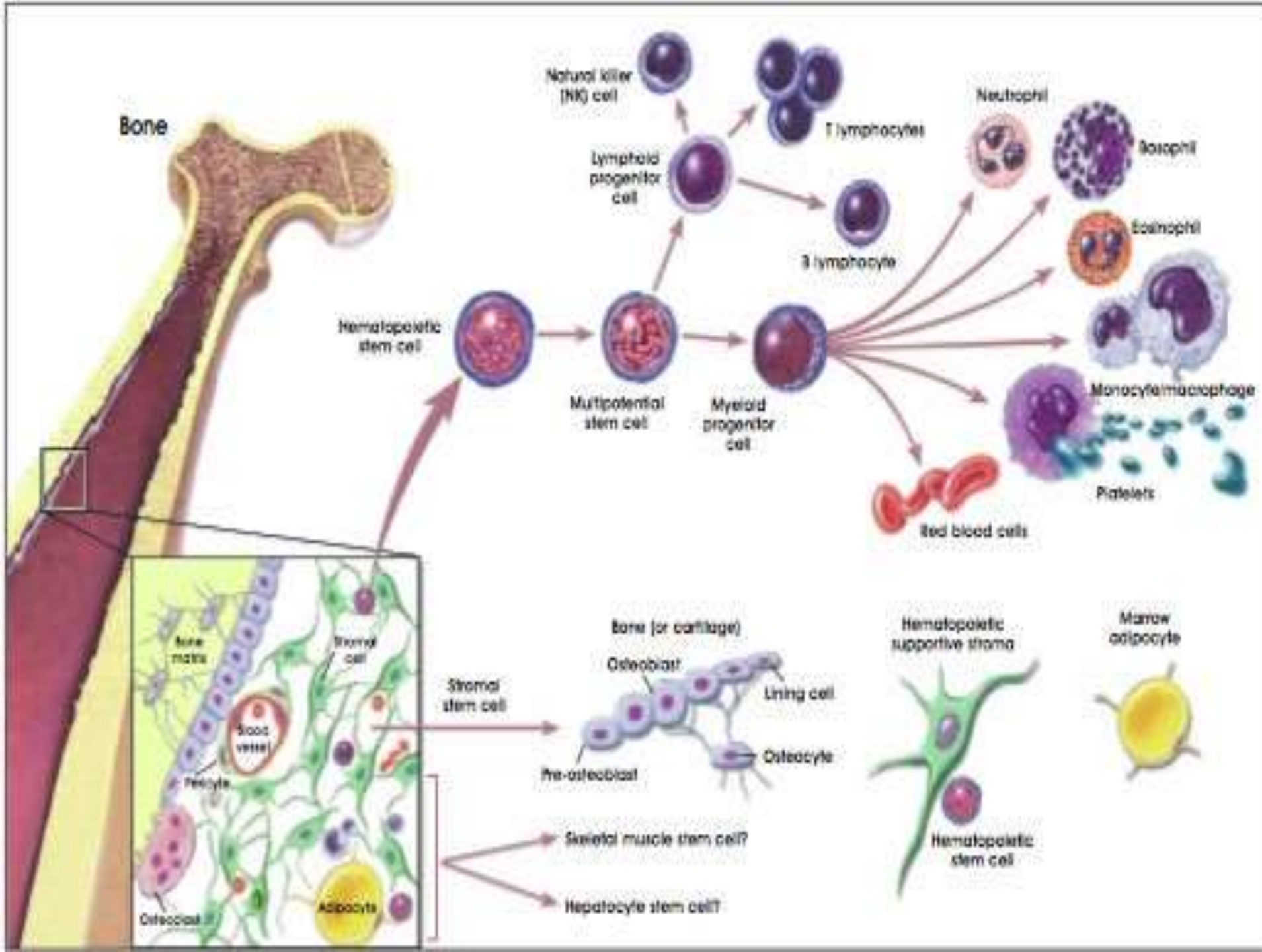


# ХЕМАТОПОЕЗА

- Хематопоезни систем сачињавају сва ткива и органи који учествују у стварању крвних ћелија
- **Костна срж** (активна црвена костна срж)
- Тимус
- Лимфни чворови
- Слезина

