

# Anemija u upalnim bolestima crijeva

---

**Krulčić, Renata**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:466961>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Renata Krulčić

ANEMIJA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Renata Krulčić

ANEMIJA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med

Rad sadrži 40 stranica, 2 slike, 2 tablice, 56 literaturna navoda

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr.sc. Brankici Mijandrušić-Sinčić, na iznimnoj pomoći i potpori pri pisanju ovog rada ali i za vrijeme cijelog studija. Od srca Vam hvala na svemu, bila mi je iznimna čast imati Vas za mentora.

Veliko hvala cijeloj mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima Renatu i Suzani i mom dugogodišnjem partneru Luki. Hvala što ste me bodrili, podržavali i vjerovali u mene na svakom koraku ovog zahtjevnog puta. Vi ste moja snaga.

Hvala svim divnim profesorima, docentima, asistentima i ostalim suradnicima Medicinskog fakulteta u Rijeci koji su me nadahnuli svojom radnom etikom, znanjem te požrtvovnosti.

I na kraju veliko hvala mojim divnim kolegama, zadovoljstvo mi je moći vas nazvati svojim prijateljima, uz vas je sve bilo lakše!

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Patogeneza .....	2
1.3.1. Genetika .....	2
1.3.2. Okolišni čimbenici .....	2
1.3.3. Intestinalna flora .....	3
1.3.4. Imunološki sustav .....	4
1.4. Klinička slika .....	4
2. SVRHA RADA .....	6
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	7
3.1. Definicija anemije.....	7
3.2. Klinička slika .....	7
3.3. Patogeneza anemije u kroničnim upalnim bolestima crijeva .....	8
3.3.1. Anemija zbog manjka željeza .....	8
3.3.2. Anemija kronične bolesti .....	9
3.4. Dijagnostika anemije .....	11
3.4.1. Dijagnostika anemije zbog manjka željeza .....	14
3.4.2. Dijagnoza anemije kronične bolesti .....	15
3.4.3. Heparin .....	18
3.5. Terapija anemije .....	19
3.5.1. Terapija sideropenične anemije .....	19
3.5.2. Terapija anemije kronične bolesti .....	23
3.6. Prevencija anemije u UBC-a .....	26
4. RASPRAVA.....	28
5. ZAKLJUČAK .....	29
6. SAŽETAK.....	30
7. SUMMARY .....	31
8. LITERATURA.....	32
9. ŽIVOTOPIS .....	40

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

**AKB** - anemija kronične bolesti

**AI** - anemija kronične bolesti (inflammatory anemia)

**CB** - Crohnova bolest

**CRP** - C reaktivni protein

**Fe** - željezo

**Hb** - hemoglobin

**IDA** - anemija zbog manjka željeza (iron deficiency anemia)

**LDH** - laktat dehidrogenaza

**MCH** - prosječna masa hemoglobina po eritrocitu (mean corpuscular hemoglobin)

**MCV** - prosječni volumen eritrocita (mean corpuscular volume)

**Tfs** - saturacija transferina

**TIBC** - ukupna sposobnost vezanja željeza (total iron-binding capacity)

**s-TfR** - topljiva komponenta transferinskog receptora

**UBC** - upalna bolest crijeva

**UC** - ulcerozni kolitis

# 1.Uvod

## 1.1.Definicija

Kronične upalne bolesti crijeva su zajednički naziv za bolesti poput Crohnove bolesti te ulceroznog kolitisa. Riječ je o dugotrajnim idiopatskim upalnim bolestima gastrointestinalnog trakta još uvijek nedovoljno razjašnjene etiologije. Iako ova dva entiteta dijele brojne sličnosti, između njih postoje značajne razlike u kliničkoj prezentaciji, endoskopskom, histološkom nalazu te u terapijskom pristupu. Ipak, u 7-10% slučajeva, nemoguće je napraviti jasnu distinkciju između gore navedenih bolesti pa se takvim pacijentima dodjeljuje dijagnoza nediferenciranog kolitisa (1,2).

## 1.2.Epidemiologija

U Sjevernoj Americi i Europi, oboljelih od UBC ima između 1,5- 2 milijuna ljudi (3). Incidencija i prevalencija UBC uvelike varira između različitih geografskih regija. Upalna bolest crijeva bila je smatrana uglavnom bolesti zapadnjačkih zemalja poput Sjeverne Amerike i Europe. Ali novi trendovi pokazuju da je ona postala globalna bolest kojoj ubrzano raste incidencija u novindustrijaliziranim zemljama Azije, Južne Amerike i Afrike, gdje su društva počela preuzimati zapadnjački stil života (4). Najveća prevalencija ovih bolesti i dalje je u Europi. Tako u Norveškoj od ulceroznog kolitisa boluje čak 505 ljudi na 100 000 stanovnika, dok Crohnovu bolest ima njih 322 na 100 000 stanovnika Njemačke. Zadnji podaci pokazuju da je prevalencija upalnih bolesti crijeva premašila 0,3% u Sjevernoj Americi, Oceaniji i brojnim zemljama u Europi (3). Kronične upalne bolesti crijeva mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi no vrhunac javljanja je između drugog te četvrtog desetljeća, dok su kod UC zabilježena dva vrška pojavnosti pri čemu je drugi vršak između 60 i 80 godina. Upalna bolest crijeva češće se javlja kod bijelaca te Židova, a porast se bilježi i u Azijata. Uglavnom se upalne



bolesti crijeva podjednako javljaju u oba spola, međutim postoje podaci koji ukazuju da dok se UC javlja nešto češće u muškaraca, CB je 1.1-1.8 puta češća u žena (u pedijatrijskoj populaciji stanje je obrnuto) (5).

### 1.3. Patogeneza

Patogeneza ovih bolesti nije u potpunosti razjašnjena međutim poznato je da je riječ o multifaktorijalnim bolestima. Do razvoja ovih bolesti dolazi zbog još uvijek nedovoljno razjašnjenih interakcija između genoma jedinice, okolišnih faktora te same mikrobiote i imunološkog sustava oboljelog.

#### 1.3.1. Genetika

U patogenezi UBC važnu i svakako značajnu ulogu ima genetika. Naime poznato je da je riječ o poligenetskim poremećajima te da je pozitivna obiteljska anamneza važan čimbenik rizika za razvoj ovih bolesti, što se posebno ističe u patogenezi Crohnove bolesti. Novija istraživanja ukazuju na to da su genetske modifikacije ključne komponente patogeneze bolesti. Međutim, istraživanjima je otkriveno da pronađeni genski lokusi čine samo 20-25% nasljednosti, a ostatak je diktiran interakcijama između različitih gena te gena i okoliša (6).

#### 1.3.2. Okolišni čimbenici

Smatra se da je u patogenezi upalnih bolesti crijeva vrlo važna interakcija i izloženost određenim okolišnim faktorima kod genetski predisponiranih osoba. Okolišni čimbenici koji utječu na razvoj bolesti su brojni, a samo neki od njih su pušenje, prehrana, stres, količina vitamina D u organizmu, lijekovi poput nesteroidnih antireumatika i antibiotika te brojni drugi (7). Najbolje je za sada istražen učinak pušenja na razvoj upalnih bolesti crijeva. U istraživanju provedenom 1982. izveden je zaključak da učestalo pušenje čak smanjuje rizik od obolijevanja

od ulceroznog kolitisa međutim da značajno povećava rizik za razvoj CB (8). Isto tako dugo vremena se raspravljalo o utjecaju vitamina D. Recentnija istraživanja pokazala su da vitamin D sudjeluje u imunološkim procesima te je ustanovljeno da osobe koje boluju od upalnih bolesti crijeva vrlo često imaju deficit vitamina D što je dovelo do zaključka da manjak vitamina D povećava rizik od obolijevanja od upalnih bolesti crijeva (9). Nadalje dokazano je da stres i način na koji se pojedinac nosi s njime ima značajan utjecaj na razvoj UBC, dok se rana intervencija u vidu psihoterapije nije pokazala posebno učinkovitom za sam tijek bolesti. U novije vrijeme sve se više pridaje važnosti onečišćenom zraku kao mogućem čimbeniku rizika za razvoj upalnih bolesti crijeva (2).

