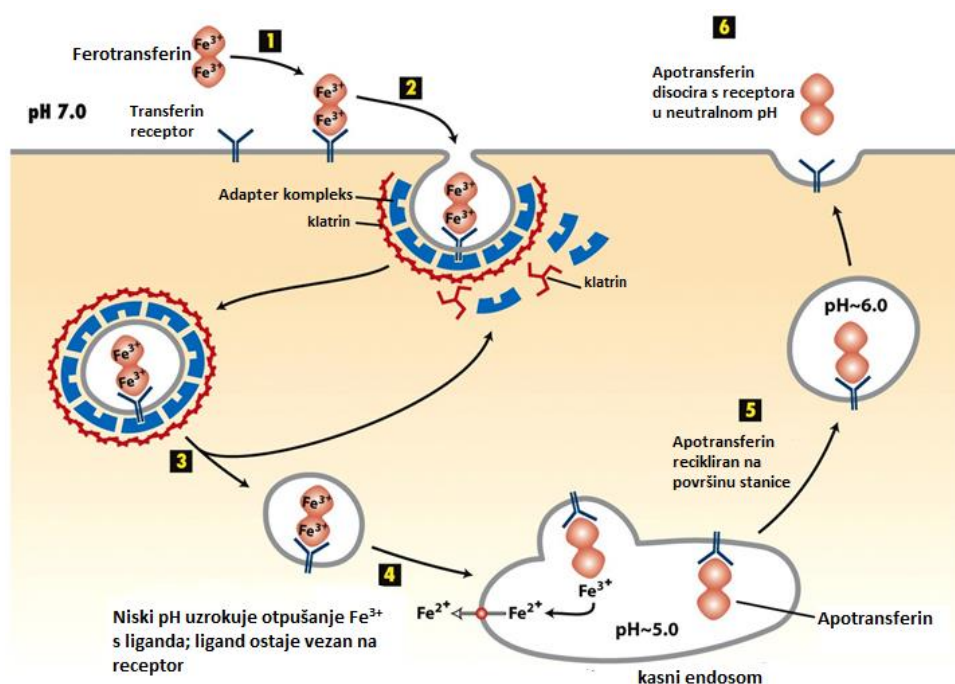


Slika 12. Prikaz srpastog eritrocita u odnosu na eritrocite normalna oblika.

2.3.3. Nedostatak željeza

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza često se poistovjećuje sa samim pojmom anemije jer je i najučestaliji njen uzrok. Prve dijagnoze ove bolesti zabilježene su još 30-ih godina prošlog stoljeća. Prijenos i skladištenje kisika, oksidativni metabolizam u stanicama te sinteza stanica samo su neke od za život važnih funkcija željeza u organizmu kao esencijalnog mikronutrijenta. Dnevne potrebe organizma odrasle osobe iznosi oko 20mg željeza. Najveći dio, 75%, koristi se u eritropoezi, 10 - 20% otpada na zalihe u srcu i jetri u obliku feritina, dok preostalih 5-15% se koristi za ostale procese, odnosno u makrofagima i retikuloendotelnom sustavu. Transferini, glikoproteini u krvnoj plazmi koji kontroliraju količinu slobodnog željeza, koriste 4mg unesenog željeza, a apsorbira se svega 1-2mg. Do stanica se željezo prenosi transferinom, glikoproteinom čija se sinteza primarno odvija jetri, dok ga ostala tkiva sintetiziraju u nešto manjoj mjeri. Približne mase od oko 80kDa, posjeduje dva vezna mjesta koja velikim afinitetom vežu željezo (III) te sadrži i dva ugljikohidratna lanca. Osim željeza, transferini mogu prenositi i druge metale. Na membrani stanica postoje posebni receptori koji

na koje se veže transferin, odnosno monotransferin i distransferin. Zbog nižeg pH u stanici, otpušta se željezo čime nastaje apotransferin.. Transferinski receptori su transmembranski proteini koji se primarno eksprimiraju u stanicama kojima je potrebno željezo. Količina prisutnih receptora u krvnom serumu ukazuje na dostupnost pohranjenog željeza potrebitim stanicama. Drugi protein važan u prometu željeza jest feritin. Sveprisutan je protein sačinjen od 24 podjedinice koje čine sfernu ljusku unutar koje se akumulira željezo (III). Oslobođanje željeza postiže se njegovom redukcijom u željezo(II). Feritin je svojevrsan pufer između nedostatka željeza i prevelike količine željeza u krvi, a njegova zastupljenost u krvnom serumu jest pokazatelj količine skladišnog željeza. Srce, jetra, slezena i koštana srž sadrže najviše feritina, a nalaze se i u ostalim stanicama kao unutarstanična zaliha željeza. Velikim iskorištavanjem željeza iz zaliha može doći do katabolizma feritina ili njegove pretvorbe u hemosiderin. Hemosiderin je kompleks sa željezom, netopljiv u vodi i manje raspoloživ stanicama. U slezeni, mjestu uništavanja eritrocita, željezo se regenerira vezujući se na transferin ili se skladišti u stanicama.



Slika 13. Unos željeza u stanicu transferinom.

Razdoblja povećane potrebe organizma za željezom jesu u razdobljima naglog razvitka kao što su prvo i drugo tromjesečje trudnoće, razdoblje od 6 do 18 mjeseci starosti te adolescencija.