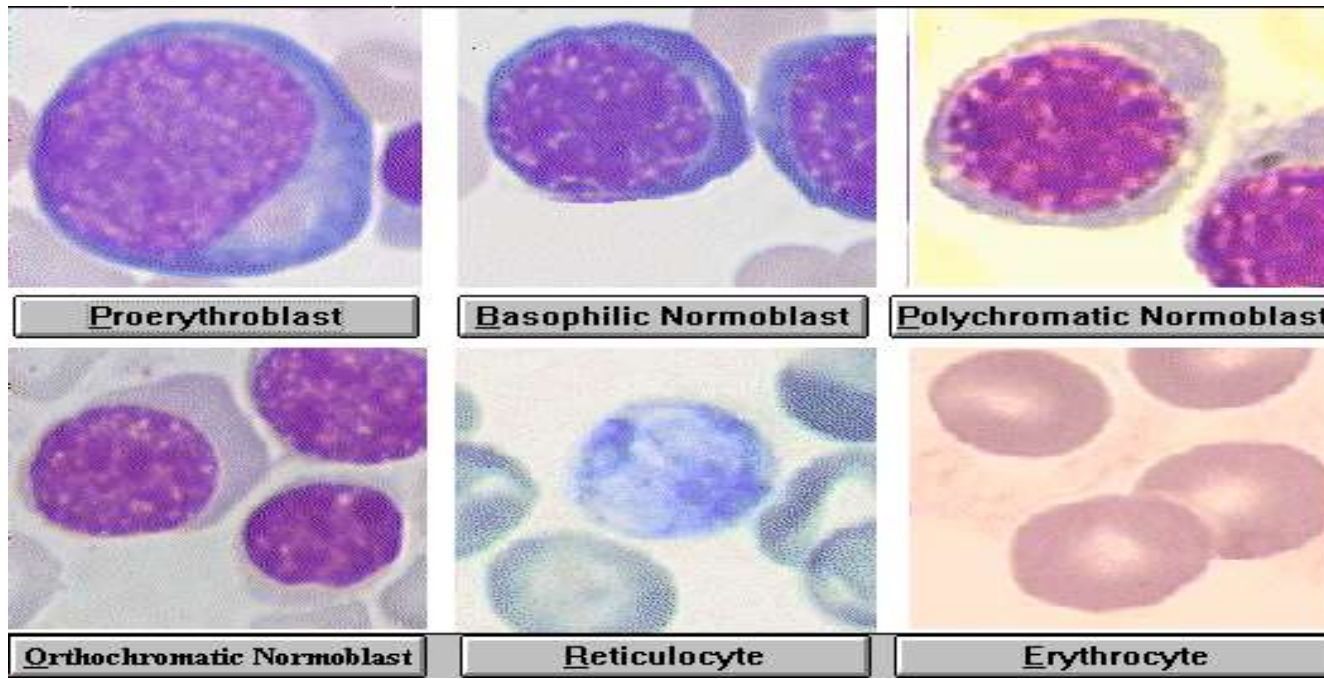


# ХЕМАТОПОЕЗНИ ФАКТОРИ РАСТА

- Су гликопротеински молекули који регулишу *пролиферацију* и *диференцијацију* матичних и опредељених ћелија хематопоезе у зреле матичне ћелије
  - делују на ћелије строме: *IL-1, TNF*
  - делују на плурипотентну матичну ћелију: *CSF*
  - делују на ране мултипотентне ћелије: *IL-3, IL-6, GM-CSF*
  - делују на ћелије опредељене за једну или две линије: *G-CSF, M-CSF, еритропоетин*

# Еритропоеза

- пролиферација и диферентовање прекурсора еритроцита - око недељу дана
- може бити краће (неколико дана) при стимулисаној еритропоези (код хемолизе или крварења)
- Стварање еритроцита може се повећати 6 до 8 (или чак 10) пута (у случају потребе)