### 1.3.3. Intestinalna flora

Još jedan dio slagalice kojim se pokušava objasniti kompleksna patogeneza ovih bolesti je svakako intestinalna flora. Mikrobiom gastrointestinalnog trakta je vrlo kompleksan te ga može činiti preko 1150 vrsta bakterija, pri čemu svaki prosječan domaćin ima u svom probavnom traktu oko 160 vrsta bakterija (6). Crijevna flora se obično uspostavlja u prva dva tjedna života, a nakon toga ostaje prilično konstantna. Međutim istraživanja su dokazala da postoji povezanost između promjena u crijevnoj flori i razvoja upalnih bolesti crijeva. Tako je ustanovljeno da osobe koje boluju od upalnih bolesti crijeva imaju značajno reduciranu crijevnu floru u smislu bioraznolikosti u odnosu na zdravu populaciju. Također je dokazano da oboljeli od CB imaju relativni manjak bakterija roda *Firmicutes* i *Bacteroidetes* te relativni višak enterobakterija. S druge strane kod UC crijevna flora je bogatija *Escherichia coli* (*E. coli*) dok je reduciran broj bakterija roda *Clostridium* (10).

#### 1.3.4. Imunološki sustav

Naravno da kada je riječ o patogenezi upalnih bolesti crijeva moramo spomenuti imunološki sustav. Imunološki sustav, posebice sluznički imunitet, pomno je proučavan godinama s ciljem razumijevanja patogeneze upalnih bolesti crijeva. Utvrđeno je da kod prirodene imunosti postoji značajne promjene u aktivaciji i učinkovitosti u stanicama koje su nositelji te vrste imunosti ali i u toll-like receptorima (TLR) i NOD-like receptorima (NLR) iz citoplazme (11). Također je dokazano da osobe koje boluju od UBC imaju oslabljenu sluzničku imunost na način da produciraju manje sluzi koja štiti epitel, te da postoji povećana propusnost samog crijevnog epitela što omogućava imunološkom sustavu da dođe češće i više u kontakt s intraluminalnim antigenima što za posljedicu ima pojačanu autoimunu reaktivnost (6). Postoje promjene i u specifičnoj imunosti kod oboljelih od UBC i zdrave populacije. Smatra se da su abnormalni Th1 i Th17 imunološki odgovor uzrok upalnim promjenama probavnog trakta u CB. Pronađeno je da T-limfociti pacijenata s Crohnovom bolesti proizvode veće količine citokina IL-2 i IFN- $\gamma$  nego T limfociti zdrave populacije ili onih oboljelih od ulceroznog kolitisa (12). S druge strane imunološkim ispitivanjima utvrđeno je da kod oboljelih od ulceroznog kolitisa njihove atipične NK T stanice oslobađaju veće količine Th2 citokina IL-13 nego li T stanice zdrave populacije ili oboljelih od Crohnove bolesti (13,14). Stoga se smatra da u Crohnoj bolesti je predominantno riječ o poremećenom Th1 imunološkom odgovoru i Th17 imunološkom odgovoru, dok se UC smatra bolesti posredovanom Th2 abnormalnim imunološkim odgovorom (6).

#### 1.4. Klinička slika

Iako je riječ o kroničnim upalnim bolestima crijeva u kojima se izmjenjuju periodi egzacerbacije i remisije, postoje značajne razlike. Crohnovom bolesti može biti zahvaćen bilo

koji dio probavnog trakta od usne šupljine do analnog otvora. Upalnim promjenama je zahvaćena cijela debljina stjenke te sukladno tome relativno su česte komplikacije poput fistula, apscesa i slično. Također tipično za Crohnovu bolest je da se endoskopski vidi da promjene na sluznici nisu kontinuirane već je riječ o preskakujućim lezijama, a histološki su vidljivi epitelodini granulomi u stjenci crijeva ili okolnim limfnim čvorovima (15). Kod ulceroznog kolitisa upalom je zahvaćeno samo debelo crijevo te se upalne promjene koje zahvaćaju sluznicu pružaju u kontinuitetu obično od analnog otvora prema proksimalno (15). Kako nije zahvaćena cijela debljina sluznice, komplikacije poput fistula se uglavnom ne nalaze. Težina kliničke slike korelira s težinom upale, no postoji mogućnost da bolest napreduje i dovodi do teških oštećenja crijeva i bez manifestnih simptoma (1). Oboljeli od UC obično se prezentiraju proljevastim stolicama, rektalnim krvarenjem, tenezmima, grčevima, abdominalnim bolovima te febrilitetom (15). Uzimajući u obzir da u CB upalom može biti zahvaćen bilo koji dio probavnoga trakta, simptomi ove bolesti su puno heterogeniji. Prezentira li se pacijent koji boluje od CB ileokolitisom mogu se očekivati simptomi poput bolova tipa kolika u donjem desnom kvadrantu abdomena, proljev, febrilitet, gubitak tjelesne težine. Ukoliko se pacijent prezentira jejunoileitisom može doći do sindroma malapsorpcije te mogu biti prisutne steatoreja, hipoalbuminemija, anemija, koagulopatije i brojna druga stanja. Ukoliko je kod CB zahvaćeno debelo crijevo i rektum, tada se mogu očekivati bolovi pri prolasku stolice kroz često sužen i upaljen kolon. Kod gastroduodenitisa pacijenti koji imaju CB mogu imati simptome poput mučnine, povraćanja te bolova u epigastriju. Općenito su sistemski simptomi poput malaksalosti, anoreksije ili vrućice češći u sklopu CB nego li UC (1,2,15).

U 7-10% bolesnika s upalnom bolesti crijeva, endoskopski i histološki nalazi ne mogu jasno razlikovati je li riječ o Crohnovoj bolesti ili ulceroznom kolitisu. u tom slučaju ti pacijenti dobivaju dijagnozu nediferencirani kolitis (1). Ovaj oblik upalnih bolesti crijeva puno je češći

u pedijatrijskoj populaciji te se određeni dio pacijenata kroz godine isprofilira kao CB ili UC (1,2).

### 1.5. Ekstraintestinalne manifestacije

Kako kod CB tako i kod UC postoje ekstraintestinalne manifestacije bolesti, koje su prisutne u čak 25-40% pacijenata. Pritom gotovo svaki organ može biti zahvaćen. Čim oboljeli razvije jednu ekstraintestinalnu manifestaciju odmah ima i značajno veći rizik za razvoj druge (16). Ekstraintestinalne manifestacije se mogu podijeliti u nekoliko skupina. One koje se prezentiraju za vrijeme egzacerbacije bolesti poput episkleritisa, perifernog artritisa, aftoznog stomatitisa, nodoznog eritema. Zatim manifestacije koje se javljaju kao posljedica osnovne bolesti ali neovisno o prisutstvu remisije ili egzacerbacije. To su najčešće uveitis, primarni sklerozirajući kolangitis, ankilozirajući spondilitis, sakroileitis, masna jetra, autiomuni hepatitis. Posljednju skupinu manifestacija čine simptomi koji nastanu kao posljedica crijevne disfunkcije, a jave se obično u težim oblicima bolesti. Tako se zbog opsežne upale ili resekcije crijeva može javiti malapsorpcija, a zatim posljedično i simptomatologija vezana uz deficit pojedinih makronutrijenata, vitamina i minerala (17). Međutim najčešća ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva je anemija.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je prikazati anemiju kao najčešću ekstraintestinalnu manifestaciju i sistemska komplikaciju kroničnih upalnih bolesti crijeva. Opisati najčešće oblike anemije koji se javljaju, te objasniti njihovu patogenezu u sklopu UBC. Nadalje, detaljno razraditi dijagnostički pristup u razlikovanju anemije zbog manjka željeza te anemije kronične bolesti. I na kraju, pojasniti terapijski pristup i prevenciju za najčešće oblike anemija koje se javljaju u sklopu CB i UC.

## 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

### 3.1. Definicija anemije

Prema definiciji svjetske zdravstvene organizacije anemija je stanje smanjenog broja eritrocita ili stanje u kojem je količina hemoglobina u eritrocitima niža od 12g/dL kod žena odnosno manja od 13g/dL kod muškaraca (18).

Anemija je javnozdravstveni problem, a u prilog tome govori da je čak 42% djece mlađe od 5 godina i 40% trudnica anemično. Međutim u populaciji oboljelih od UBC ta prevalencija još je i veća nego li u odnosu na opću populaciju u kojoj se anemija javlja u oko 5,6% (19). Anemija je najčešća sistemska komplikacija i ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva. Prevalencija anemije varira od 4% pa sve do 67% ovisno o kriterijima. Neka istraživanja su čak pokazala da u pedijatrijskoj populaciji koja boluje od upalnih bolesti crijeva, anemično je njih čak 72% (20).

Uzevši u obzir učestalost anemije u sklopu UBC jasan je njezin ogromni utjecaj na kvalitetu života tih pacijenata. Ona utječe na pacijentove fizičke, emocionalne, kognitivne funkcije, na radnu sposobnost ali i na broj hospitalizacija i naravno trošak njihovog liječenja (21). Kada je riječ o anemiji koja se javlja u sklopu upalnih bolesti crijeva najčešća je anemija zbog manjka željeza, zatim anemija kronične bolesti ali u sklopu upalne bolesti crijeva relativno je česta i kombinacija gore navedenih anemija. Naravno da se mogu naći i drugi oblici anemija kao što su anemija zbog manjka vitamina B12, anemija zbog manjka folata, ili pak anemija zbog toksičnih učinaka lijekova (22).