Željezo uneseno prehranom može se podijeliti na hemsko i nehemsko. Hemsko je željezo ono dobiveno iz hemoglobina i mioglobina koje se nalazi u životinjskom mesu te je lakše dostupno organizmu budući da se nalazi u obliku Fe(II). Nehemsko željezo nalazi se u namirnicama neživotinjskog porijekla. Ono je topivo u želučanom soku te se zadržava u tankom crijevu. Apsorpcija nehenskog željeza zahtijeva njegovu redukciju u Fe(II) tvarima poput askorbinske kiseline, poznatije kao vitamin C, željezo-reduktaze ili citokroma b koji se nalazi u dvanaesniku. Inhibitori apsorpcije željeza su fitinska kiselina, polifenoli, kalcij, proteini iz mlijeka ili soje. Željezo se iz organizma gubi urinom, znojenjem te u gastrointestinalnom traktu. Najčešći uzrok nedostatka željeza u organizmu jest malnutricija, odnosno nedovoljan unos željeza prehranom, dok su rijetki slučajevi nedostatka skladišnih i prijenosnih proteina ili njihovih membranskih receptora. Malapsorpcija željeza je prisutna u bolestima kao što je celijakija ili infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*. Liječenje se uglavnom sastoji od terapije oralnog unosa željeza u obliku tableta uz povećani unos supstanci koje reduciraju željezo i povećavaju njegovu apsorpciju. Terapija se provodi uz nadzor kako ne bi došlo do prekomjerne količine željeza u organizmu. Višak željeza reagira s kisikom što dovodi do stvaranja nestabilnih intermedijera i slobodnih radikala. Slobodni radikali oštećuju gotovo sve organske molekule, a posebice su osjetljive stanične membrane i DNA. Osim toga dolazi i do oštećenja organa.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1 (pristupljeno 9.4.2020.)
2. Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology*. (2009); 15(37): str. 4627-4637.
3. Radman, I., Vodanović, M., Mandac-Rogulj, I., Roganović, J., Valković, T., Ostojić Kolonić, S., ... & Aurer, I. (2019). Croatian Hematology Society and CROHEM guidelines for the treatment of iron deficiency anemia. *Liječnički vjesnik*, 141(1-2), str. 1.-13.
4. Levy, T. Shamah, V. De la Cruz Góngora, and S. Villalpando, Anemia: Causes and Prevalence (2016): str. 156-163.
5. Silverberg, Donald, ed. *Anemia*. BoD–Books on Demand, 2012., str. 351.-416.
6. Aslinia, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2006). Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical medicine & research*, 4(3), str. 236.-241.
7. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitamin-B12#section=2D-Structure> (pristupljeno 15.4.2020)
8. Miwa, S., & Fujii, H. (1996). Molecular basis of erythroenzymopathies associated with hereditary hemolytic anemia: tabulation of mutant enzymes. *American journal of hematology*, 51(2), str. 122.-132.
9. Corrons, J. L. V., Colomer, D., Pujades, A., Rovira, A., Aymerich, M., Merino, A., & Bascompte, J. L. A. I. (1996). Congenital 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) deficiency associated with chronic hemolytic anemia in a Spanish family. *American journal of hematology*, 53(4), str. 221.-227.
10. Keung, Y. K., Pettenati, M. J., Cruz, J. M., Powell, B. L., Woodruff, R. D., & Buss, D. H. (2001). Bone marrow cytogenetic abnormalities of aplastic anemia. *American journal of hematology*, 66(3), str. 167.-171.
11. Vaht, K., Göransson, M., Carlson, K., Isaksson, C., Lenhoff, S., Sandstedt, A., ... & Andersson, P. O. (2017). Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011. *haematologica*, 102(10), str.1683.-1690.

12. Dumars, K. W., Boehm, C., Eckman, J. R., Giardina, P. J., Lane, P. A., & Shafer, F. E. (1996). Practical guide to the diagnosis of thalassemia. *American journal of medical genetics*, 62(1), str. 29.-37.
13. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/beta-thalassemia> (pristupljeno 9.5.2020.)
14. Nelson, David L., Albert L. Lehninger, and Michael M. Cox. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan, 2008., str. 172-174.,
15. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2012). *Biochemistry*/Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer; with Gregory J. Gatto, Jr. str.49.,205., 455.
16. Costa, Fernando Ferreira, and Nicola Conran, eds. *Sickle cell anemia: From basic science to clinical practice*. Springer, 2016. str. 1.-75.,109.-129.
17. Ponka, Prem & Beaumont, C. & Richardson, D.R.. (1998). Function and regulation of transferrin and ferritin. *Seminars in hematology*. 35. 35-54.
18. Garrison, Cheryl. *Iron Disorders Institute Guide to Anemia*. Sourcebooks, Inc., 2009. str. 40.-96.
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4973#section=2D-Structure> (pristupljeno 13.5.2020.)
20. https://www.researchgate.net/figure/Cellular-iron-metabolism-iron-uptake-and-efflux-in-normal-and-cancer-cells-A_fig1_259141388 (15.9.2020.)
21. Lodish, H., et al. *Molecular cell biology* WH Freeman & Company (2003).