# АНЕМИЈЕ

- Анемије се дефинишу као стања код којих постоји смањење (концентрације) количине хемоглобина у крви, које је најчешће праћено и смањењем броја еритроцита
- Обично смањење броја еритроцита прати и смањење конц. хемоглобина (не увек синхроно) отуда и подела на: хипер-, хипо- и нормохромне анемије
- Ткивна хипоксија (смањена способност крви да преноси кисеоник)

# Анемије због смањеног стварања еритроцита

- Апластичне анемије
- Анемије због поремећаја синтезе хемоглобина:
  - дефицит гвожђа
  - таласемије
- Анемије због поремећаја синтезе ДНК:
  - дефицит витамина B<sub>12</sub>
  - дефицит фолне киселине

# Анемије због повећаног губитка еритроцита

- Хемолитичке анемије
  - интракорпускуларне
  - екстракорпускуларне
- Анемије због губитка крви:
  - акутни губитак (хеморагија, траума)
  - хронични губитак (менорагија, GIT крварења)

# Апластична анемија

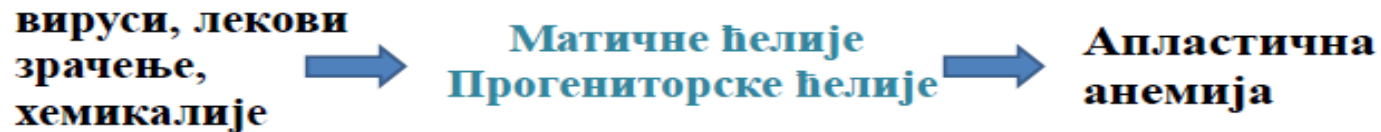
- Поремећај размножавања и диферентовања матичне ћелије хематопоезе
- Карактерише се хипоплазијом или аплазијом костне сржи и последичном панцитопенијом
- Дефект на нивоу плурипотентне матичне ћелије:
  - смањење апсолутног броја прогенитора
  - постоји адекватан број прогенитора, али без пролиферације колонија *in vitro*
- Код недостатка хематопоезног ткива долази до пролиферације масног ткива (масна костна срж)



- **Конгениталне апластичне анемије**
  - **ретке анемије** (*Fanconi*, анемије у склопу неких генетских синдрома)
- **Стечене апластичне анемије**
  - примарне (идиопатске)
  - секундарне
    - **јонизујућим зрачењем**
    - **узроковане лековима**
    - **узроковане инфекцијама** (вируси (EBV, HIV, hepatitis), гљивице, туберкулоза)
    - **узроковане инфилтрацијом костне сржи** малигним ћелијама
    - **у болестима које су посредоване имунским механизмима**

# Патогенеза апластичне анемије

## Директно оштећење



## Индиректно оштећење

Имунским механизмима (посредовано Т-лимфоцитима)

Цитокини (интерферон гама,  $IFN\gamma$  и фактор некрозе тумора, TNF):

- **супримирају пролиферацију** матичних ћелија и хематопоезних прогенитора и
- **индукују апоптозу** матичних ћелија

## Вируси

Могу:

- Директно: да **оштете костну срж**
  - да **инфицирају** хематопоезне ћелије и доведу до цитоллизе
- Индиректно: да индукују **секундарне имунске механизме** и имунске процесе