### 3.2. Klinička slika

Tipični simptomi i znaci koji se javljaju u anemičnih pacijenata su umor, glavobolja, vrtoglavica, kratkoća daha, tahikardija, uznemirenost, smanjena koncentracija, bljedilo kože,

hladni ekstremiteti, krhkost noktiju. Klinički se manjak hemoglobina najčešće prezentira dispnejom te tahikardijom koji su odgovor tijela na perifernu hipoksiju. Ukoliko je pad hemoglobina drastičan dolazi do kompenzacijske centralizacije krvotoka pri čemu se preusmjerava krvi iz mezenteričnih arterija što može značajno pogoršati perfuziju crijevne sluznice i dovesti do njezinih dodatnih oštećenja (23). Poremećaj peristaltike, mučnina, anoreksija pa čak i malapsorpcija se mogu razviti kao klinička prezentacija anemije u osoba koje boluju od UBC. Sama anemija značajno utječe na tjelesni metabolizam, iskoristivost energije a time i učinkovitost tjelesne aktivnosti te može značajno doprinijeti gubitku tjelesne težine (24). Anemija utječe i na reproduktivni ciklus muškaraca i žena. Tako je poznato da dovodi do smanjenja libida što može pridonijeti daljnjem smanjenju kvalitete života u oba spola. Uzevši u obzir da željezo nije samo komponenta hemoglobina i mioglobina, veći i citokroma i mnogih drugih enzima, anemija može značajno utjecati, između ostalog, i na kognitivne funkcije pojedinca. To se i vidi jer anemične osobe i imaju vrlo često poteškoće s koncentracijom, pamćenjem, razdražljive su te se korekcijom anemije poprave i njihove kognitivne funkcije (23).

### 3.3. Patogeneza anemije u kroničnim upalnim bolestima crijeva

#### 3.3.1. Anemija zbog manjka željeza

Ovaj oblik anemije je najčešći te se javlja s prevalencijom od 36% do 76% od svih anemija u UBC. Studija koju su proveli Vijverman i suradnici pokazala je da se prevalencija blage do umjerene anemije u razdoblju od 1993. do 2003. smanjila, međutim prevalencija teške anemije ostala je kroz to vrijeme nepromijenjena. (20)

Anemija zbog manjka željeza (sideropenična anemija) može nastati zbog nedovoljnog unosa željeza, njegove poremećene apsorpcije, povećanog gubitka ili povećanih potreba.

Prosječan dnevni unos željeza prehranom je od 5 do 15 mg elementarnog željeza te 1 do 5 mg henskog željeza dnevno, od čega se približno 1 do 2 mg apsorbira u probavnom traktu i to velikom većinom u dvanaesniku. Hensko željezo unosimo uglavnom konzumacijom životinjskih proizvoda poput crvenog mesa, te se takvo željezo lako apsorbira u našim crijevima. S druge strane, ne-hensko željezo dobivamo iz biljnih namirnica te je apsorpcija tog tipa željeza relativno slaba i ovisi o ostaloj prehrani. Oksalati, tanini, polifenoli i drugi spojevi koje se prirodno nalaze u biljkama ometaju apsorpciju ne-henskog željeza (20,25). Prosječni gubitak željeza stolicom kod muškaraca je 1-2 mg dok je kod žena nešto veći zbog gubitaka menstrualnim krvarenjem. Kada se dogodi da unosimo manje nego li gubimo željeza ili je njegova apsorpcija narušena s vremenom se istroše njegove zalihe te se razvije sideropenična anemija.

U sklopu osnovne bolesti kod ovih pacijenata često je smanjen unos željeza, te je to posebno vidljivo u ženskoj populaciji. Često pacijenti koji boluju od UBC izbjegavaju određene namirnice (koje su često bogate vlaknima i željezom) jer im njihova konzumacija dovodi do egzacerbacije simptoma (23). Osim smanjenog unosa, do razvoja sideropenične anemije može doći i zbog povećanih gubitaka željeza, prvenstveno krvarenjima iz probavnog trakta. Iako je apsorpcija željeza u UBC obično uredna, u slučajevima CB gdje je upalom zahvaćen duodenum ili početni dio jejunuma, može biti značajno narušena i sama apsorpcija željeza, što s vremenom dovodi do negativne bilance željeza te razvoja sideropenične anemije (23,26).

### 3.3.2. Anemija kronične bolesti

Anemija kronične bolesti drugi je najčešći oblik anemije koji se javlja u pacijenata koji boluju od UBC. Patogeneza anemije kronične bolesti vrlo je kompleksna te se smatra da nastaje kao posljedica međudjelovanja te aktivnosti raznih citokina i stanica retikuloendotelnog sustava. Citokini svojim djelovanjem induciraju promjene u homeostazi željeza, utječu na



proliferaciju i maturaciju stanica crvene krvne loze, djeluju i na proizvodnju eritropoetina te i na sam životni vijek eritrocita, što sve zajedno pogoduje razvoju anemije (27). Ključni citokini su IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-6. Upravo djelovanjem ovih citokina u kroničnoj upalnoj bolesti, dolazi do odlaganja željeza u stanice retikuloendotelnog sustava, što za posljedicu ima smanjenu količinu dostupnog željeza za eritropoezu (28). Tome u prilog govori da citokini poput interleukina 1 i TNF- $\alpha$  potiču sintezu proteina feritina koji je ključan za skladištenje željeza te potiču ekspresiju transmembranskih transportera koji omogućuju ulazak željeza u stanice retikuloendotelnog sustava (29). Međutim tek otkrićem hepcidina, ustanovljena je prava poveznica između imunološkog odgovora te homeostaze željeza i anemije kronične bolesti. Naime hepcidin je glavni protein koji regulira homeostazu željeza. Njegovo lučenje potiču IL-6 te lipopolisaharidi, dok ga inhibira anti-TNF- $\alpha$  (30). Njegova uloga je spoznata istraživanjima provedenim na miševima. Naime oni koji su imali pojačanu ekspresiju hepcidina, vrlo brzo su razvili težak oblik anemije, dok miševi koji su imali kroničnu upalu ali su proizvodili vrlo malo hepcidina, nisu razvili anemiju. Time je dokazana njegova centralna uloga u homeostazi željeza (27). Osim homeostaze željeza, u kroničnim upalnim bolestima poremećena je i maturacija stanica crvene krvne loze. Dokazano je da proupalni citokini, pogotovo IFN- $\gamma$ , imaju značajan utjecaj na proliferaciju i diferencijaciju prekursora eritrocita. To je vidljivo jer postoji obrnuto proporcionalni odnos između koncentracije interferona gama te koncentracije hemoglobina i broja retikulocita (31). Smatra se da proupalni citokini negativno utječu na eritropoezu djelujući indirektno preko stimulacije ceramida. Naime, ceramid je lipidna molekula koja smanjuje ekspresiju receptora za eritropoetin na prekursorskim stanicama crvene krvne loze te smanjuje aktivnost eritropoetina (27,32). Nadalje smatra se da citokini direktno oštećuju progenitorske stanice zbog otpuštanja slobodnih kisikovih radikala (27).

U anemiji kronične bolesti istraživanjima na pacijentima koji boluju od kronične bubrežne bolesti, ustanovljeno je da odgovor eritropoetina nije primjeren stupnju anemije (32). Smatra

se da citokini koji se oslobađaju u upali potiču oslobađanje slobodnih kisikovih radikala koji osim što direktno oštećuju progenitorske stanice, imaju i inhibitorni učinak na lučenje čimbenika koji stimuliraju eritropoetin te oštećuju same stanice koje ga luče. U konačnici za vrijeme upale citokini koji se oslobađaju, zajedno sa slobodnim radikalima, induciraju između ostaloga i eritrofagocitozu što za posljedicu ima skraćeni poluživot eritrocita (20,27,32). Kombinacijom ovih mehanizama u konačnici dolazi do razvoja anemije kronične bolesti u bolesnika koji boluju od upalnih bolesti crijeva.