# Клиничка слика апластичне анемије

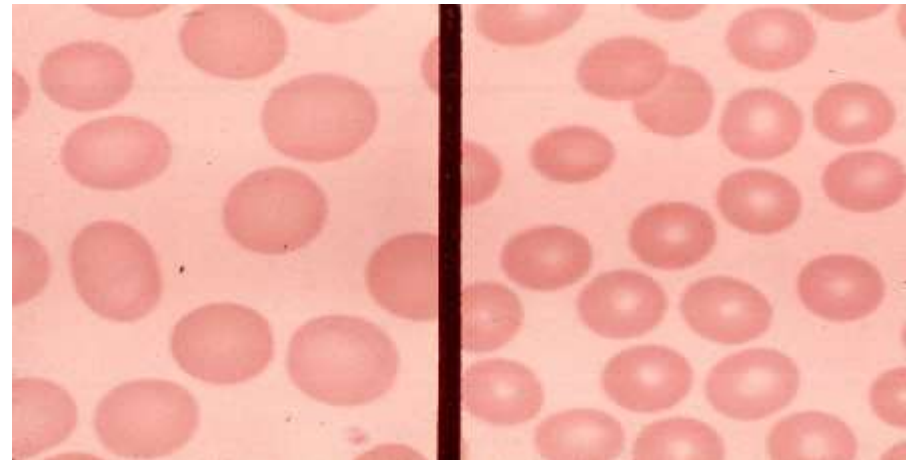
- Симптоми (везани за недостатак еритроцита, леукоцита и тромбоцита):
  - Малаксалост и замарање,
  - појава крвављења у кожи и слузницама
  - Склоност на настанку инфекција
- Физикални налаз:
  - бледило,
  - крвављења у кожи и слузницама,
  - фебрилност
- Најалармантнија: тешка крвављења из дигестивног тракта и генитоуринарна крвављења, крвављења у CNS

# Лабораторијске карактеристике

- КРВ:
- анемија (нормохромна нормоцитна или макроцитна)
- тромбоцитопенија
- неутропенија
- КОСТНА СРЖ:
- аспирација и биопсија **костне сржи** (оскудна целуларност, хипоплазија и масна инфилтрација)

# Мегалобластна анемија

- Анемије због поремећаја синтезе DNK
- Заједничка биохемијска одлика:
  - поремећај у синтези нуклеотида (DNK)
  - мање промене у RNK и синтези протеина
- Манифестује као **анемија**, поремећаји се јављају на **свим пролиферишућим ћелијама**
- **Мегалобласти** (у костној сржи) и **макроцити** (крв)
- Ћелије у крви имају **краћи век**



- Најчешћи узрок: **дефицит витамина** есенцијалних за DNK синтезу
  - B12** (кобаламина) и
  - фолата**
- Код одрасле особе **резерва B12** износи **2-5mg**, од тога 1mg у јетри
- Потребне су **3-4 године** за потрошњу кобаламинских складишта, код малапсорпције витамина B12

# Етиопатогенеза дефицита витамина В12

- **Смањен унос** (вегетаријанци, дојенчад мајки са пернициозном анемијом)
- **Поремећена апсорпција:**
  - атрофични гастритис
  - гастректомија
  - глутенска ентеропатија
  - регионални ентеритис
  - инфилтрације танког црева
  - паразити
  - синдром слепе вијуге и дивертикулоза
- **Наследни дефицит транскобаламина II**
- **Повећане потребе за В12**

# Етиопатогенеза дефицита фолата

- Смањен унос
- Повећане потребе (трудноћа, раст, хемолиза, малигне болести, хемодијализа, ексфолијативне болести коже)
- Малапсорпција фолата (глутенска ентеропатија, лекови - фенитоин, барбитурати)
- Поремећај метаболизма фолне киселине (метотрексат спречава конверзију фолне киселине у активни облик)



# Мегалобластна (мегалобласти у костној сржи) и макроцитна (макроцити у периферној крви), нормохромна анемија

Морфолошке промене у мегалобластози због дефицита В12 и фолата

- Периферни размаз

- повећан MCV
- хиперсегментација PMN
- тромбоцитопенија

- Костна срж

- повећана целуларност
- пролиферација свих лоза
- абнормална еритропоеза: ацидофилни мегалобласти
- абнормална леукопоеза: хиперсегментовани PMN

# Метаболизам гвожђа

- **Fe је битан елемент свих ћелија**  
—лако се оксидише и редукује у многим метаболичким процесима
- **Код сисара – главна улога Fe у транспорту O<sub>2</sub>**
- **Синтеза хемоглобина зависна од количине Fe у организму**
- **Хомеостаза гвожђа се остварује само регулацијом количине гвожђа која се апсорбује у органима за варење**

- **Fe се апсорбује у дуоденуму и проксималном јејунуму активним процесом (ендоцитозом)**
- **Нехемско  $\text{Fe}^{3+}$  се редукује у растворљив  $\text{Fe}^{2+}$  (фероредуктазом)**
- **Транспорт Fe преко мембране епителних ћелија GIT помоћу DMT1 (дивалентни метални транспортер)**
- **Ендогени /ванцревни/ фактори, који регулишу величину апсорпције Fe:**
- **обим еритропоезе, хипоксија, анемија, ниво еритропоетина и количина резервног Fe**
- **Fe из трансферина се:**
  - везује за рецепторе на површини **еритробласта**
  - ендоцитује и долази до **митохондрија**
  - уграђује у **протопорфирин III** (синтеза хема)

# Хомеостаза гвожђа код човека

Величину преласка Fe из епителних ћелија GIT-а у крвоток регулише феритин:

- “Глад” епителних ћелија за Fe /хипохромна анемија/  $\Rightarrow$   $\downarrow$  апоферитин,  $\uparrow$  апотрансферин  $\Rightarrow$   $\text{Fe}^{3+}$  + апотрансферин  $\Rightarrow$  прелазак Fe у циркулацију /FeTf/
  - Реоксидацију  $\text{Fe}^{2+}$  у фери облик  $\text{Fe}^{3+}$  потпомаже ферооксидаза
- Вишак Fe у организму  $\Rightarrow$   $\uparrow$  апоферитина + Fe  $\Rightarrow$  феритин  $\Rightarrow$  десквамација епителних ћелија  $\Rightarrow$  елиминација вишка Fe

## **Fe се губи у малим количинама:**

- Десквамацијом ћелија GIT
- Десквамацијом ћелија епидерма,
- Десквамацијом епитела бубрежних каналића
- Уклањањем длака, ноктију, секретима
- Менструалним и евентуално гастроинтестиналним крварењем

# Сидеропенијска анемија

- Сидеропенијска (хипохромна) анемија (MCV снижен)
- Смањен унос или апсорција Fe
- Појачан губитак
- Повећане потребе организма

## Смањен унос, апсорпција или уградња Fe

- Атрофични гастритис
- Глутенска ентеропатија
- Парцијална гастректомија
- Неадекватна исхрана, посебно вегетаријанска

# Повећан губитак Fe

- **гастроинтестинално**

hiatus hernia

езофагеални варикси

пептички улкус

неоплазме

улцерозни колитис

дивертикулоза

хемороиди

- **утерино**

менометрорагије

постпартална крварења

- **пулмонално**

пулмонална хемосидероза

- **уринарни тракт**

хематурија

хронична дијализа

хронична хемоглобинурија

или хемосидеринурија

- **остало**

давалаштво крви



# Анемије проузроковане поремећајем синтезе глобина

- **Хемоглобин:**

- **A1: 2 алфа и 2 бета ланца,  $HbA1 = HbA\alpha_2\beta_2$**

- **A2 (2-3%): 2 алфа и 2 делта ланца,  $HbA2 = HbA\alpha_2\delta_2$**

- **F: 2 алфа и 2 гама ланца,  $HbF = HbA\alpha_2\gamma_2$**

- **Хемоглобинопатије**

- **Квантитативне (таласемије)**

- **Квалитативне**

# Таласемија

- Анемија проузрокована поремећајем синтезе глобина
- Наслеђивање: **аутозомно доминантно**
- Поремећај у синтези **једног или више полипептидних ланаца хемоглобина**
- Синтеза **абнормалног хемоглобина**
- Животни век еритроцита скраћен (**абнормални хемоглобин се таложи у облику инклузија и оштећује ћелијску мембрану**)
- Анемија: хипохромна и микроцитна

# Анемије проузроковане поремећајем синтезе глобина: структурне хемоглобинопатије

- **Квалитативни поремећаји у синтези глобина**
  - абнормални глобински ланци (поремећај у редоследу АК у алфа или бета ланцу)
- **Само једна погрешна АК, може да изазове озбиљне поремећаје (анемија српастих ћелија, дрепаноцитоза)**
  - валин уместо глутаминске киселине, на позицији 6, бета ланац