### 3.4. Dijagnostika anemije

Rizik od razvoja anemije u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva ovisi o aktivnosti bolesti te o samoj težini kliničke slike (33). Gubitak krvi te posljedična sideropenična anemija, ali i anemija kronične bolesti u razmjeru su s težinom upale gastrointestinalnog trakta. Po preporukama europskog udruženja za CB i UC, smatra se da je potrebno svima koji boluju od blažeg oblika bolesti ili su u remisiji raditi probir na anemiju svakih 6-12 mjeseci. S druge strane, oni koji boluju od težih oblika bolesti, odnosno u aktivnoj su fazi, probir na anemiju treba raditi svaka tri mjeseca. Početni probir radi se na temelju nalaza kompletne krvne slike, serumskog feritina te CRP-a. Uz pomoć ovih osnovnih laboratorijskih parametara moguće je već u vrlo ranoj fazi detektirati anemiju, postojanje upalnog procesa ili pak deficit željeza u organizmu. Pacijentima koji imaju veći rizik za razvoj deficita vitamina B12 ili folne kiseline, poput pacijenata kojima upala zahvaća tanko crijevo ili je ono resecirano (najčešće terminalni ileum) moraju se dodatno provjeriti vrijednosti vitamin B12 i folata iz krvi barem svake godine. Ukoliko su podvrgnuti opsežnoj resekciji tankog crijeva, imaju ekstenzivno zahvaćeno tanko

crijevo upalnim procesom, imaju ileoanalnu anastomozu ili su već razvili neke od znakova deficita vitamina B12 ili folne kiseline kontrole moraju biti i češće (22).

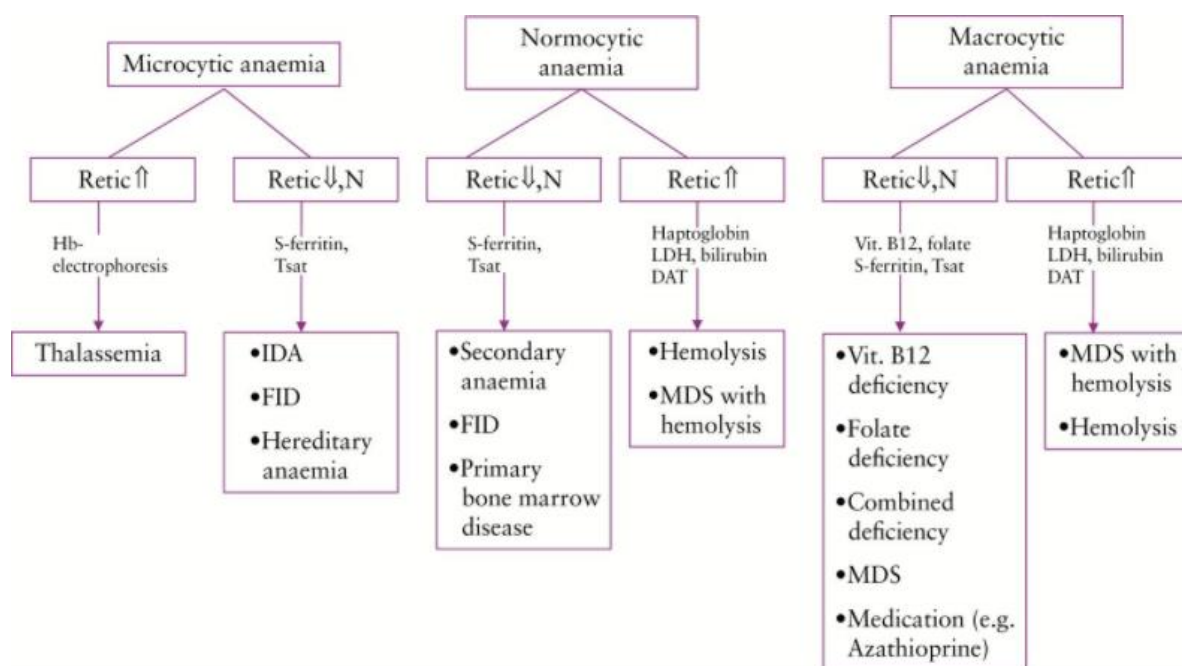
Dijagnostika anemije bazira se na opće poznatom algoritmu. Da anemija postoji, govori nam u prilog razina hemoglobina ispod graničnih vrijednosti koje su prikazane u tablici 1. Naravno da pri tumačenju vrijednosti hemoglobina u obzir treba uzeti i druge čimbenike poput dobi, spola ali i eventualne trudnoće, života na višim nadmorskim visinama, pušenja i drugih čimbenika rizika.

**Tablica 1.** Granične vrijednosti hemoglobina i hematokrita za dijagnozu anemije  
Izvor: (18)

<b>Grupe po dobi i spolu</b>	<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	<b>Hematokrit (%)</b>
Djeca do 5 godina	11.0	33
Djeca od 5 do 11 godina	11.5	34
Djeca od 12 do 13 godina	12.0	36
Žene	12.0	36
Trudnice	11.0	33
Muškarci	13.0	39

Nakon što smo ustanovili da je pacijent anemičan, potrebno je odrediti o kojoj se vrsti anemije radi. Određujemo vrstu anemije prema dolje navedenom algoritmu (Slika 1.). Najprije analiziramo eritrocitni indeks MCV (prosječan volumen eritrocita). Uredan MCV je između 80-96 fL, te ukoliko je pacijent anemičan, a MCV je uredan, tada govorimo o normocitnoj anemiji. Ukoliko je u anemičnog pacijenta MCV povećan riječ je o makrocitnoj, dok kod niskog MCV-a riječ je o mikrocitnoj anemiji. Potrebno je obratiti pozornost i na vrijednosti retikulocita. Naime ukoliko je broj retikulocita veći od 2% tada je najvjerojatnije riječ o anemiji koja je posljedica destrukcije eritrocita jer su nam retikulociti direktan pokazatelj aktivnosti

koštane srži koja pokušava nadoknaditi gubitak. S druge strane ukoliko je postotak retikulocita ispod 2% tada je problem u produkciji. Drugim riječima nema adekvatnog odgovora koštane srži bilo zbog primarne bolesti same koštane srži ili zbog deficita primjerice vitamina B12 ili folata koji su nužni za adekvatnu eritropoezu. Tako u slučaju makrocitne anemije uz nalaz normalnih ili niskih retikulocita, potrebno je usmjeriti daljnju obradu prema određivanju razine vitamina B12, folne kiseline. Diferencijalno dijagnostički moramo razmišljati da takav oblik anemije može nastati i kao nuspojava kronične terapije lijekovima poput tiopurina. Nadalje može se javiti i kao posljedica brojnih stanja od kojih su neki alkoholizam, hipotiroidizam. U slučaju makrocitne anemije s retikulocitozom moramo razmišljati o hemolitičkoj anemiji koju ćemo dokazati ili opovrgnuti nalazima laktat dehidrogenaze (LDH), bilirubina, haptoglobina. Hemolitička anemija osim kao makrocitna, često se prezentira kao normocitna anemija s retikulocitozom stoga u tom slučaju opet tražimo prethodno navedene parametre. U slučaju nalaza mikrocitne anemije s povišenim retikulocitima potrebno ju učiniti elektroforezu hemoglobina kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza talasemije. S druge strane, ukoliko su retikulociti urednih vrijednosti ili manji od 2% tada treba obratiti pažnju na serumsko željezo, feritin te zasićenost transferina kako bi se napravila distinkcija između anemije zbog manjka željeza i anemije zbog funkcionalnog manjka željeza (15,22,34).



**Slika 1:** Podjela anemija prema prosječnom volumenu eritrocita (MCV). Izvor: (22)

Već je prije spomenuto da su u kontekstu kroničnih upalnih bolesti crijeva, daleko najčešće anemija zbog manjka željeza te anemija kronične bolesti stoga ćemo se baviti detaljnije njihovom dijagnostikom. Pri evaluaciji anemije u sklopu kroničnih upalnih bolesti crijeva ključno je pravilno dijagnosticirati je li riječ o anemiji zbog manjka željeza, anemiji kronične bolesti ili se pak ta dva stanja isprepleću, pa govorim o anemiji kronične bolesti s manjkom željeza (35). Ovo je vrlo važno kako bi se pacijentu u konačnici osigurao adekvatan terapijski pristup.

### 3.4.1. Dijagnostika anemije zbog manjka željeza

Anemija zbog manjka željeza je mikrocitna hipokromna anemija. Dakle u laboratorijskim nalazima, obzirom da je riječ o stvarnom manjku željeza, sniženi su MCV, MCH, serumsko željezo, snižena je i saturacija transferina (Fe/TIBC), dok su feritin i hepcidin također sniženi (33). I dalje je najpouzdaniji pokazatelj količine željeza u tijelu feritin. Feritin

je zapravo pohranjeni oblik željeza koji nastane kada se Fe u citoplazmi stanice spoji s proteinom apoferritinom. Ukoliko su njegove vrijednosti  $<30\mu\text{g/L}$  to nam je dijagnostički indikativno da postoji apsolutni manjka željeza. Međutim, na te vrijednosti se ne možemo osloniti ukoliko pacijent ima laboratorijske (broj leukocita, CRP) ili kliničke znakove (proljevanje, temperatura) upale. Razlog tomu je taj da je feritin reaktant akutne faze upale pa može biti normalan ili čak povišen unatoč manjku željeza. U tom slučaju svakako treba provjeriti saturaciju transferina (TfS). Ona je puno pouzdaniji parametar u detekciji sideropenije od serumskog željeza i transferina jer je ona omjer ta dva parametra (Fe/TIBC) (35,36). Stoga u kroničnim upalnim bolestima crijeva, možemo govoriti o sideropeničnoj anemiji ukoliko je feritin  $<30\mu\text{g/L}$  (odnosno manji od  $100\mu\text{g/L}$  u akutnoj fazi bolesti) ili je TfS  $<16\%$ . U slučaju da su dobivene vrijednosti feritina  $100\text{--}300\mu\text{g/L}$  potrebno je vidjeti zasićenost transferina da se potvrdi deficit željeza (37). U novije vrijeme sve se više spominje topljiva forma transferinskog receptora (s-TfR). On cirkulira u plazmi, predstavlja fragment transferinskog receptora te je u dobroj korelaciji s vrijednostima zasićenosti transferina, dok nema značajnu korelaciju s vrijednostima transferina. Njegove vrijednosti porastu u situacijama kada je koštanoj srži potrebno više željeza, a na njegove vrijednosti, za razliku od feritina i TfS-a, ne utječe prisutnost upale u organizmu (38). Dakle, ukoliko postoji povećana potreba za željezom, na stanicama imamo više izraženih transferinskih receptora, a sukladno tome i više njegovih solubilnih jedinica. Stoga definitivni nalaz feritina  $<100\mu\text{g/L}$ , TfS  $<16\%$  te s-TfR  $>2,4\mu\text{g/mL}$  indikativno je za manjak željeza u organizmu (22,35).

### 3.4.2. Dijagnoza anemije kronične bolesti

Anemija kronične bolesti je stanje povezano i uzrokovano kroničnom bolesti (22). Takva anemija najčešće je normocitna, normokromna sa sniženim vrijednostima retikulocita. Mada se može prezentirati i u mikrocitnom obliku. U evaluaciji anemije kronične bolesti

svakako je nužno odrediti vrijednosti serumskog željeza, feritina te zasićenosti transferina kako bi se isključila anemija zbog manjka željeza (27). Vrijednosti serumskog željeza uglavnom su u oba slučaja snižena, međutim u anemiji zbog manjka željeza riječ je o apsolutnom manjku, dok kod anemije kronične bolesti, o funkcionalnom manjku željeza (36). Nadalje, u anemiji kronične bolesti saturacija transferina je odraz sniženih vrijednosti serumskog željeza te se uzima kao granična vrijednost Tfs <20%, dok u anemiji zbog manjka željeza saturacija transferina je još i niža (<16%) jer se serumske koncentracije transferina povećavaju dok su u anemiji kronične bolesti zbog kronične upale, njegove vrijednosti normalne ili niske (33,39). Feritin koji inače korelira s vrijednostima željeza u anemiji kronične bolesti je >100µg/L zbog postojanja upale koja povisuje njegove vrijednosti, ali i zbog činjenice da se veliki dio željeza kod ovog oblika anemije zadržava u stanicama retikuloendotelnog sustava. Vrijednosti serumskog solubilnog transferinskog receptor (sTfR) su u ovom slučaju normalne. Razlog tomu je taj da citokini koji se luče u upali imaju negativan učinak na ekspresiju transferinskih receptora pa unatoč funkcionalnom manjku željeza ne ispoljava se više receptora (40). U posljednje vrijeme uzima se u obzir i omjer sTfR-a i logaritima feritina (sTfR/log feritin) koji ukoliko je manji od 1, govori u prilog anemije kronične bolesti, dok ukoliko su mu vrijednosti veće od 2 to je inidkativno za sideropeničnu anemiju (Slika 2.) (22, 33).

Parameters	IDA	AI	AI + IDA
<i>Red cell indices</i>			
MCV/MCHC	↓	↓ to ↔	↓ to ↔
Reticulocyte count	↓	↓	↓
RDW	↑	↔ to ↑	↔ to ↑
<i>Iron indices</i>			
Ferritin, µg/L	<30	>100	30–100
Transferrin	↑	↓ to ↔	↔ to ↑
TfS	<16%	<20%	<16–20%
sTfR	↑	↔	↔ to ↑
sTfR/log ferritin	>2	<1	1–2
Hepcidin	↓	↑	↓ to ↔
<i>Inflammatory parameters</i>			
CRP	↔	↔ to ↑	↔ to ↑
Interleukin-6	↔	↑	↑
ESR, leukocyte counts, clinical symptoms	↔	↑	↑

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; RDW, red cell distribution width; sTfR, soluble transferrin receptor; TfS, transferrin saturation.

**Slika 2:** Vrijednosti laboratorijskih parametara za diferencijalnu dijagnozu sideropenične anemije (IDA), anemije kroničnih bolesti (AI) te anemije kronične bolesti s manjkom željeza (AI+IDA)  
Izvor: (33)

Postoje slučajevi u kojima se ne može jednoznačno odrediti je li riječ o anemiji zbog manjka željeza ili anemiji kronične bolesti. U tim slučajevima govorimo o anemiji kronične bolesti sa stvarnim deficitom željeza. Zbog kompleksnosti patogeneze i dugotrajnosti upale dolazi do ispreplitanja ova dva entiteta. Tada u krvnoj slici dominiraju mikrocitni eritrociti. Retikulocita ima malo, što govori u prilog neadekvatnom odgovoru koštane srži. Vrijednosti serumskog željeza su niske no vrijednosti feritina budu između 30-100µg/L za razliku od AKB gdje su te vrijednosti više. Saturacija transferina je i ovdje snižena, ali jedna od glavnih razlika prema AKB je u vrijednostima serumskog solubilnog transferinskog receptora koji je u ovom slučaju povišen. Također od velike pomoći može biti i omjer sTfR/log feritin koji je u ovom slučaju veći od 1 (Slika 2.) (22,33).



### 3.4.3. Heparidin

Puno je rasprave o heparidinu kao potencijalnom neinvazivnom markeru anemije u sklopu upalnih stanja u koje naravno ubrajamo i kroničnu upalnu bolest crijeva.

Heparidin je peptidna molekula koju dominantno sintetiziraju hepatociti. Ima iznimno važnu ulogu u regulaciji procesa apsorpcije i mobilizacije željeza. Heparidin je molekula koja inhibira djelovanje feroportina. Feroportin je transmembranski eksporter željeza putem kojeg željezo izlazi iz stanica. Nalazi se na membrani hepatocita, enterocita te makrofaga retikuloendotelnog sustava (41). Dakle blokirajući feroportin, heparidin blokira apsorpciju, izlaz željeza i njegovu dostavu na mjesta gdje je potreban. Na samu proizvodnju heparidina značajnu utječe količina željeza u organizmu, hipoksija ali i postojeći upalni procesi. Naime, heparidin pripada obitelji defenzina - antimikrobnih proteina koji imaju važnu ulogu u borbi protiv mikroorganizama, čime se objašnjava povećanje njegove proizvodnje tijekom infekcije. Međutim utvrđena je jaka poveznica između otpuštanja interleukina 6 i proizvodnje heparidina čime je objašnjena činjenica da vrijednosti heparidina rastu u svim upalnim reakcijama bile one infektivne prirode ili ne. Tako i upalni procesi u sklopu upalnih bolesti crijeva dovode do pojačanog otpuštanja interleukina 6 koji stimulira proizvodnju heparidina. S druge strane stanja poput sniženih vrijednosti željeza (sideropenična anemija) i hipoksija, smanjuju njegovu sintezu. Iz ovog možemo zaključiti da će vrijednosti heparidina u sideropeničnoj anemiji biti niske, dok će u slučaju anemije kronične bolesti te vrijednosti biti visoke (20,41,42).

### 3.5. Terapija anemije

Na početku primjene svake terapije potrebno se zapitati što zapravo njome želimo postići. U ovom slučaju cilj je svakako spriječiti štetne posljedice anemije i poboljšati kvalitetu života pacijenata. Naime kvaliteta života korekcijom anemije značajno se poboljšava, a to dokazale brojne studije (19).