# Анемија српастих ћелија

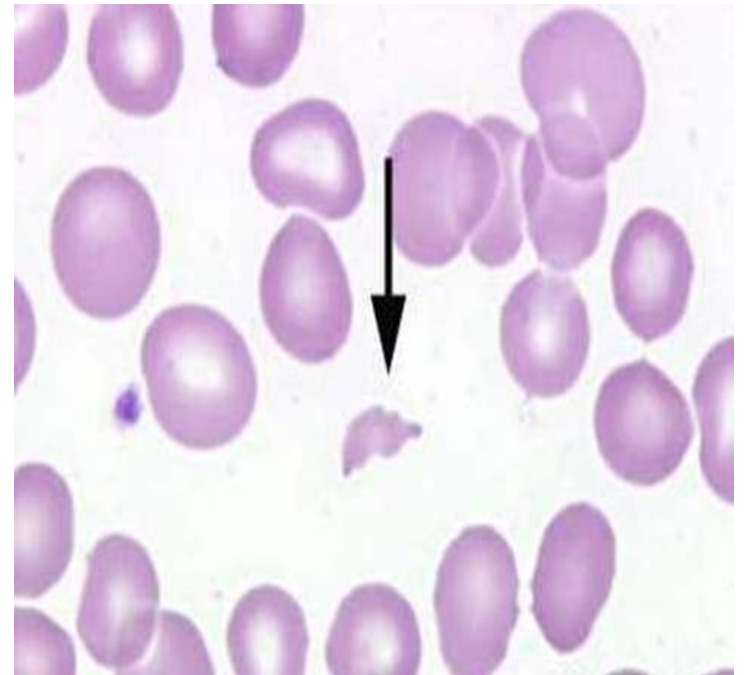
- У дезокси облику (после отпуштања кисеоника) хемоглобин S полимеризује, а еритроцит добија српаст облик
- Промена облика у почетку реверзибилна, касније иреверзибилна
- Промена облика:
  - оштећује мембрану еритроцита,
  - еритроцити лако губе  $K^+$  и воду
  - у њима се нагомилава калцијум
- Еритроцити губе еластичност
- Скраћује се њихов животни век

# Анемија српастих ћелија

- Измењени еритроцити **лако агрегирају**
- **Затварају мале крвне судове**, посебно у органима у којима је спор ток крви (слезина)
- Настају **инфаркти органа** праћени јаким боловима
- Поновљене тромбозе крвних судова слезине:  
**аутоспленектомија**
- У стању **шока** или **хипоксије** (лет на великој висини, анестезија) оклузија крвних судова и у другим органима (на пр. срце)
- **Додатно се смањује PO<sub>2</sub>** (*circulus vitiosus*)

# Хемолизне анемије

- Скраћени век Ер, последица је **наследних** или **стечених** поремећаја Ер који онемогућавају **одржавање њиховог биконкавног облика** са **смањењем савитљивости Ер** са **последичним оштећењем Ер**
- Према току:
  - **Акутне** хемолизне анемије
  - **Хроничне** хемолизне анемије
- Праћена је спленомегалијом



- **Хемолизне анемије – интракорпускуларне:**
  - поремећај мембране (наследна сфероцитоза)
  - поремећај синтезе хемоглобина (српаста анемија, таласемија)
  - ензимски поремећаји: дефицит пируват-киназе, глукозо-6-фосфат дехидрогеназе
- **Хемолизне анемије – екстракорпускуларне:**
  - имунски механизми
  - инфекције (клостридије, маларија)
  - траума еритроцита

## Урођена сфероцитоза (дефекти протеина мембране)

- Генетски условљена болест
- Настаје због недостатка протеина мембране (спектрина, анкирина, ...)
- Фосфолипидни слој мембране формира везикуле које су одвојене од површине мембране
- Смањује се површина мембране, “губитак еритроцитне мембране” и губитак биконкавног облика



# Урођене хемолизне анемије

## Ензимопатије

- Дефицит ензима гликолизе:
  - Глукозо-6-фосфат-дехидрогеназа
  - пируват киназа
- 
- АТР из гликолизе једини извор енергије у еритроциту
  - Нормална морфологија еритроцита
  - Нормална осмотска резистенција свежих еритроцита
  - Парцијални одговор на спленектомију
  - Симптоми од стране других ткива и органа