#### 3.5.1. Terapija sideropenične anemije

Adekvatnom terapijom postizemo željene vrijednosti željeza koje su nužne ne samo za adekvatan prijenos kisika već i za brojne druge unutar stanične procese (33,43). Jedini objektivni pokazatelj je vrijednosti hemoglobina, stoga u terapijskom smislu cilj nam je postići vrijednosti hemoglobina od 12 g/dL kod žena odnosno 13,5 g/dL kod muškaraca te obnoviti zalihe željeza u tijelu (22,23,43).

Koliko će terapija trajati vrlo je individualno. Ovisi o težini anemije odnosno početnim vrijednostima hemoglobina. Porast hemoglobina 2g/dL kroz četiri tjedna smatra se adekvatnim terapijskim odgovorom (22).

##### 3.5.1.1. Peroralna terapija željezom

Uobičajeni terapijski pristup kod anemije zbog manjka željeza je peroralna supstitucijska terapija željezom. Međutim u pacijenata koji boluju od kroničnih upalnih bolesti crijeva često je neadekvatna. Razlog tomu je da željezo koje se uzima per os dolazi uglavnom u obliku soli (željezov fumarat, željezov sulfat). Na te spojeve željeza u sluznici crijeva djeluju brojni slobodni radikali kako bi oksidirali željezo. Međutim, ti slobodni radikali djeluju štetno na okolnu sluznicu crijeva što se prezentira abdominalnom nelagodnom i bolovima nakon uzimanja ovakvog oblika terapije. Peroralno željezo također mijenja mikrobiotu crijeva te je na animalnim studijima utvrđena povezanost s većim brojem egzacerbacija osnovne bolesti.

Nadalje sama upala sluznice probavnog trakta značajno smanjuje apsorpciju peroralno primijenjenog željeza. Važan je i hepcidin koji smanjuje njegovu apsorpciju, a činjenica je da i onaj dio koji se apsorbira, većinom završi u stanicama retikuloendotelnog sustava (22,23,33). Što nas navodi do zaključka da peroralnom terapijom željeza pacijent ima vrlo često nelagodu, mučninu i bolove povezane s uzimanjem terapije, a količina željeza koja u konačnici bude dostupna za eritropoezu je vrlo mala. Međutim, peroralna terapija se ipak daje onim pacijentima koji su blago i umjereno anemični. Kriteriji za umjereni oblik anemije jesu vrijednosti hemoglobina 11.0-11.9 g/dL kod žena, odnosno 11.0-12.9 g/dL kod muškaraca (44). Peroralno željezo se daje i ukoliko je pacijent u remisiji te ukoliko nemaju prethodnu evidentiranu intoleranciju na peroralno željezo (22).

Prema smjernicama Hrvatskog društva za hematologiju, preporučena terapijska doza željeza za liječenje sideropenične anemije iznosi 100 – 200 mg/dan, a kod djece 3 – 6 mg/kg oralne suspenzije željeza. Dodatak vitamina C poboljšava apsorpciju (2 × na dan 250 – 500 mg) (36). Međutim zbog činjenice da su nuspojave terapije željezom ovisne o dozi, te da se povećanjem doze ne povećava apsorpcija niti učinak željeza, za pacijente koji boluju od UBC ne preporuča se unositi više od 100 mg elementarnog željeza dnevno (22). Trajanje terapije je vrlo individualno, pri čemu je prosjek tri do šest mjeseci (36).

#### 3.5.1.2. Intravenska terapija željezom

Intravenska supstitucijska terapija željezom smatra se prvom linijom terapije ukoliko je riječ o pacijentu koji je u aktivnoj fazi svoje bolesti, ima poznatu intoleranciju na peroralno željezo i/ili ima vrijednosti hemoglobina ispod 10g/dL (22).

Intravenski primijenjeno željezo puno je učinkovitije, pokazuje brži odgovor te se bolje tolerira u odnosu na peroralnu terapiju željezom. Smatra se da je intravensko željezo sigurno i učinkovito kako za terapiju anemije tako i za održavanje zaliha željeza u pacijenata koji boluju

od kroničnih upalnih bolesti crijeva (35). Neke negativne strane intravenske nadomjesne terapije željezom su sama cijena terapije koja je značajno skuplja u odnosu na peroralnu terapiju. Lijek mora biti administriran od strane medicinskog osoblja, postoji povećan rizik za razvoj anafilaktičkih reakcija pogotovo kod terapije formulama koje sadrže dekstran (21,22). U Hrvatskoj postoji nekoliko dostupnih preparata intravenskog željeza za terapiju anemije. Niskodozni preparat željeza Venofer 20mg/mL otopina za injekciju/infuziju sadrži željezo u obliku kompleksa željezova (III) hidroksida sa saharozom. Uobičajena doza za odrasle je 5-10 mL Venofera (100-200 mg željeza) 1 do 3 puta tjedno. Smije se administrirati isključivo intravenski. Može se dati drip-infuzijom, sporom injekcijom (1 mL nerazrijeđene otopine u minuti) ili izravno u vensku liniju dijalizatora. Od visokodoznih preparata željeza u Hrvatskoj su dostupni Ferinject i Monofer. Ferinject 50 mg/mL otopina za injekciju ili infuziju sadrži željezo u obliku željezove karboksimaltoze. Jedna primjena lijeka Ferinject ne smije premašiti 15 mg željeza po kilogramu tjelesne težine ukoliko je primijenjeno intravenskom injekcijom. Ukoliko je primijenjeno intravenskom infuzijom, maksimalna doza je 20 mg po kg tjelesne težine. Maksimalna preporučena kumulativna doza lijeka Ferinject je 1000 mg željeza tjedno. Monofer 100 mg/mL otopina za injekciju/infuziju sadrži željezo u obliku željezove (III) derizomaltoze. Monofer se može infundirati nerazrijeđen ili razrijeđen u sterilnoj 0.9%-tnoj otopini natrijevog klorida. Primjena može biti u obliku jednokratne infuzije u maksimalnoj dozi od 20 mg/kg tjelesne težine. Drugi oblik primjene Monofera je u vidu intravenske bolus injekcije u maksimalnoj dozi od 500 mg željeza tri puta tjedno uz brzinu primjene od 250 mg željeza u minuti (45). Prije bilo kakve intravenske administracije željeza potrebno je izračunati koliko željeza je potrebno administrirati. To se klasično izračunavalo prema Ganzonijevoj formuli koja glasi:

$$\text{Doza Fe (mg)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times (\text{ciljni Hb} - \text{izmjereni Hb}) \times 0,24 + 500\text{mg}$$

Po njoj je moguće izračunati totalni deficit željeza u miligramima. Međutim ta formula vrlo često nije praktična te često podcijeni potrebu za željezom. Stogu su pojednostavljene tablice, poput dolje navedene, pokazale se vrlo učinkovite te se u kliničkoj praksi upravo one i koriste (21, 22, 33).

**Tablica 2:** Procijenjena količina željeza koju je potrebno nadoknaditi sukladno težini anemije.  
Izvor: (22)

Težina anemije	Hemoglobin (g/dL)	Tjelesna težina	
		<70 kg	≥70 kg
Nema anemije	Normalan	500 mg	1,000 mg
Blaga anemija	10.0-12.0 za žene	1,000 mg	1,500 mg
	10.0-13.0 za muškarce		
Umjerena anemija	7.0-10.0	1,500 mg	2,000 mg
Teška anemija	<7.0	2,000 mg	2,500 mg

Kao posljedica intravenske terapije željezom mogu se javiti brojne nuspojave. Svakako moramo spomenuti mogućnost razvoja akutne teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi se jave unutar nekoliko minuta od primjene lijeka, a klinički se manifestiraju naglom pojavom otežanog disanja i/ili kardiovaskularnim kolapsom. Ukoliko je riječ o blažoj reakciji preosjetljivosti ona se prezentira svrbežom i urtikarijom. Moguć je razvoj i Fishbane reakcije. Ona se prezentira naglom pojavom crvenila u licu, bolovima u prsima i/ili leđima te ponekad dispnejom. Ovi simptomi se ubrzo povlače prekidom primjene lijeka (45). Ne tako česta ali vrlo ozbiljna nuspojava je hipofosfatemija. Hipofosfatemija je nuspojava koja se najčešće događa kod administracije željezove karboksimaltoze (Ferinject). Pretpostavlja se da preparati željeza povećavaju frakciju fosfata koji se izlučuju mokraćom. Može biti asimptomatska ili se

prezentirati umorom, mišićnom slabosti, mučninom, vrtoglavicom pa čak i smrtnim ishodom (46).

Kroz prvih par tjedana nakon intravenske terapije željezom, vrijednosti feritina budu vrlo povišene. Stoga su vrijednosti feritina pouzdane tek 2-3 mjeseca po završetku intravenske terapije. Saturacija transferinom veća od 50% je pokazatelj da je došlo do preopterećenja željezom, stoga je daljnju terapiju potrebno prilagoditi u skladu s time (47). Ovisno o težini anemije te njezinom osnovnom uzrok, korekcija hemoglobina može potrajati i do 3 mjeseca pa čak i dulje sve dok se ne popune zalihe željeza. Ukoliko pacijent na kontroli nakon provedenog liječenja, ima vrijednosti feritina  $<100 \mu\text{g/L}$ , postoji velika vjerojatnost da će biti potrebna ponovna terapija kroz prva 4 mjeseca. Ukoliko su vrijednosti feritina nešto veće ( $100\text{-}400\mu\text{g/L}$ ) očekuje se da će pacijent razviti anemiju unutar sljedeće godine, a pri vrijednostima većima od  $400 \mu\text{g/L}$  nakon 2 godine (48). Stoga bi moglo biti korisno težiti višim vrijednostima feritina pri intravenskoj terapiji željezom, pri čemu se smatra vrijednost feritina od  $800\mu\text{g/L}$  gornjom granicom (22).

Kod pacijenata koji ne reagiraju na IV željezo potrebno je ponovno razmotriti potencijalne uzroke anemije, jer je moguće da se primjerice u pacijenta razvila anemija kronične bolesti što znači da je potrebno prilagoditi terapiju.

U slučajevima kada pacijent ima vrijednosti hemoglobina manje od  $7 \text{ g/dL}$  ili su hemodinamski nestabilni ili imaju komorbiditete poput koronarne bolesti srca, kronične bolesti pluća, indicirana je transfuzija krvi (33, 49). Pri čemu treba imati na umu da transfuzijom rješavamo akutnu situaciju, te da je i dalje potrebno nadomjestiti željezo kako bismo popunili zalihe pacijentu.

### 3.5.2. Terapija anemije kronične bolesti

Sama činjenica da pacijent ima anemiju kronične bolesti, govori u prilog aktivnosti bolesti. Dakle glavni terapijski pristup za anemiju kronične bolesti svakako je liječiti osnovnu

bolest koja ju je uzrokovala, u ovom slučaju upalnu bolest crijeva (20). Dakle prije ikakvog tretiranja same anemije od ključne je važnosti optimizirati terapiju upalne bolesti crijeva jer ukoliko kontroliramo osnovnu bolest, najčešće dolazi i do izlječenja same anemije koja je nastala kao komplikacija osnovne bolesti. Biološka terapija poput anti-TNF lijekova koji se sve češće koriste u terapiji kroničnih upalnih bolest crijeva pokazala se vrlo učinkovitom. U dvije velike randomizirane, placebo kontrolirane studije pokazalo se da primjena infliksimaba značajno povisuje vrijednosti hemoglobina, poboljšava ukupno fizičko stanje te smanjuje umor u bolesnika (22).

Nadalje, lijekovi poput infliksimaba indirektno, blokirajući proizvodnju i negativni učinak citokina, poboljšavaju proizvodnju eritropoetina a time i samu eritropoezu. Taj učinak je direktno vidljiv porastom serumskih vrijednosti eritropoetina te povećanjem saturacije transferina nakon provedene terapije infliksimabom (50). Također biološka terapija dovodi do cijeljenja sluznice te posljedično smanjuje gubitak krvi. Ovaj oblik terapije također smanjuje proizvodnju pro upalnih citokina i na taj načini indirektno koči lučenje hepcidina (20).

Međutim nije uvijek moguće samom optimizacijom terapije ukloniti i anemiju u ovih pacijenata. U tim slučajevima potrebno je dobro razmotriti daljnje terapijske opcije.

Terapija željezom u ovom oblik anemije je poprilično kontroverzna (27). Razlog tomu je da je u ovom obliku anemije najčešće riječ o funkcionalnom, a ne stvarnom manjku željeza. Iako ga ima u organizmu, on zbog djelovanja brojnih citokina, hepcidina i drugih medijatora uključenih u patogenezu upale, nije dostupan za eritropoezu. Smatra se da ukoliko u tijelu ima željeza u suvišku, koriste ga neki mikroorganizmi i tumorske stanice za svoju proliferaciju (32). Također suvišak željeza može biti štetan jer s jedne strane potiče oslobađanje hidroksilnih radikala za koje je poznato da oštećuju stanice te čak može dovest do endotelne disfunkcije. S druge strane djeluje negativno na imunološki sustav. Naime dokazano je da željezo suprimira aktivnost stanično posredovane imunosti tako da blokira interferon gama posredovane puteve (51).

Međutim željezo, i to najčešće u parenteralnom obliku, se preporučuje onima koji imaju anemiju kronične bolesti ali nemaju adekvatan unos željeza prehranom odnosno slabo apsorbiraju željezo zbog upaljene sluznice probavnog trakta (32).

Humani rekombinantni eritropoetin godinama je proučavan kao moguća terapijska opcija u raznim kroničnim bolestima u kojima je došlo do razvoja anemije kronične bolesti, poglavito u sklopu kronične bubrežne bolesti. Ustanovljeno je da pacijenti koji unatoč optimalnoj terapiji osnovne bolesti, nemaju adekvatan odgovor na primjenu intravenskog željeza nakon 4 tjedna te imaju vrijednosti hemoglobina ispod 10g/dL, su potencijalni kandidati za terapiju lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (35). Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu trenutno su odobreni za one pacijente koji su razvili anemiju kronične bolesti u sklopu kronične bubrežne bolesti, maligne bolesti, HIV infekcije te u onih koji su na imunosupresivnoj terapiji (20). Brojne provedene studije su pokazale da uvođenje humanog rekombinantnog eritropoetina u terapiju dovodi do značajnog porasta hemoglobina te da dovodi do velikih poboljšanja u kvaliteti života pacijenata. Tako je i dokazano da humani rekombinantni eritropoetin u dozama koje su veće od fizioloških, uspije prevazići negativni učinak citokina na eritropoezu i dovesti do izlječenja anemije kronične bolesti (52). Relativno je mali broj pacijenata koji trebaju ovaj vid terapije jer velika većina samom optimizacijom osnovne terapije te primjenom parenteralnog željeza dobije odgovarajući terapijski učinak. Postoji način da se na temelju laboratorijskih parametara poput serumske razine eritropoetina, sTfR-a i vrijednosti transferina, predvide pacijenti koji neće reagirati samo na intravensko željezo te se za njih može planirati uvođenje lijekova koji stimuliraju eritropoezu (35). Treba imati na umu da kronična administracije eritropoetina ili njegovih derivata bi mogla dovesti do pogoršanja funkcionalnog manjka željeza, stoga se preporuča da se lijekovi koji stimuliraju eritropoezu daju u kombinaciji s parenteralnim pripravcima željeza (53). Dugotrajna istraživanja primjene lijekova koji stimuliraju eritropoezu kod pacijenata koji boluju od kroničnih upalnih bolesti crijeva još uvijek nisu sprovedena stoga



se kao referenca uzimaju podaci dobiveni istraživanjima primjene tih lijekova u drugim kroničnim bolestima (kronična bubrežna bolest). Da bi se minimizirali nepovoljni učinci ove terapije (venska tromboza, kardiovaskularni incidenti), ovi lijekovi se primjenjuju dok hemoglobin ne dosegne vrijednost od 12 g/dL (22). Uobičajena doza rekombinantnog eritropoetina je 150 do 300 jedinica/kg 3 puta tjedno. Dobrim odgovorom na terapiju se smatra porast hemoglobina  $>0,5$  g/dL nakon dva tjedna (54). U posljednje vrijeme sve se više istražuje nova terapijska opcija za one koji ne odgovaraju na terapiju eritropoetinom i njegovim derivatima. Naglasak u brojnim istraživanjima je na istraživanje potencijalnih lijekova koji blokiraju lučenje hepcidina, onemogućuju interakciju između hepcidina i ferroportina, potiču apsorpciju željeza te povisuju serumske vrijednosti željeza (20).