# Трауматска хемолизна анемија

- **Механичка хемолиза**
- Оштећење Ер при проласку кроз врло уске крвне судове на површини тела испод којих је тврда подлога – кост
- **Макроваскуларни дефекти – протезе**
- оштећење Ер при проласку кроз механичке (вештачке) валвуле или кроз валвуле са великим градијентом притиска (аортна стеноза)
- **Микроваскуларни узроци**
- у склопу **интраваскуларне коагулације** када се таложе Тг и фибрин (у крвном суду) и оштећују Ер

## Хемолиза изазвана биолошким агенсима

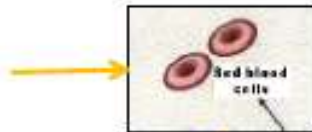
- директном инвазијом инфективних узрочника (протозое – маларија)
- ослобађањем хемолитичких токсина (*Clostridium perfringens-Welchii*, *E.coli*, *Salmonella typhi*, *Hemophilus influenzae*)
- стварањем **антитела** против антигена Er (вирусне инфекције: *EBV*, *Coxsackie*, *CMV*, *herpes simplex*)

## Хемолитне анемије изазване хемијским агенсима

- Тровање **арсеник хидридом**, користи се у гасној индустрији (након инхалације јавља се тешка анемија, хемоглобинурија и жутица)
- Тровање **оловом**:
  - због инхибиције синтезе хема настаје анемија,
  - због инхибиције ензима пиримидин 5-нуклеотидазе настају базофилне пункције у Ер (важно у дијагностици)
- Вишак **бакра** код Wilson-ове болести или током дијализе (када се користи вода високом концентрацијом бакра):  
**инхибише ензиме у еритроцитима**

# Разградња еритроцита

јетра, слезина и  
костна срж



фагоцитоза и лиза

**хемоглобин**

**глобин**

**хем**

**биливердин**

**аминокиселине**

**Fe<sup>2+</sup>**

**Метаболизам у јетри**

**пул аминокиселина**

**елиминација**



# Компензациони механизми организма код анемије

- Смањује се афинитет хемоглобина за кисеоник
- Адаптација кардиоваскуларног система:
  - периферна (прерасподела крви у витално важне органе, срце и мозак) и
  - централна (повећање минутног волумена срца)
- Повећано стварање еритропоетина
- Смањење физичке активности
- Хипервентилација

# Клиничке манифестације анемије

## ЦНС

- Патолошки замор
- Вртоглавица, слабост
- Депресија
- Поремећај когнитивних функција

## Гастроинтестинални тракт

- анорексија
- Мучнина

## Васкуларни систем

- Снижена температура коже
- Бледило коже, мукозних мембрана и коњунктива



## Имунски систем

- Поремећај функције Т лимфоцита и макрофага

## Кардиореспираторни систем

- Диспнеја у напору
- Тахикардија, палпитације
- Хипертрофија срчаног мишића
- Појачан пулсни притисак
- Ризик од погоршања срчане инсуфицијенције

## Генитални тракт

- Проблеми са менструацијом
- Губитак либида

# ФУНКЦИОНАЛНА ИСПИТИВАЊА У ХЕМАТОЛОГИЈИ

## Нормалне вредности:

<b>Hb</b>	мушкарци	$150 \pm 20$ g/l
	жене	$140 \pm 20$ g/l
<b>Hct</b>	мушкарци	0.42 – 0.49%
	жене	0.39 – 0.46%
<b>Er</b>	мушкарци	$4.2 - 5.8 \times 10^{12}/l$
	жене	$3.9 - 5.2 \times 10^{12}/l$

## Важни параметри:

$$MCV = Hct / br\ Er \quad (83 - 99fl)$$

$$MCH = Hb / br\ Er \quad (28 - 32\ pg)$$

$$MCHC = Hb / Hct \quad (32 - 36\ g/dl)$$