### 3.6 Prevencija anemije u UBC

Kod oboljelih od UBC, nakon terapije i popunjavanja zaliha željeza dolazi do recidiva anemije kroz 10 mjeseci u čak 50% pacijenata (55). Iz ovog razloga ove pacijente je potrebno pratiti te im učiniti laboratorijske pretrage svaka tri mjeseca u prvoj godini nakon terapije, te kasnije svakih 6-12mjeseci (22,33). Prate se vrijednosti hemoglobina, feritina, zasićenosti transferina te CRP (22). Najbolji pokazatelj hoće li doći do recidiva anemije nakon terapije, jesu zalihe željeza u tijelu odnosno vrijednosti feritina. Primjerice ukoliko je vrijednost serumskog feritina  $>400$   $\mu\text{g/L}$  velika je vjerojatnost da se sideropenična anemija neće razviti sljedećih 1–5 godina. Stoga je predložena ciljna vrijednost feritina  $>400$   $\mu\text{g/L}$  kod intravenske nadoknade željeza (22). Osim klasičnog praćenja u vidu kontrola laboratorijskih nalaza svakih par mjeseci, velike studije (FERGI<sub>main</sub> i PROCEED<sub>extend</sub>) su provele opsežna istraživanja koja su dokazala da se recidivi sideropenične anemiju u pacijenata koji boluju od UBC-a mogu spriječiti ponovnim liječenjem intravenskim željezom (500 mg željezne karboksimaltoze) čim

serumski feritin padne ispod 100 µg/L ili hemoglobin ispod 12 ili 13 g/dL(ovisno o spolu) (22,56). Analiza troškova također favorizira takav proaktivni pristup prevenciji anemije.

Brzi povratak anemije kod oboljelih od UBC treba pobuditi sumnju na potencijalnu supkliničku aktivnost upalne bolesti crijeva, jer postoji jaka povezanost između aktivnosti osnovne bolesti i težine anemije. U konačnici najbolja, ali često i najteža prevencija anemije u sklopu UBC je optimizacija terapije osnovne bolesti (22).

## 4. Rasprava

Anemija je najčešća ekstraintestinalna manifestacija i sistemska komplikacija kroničnih upalnih bolesti crijeva (22). Javlja se u više od trećine pacijenata, a u pedijatrijskoj populaciji u gotovo dvije trećine oboljelih od UBC (3). Unatoč činjenici da je vrlo česta, ona u velikom broju slučajeva ostaje neprepoznata zbog činjenice da se simptomi anemije često pripisuju osnovnoj bolesti. Tako primjerice kronični umor koji se javlja u pacijenata koji boluju od kroničnih upalnih bolesti crijeva, vrlo često je zapravo posljedica anemije, a ne osnovne bolesti. Sam taj kronični umor može onesposobiti pacijente u jednakoj mjeri kao i abdominalni bolovi ili proljev (23). Iz čega proizlazi da anemija osim što je jako česta u ovih pacijenata, značajno utječe na njihovu kvalitetu života (19). Stoga je vrlo važno svim oboljelima od kroničnih upalnih bolesti crijeva raditi screening na anemiju sukladno smjernicama kako bismo mogli pravovremeno otkriti anemiju te tretirati ju, s ciljem osiguranja maksimalne kvalitete života pacijenata (22). Najčešći oblici anemije koji se javljaju u sklopu kroničnih upalnih bolesti crijeva su sideropenična te anemija kronične bolesti, a nerijetko se ova dva stanja isprepliću (20). Dijagnostika anemije u sklopu kroničnih upalnih bolesti crijeva je vrlo zahtjevna zbog kompleksnih upalnih procesa u organizmu koji utječu i na vrijednosti serumskog željeza, feritina i drugih pokazatelja kojima se inače služimo u dijagnostici (33). Stoga liječnici pri dijagnosticiranju anemije moraju imati na umu cjelokupno stanje organizma te uzimati referentne vrijednosti za dijagnozu anemije sukladno smjernicama. Osim pravovremene detekcije i dijagnostike, od iznimne je važnosti na pravi način liječiti različite oblike anemije. Potrebno je pristupiti svakom pacijentu individualno te u dogovoru s njim/njom optimizirati terapiju osnovne bolesti, a onda i terapiju same anemije (43). Nadalje vrlo je važno imati na umu da se anemija u sklopu UBC-a, unatoč adekvatnoj terapiji, vrlo često vraća (22). Iz ovog razloga potrebno je vršiti edukaciju pacijenata ali i medicinskog osoblja na koji način će prevenirati da uopće do anemije dođe odnosno kako će izbjeći njezino ponovno vraćanje.

## 5. Zaključak

Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest glavni su predstavnici skupine kroničnih upalnih bolesti crijeva. Oboje predstavljaju kroničnu idiopatsku upalu gastrointestinalnog trakta, vrlo kompleksne i dalje nedovoljno razjašnjene etiologije s vrlo raznolikom kliničkom slikom. Anemija je najčešća ekstraintestinalna manifestacija i sistemska komplikacija ovih bolesti te ima ogroman utjecaj na kvalitetu života pacijenata. Mogu se javiti svi oblici anemije ali u preko polovice slučajeva riječ je o anemiji zbog manjka željeza. Relativno je česta i anemija kronične bolesti, a nerijetko dolazi do njezinog preklapanja sa sideropeničnom anemijom što predstavlja ozbiljni dijagnostički izazov. Obzirom na učestalost anemije i njezin utjecaj na oboljele, od velike je važnosti raditi probir na anemiju svim oboljelima od UBC sukladno smjernicama, te pravilno dijagnosticirati o kojoj je anemiji riječ jer se daljnji terapijski pristup bitno razlikuje. Pri odabiru terapije potrebno je ne se samo oslanjati na težinu anemije, već sagledati pacijenta u cijelosti te mu osigurati individualni pristup. Osnova svakog terapijskog pristupa u temelju mora imati optimizaciju terapije osnovne bolesti, jer vrlo često se samim time izliječi i sama anemija. Ono što treba svakako imati na umu je da se i nakon optimalne terapije, anemija u gotovo polovice pacijenata vraća i to unutar godine dana. Stoga je važno kontinuirano praćenje svih pacijenata i nakon sprovedene terapije. Dakle, kontinuiranim praćenjem, edukacijom i dobrom suradnjom između liječnika i pacijenta, moguće je na vrlo jednostavan način oboljelima od UBC značajno poboljšati kvalitetu života.

## 6. Sažetak

Kronične upalne bolesti crijeva su skupina kroničnih, recidivirajućih upalnih poremećaja gastrointestinalnog trakta kojima značajno raste incidencija i prevalencija na globalnoj razini. Njihova najčešća sistemska komplikacija te ekstraintestinalna manifestacija je anemija. Anemija se javlja, ovisno o kriterijima, 4% pa sve do 67% oboljelih od UBC-a te utječe na kvalitetu života oboljelih. Može se javiti bilo koji oblik anemije no najčešća je sideropenična anemija. Druga po učestalosti u sklopu UBC-a, je anemija kronične bolesti koja nastaje kao posljedica složene interakcije citokina i stanica retikuloendotelnog sustava koji utječu na homeostazu željeza te na samu eritropoezu. Po preporukama europskog udruženja za CB i UC, probir na anemiju se radi svim oboljelima svakih 6-12 mjeseci, osim ako su u aktivnoj fazi ili boluju od težeg oblika bolesti, tada se probir radi svaka tri mjeseca. Početni probir radi se na temelju nalaza kompletne krvne slike, serumskog feritina te CRP-a. Za razlikovanje AKB od sideropenične anemije same vrijednosti feritina nisu pouzdane, stoga se u obzir uzimaju i vrijednosti zasićenosti transferina, topljive forme transferinskog receptora te vrijednosti hepcidina. Terapijski izbor za blagu i umjerenu sideropeničnu anemiju je peroralna supstitucija željezom. Ukoliko je riječ o pacijentu koji nema adekvatan odgovor ili ne podnosi preoralnu terapiju ili je teško anemičan (<10 g/dL) tada se željezo daje intravenski. Kod anemije kronične bolesti osnova je optimizirati terapiju osnovne bolesti, što vrlo često izliječi i samu anemiju. Ukoliko nakon optimizacije terapije je anemija i dalje prisutna u obzir dolaze lijekovi koji stimuliraju eritropoezu. Zbog činjenice da se velikom broju pacijenata i nakon terapije anemija ubrzo vrati, nužno je kontrolirati ih laboratorijski svaka tri mjeseca u prvoj godini, a kasnije svakih 6-12 mjeseci.

**Ključne riječi:** Kronične upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, Ulcerozni kolitis, anemija, anemija zbog manjka željeza, anemija kronične bolesti, nadomjesna terapija željezom.

## 7. Summary

Chronic inflammatory bowel disease (CBD) is a group of chronic relapsing inflammatory disorders of gastrointestinal tract, with a rising worldwide incidence and prevalence. Their most common systemic complication and extraintestinal manifestation, is anemia. Anemia occurs, regardless of the criteria, in 4% up to 67% of CBD patients, which significantly affects their quality of life. Any form of anemia can occur but sideropenic anemia is the most common. The second most common within CBD patients, is anemia of chronic diseases that occurs as a result of complex interactions of cytokines and cells of the reticuloendothelial system that affect iron homeostasis and erythropoiesis itself. According to the recommendations of the European Association for CB and UC, screening for anemia is done for all patients every 6-12 months, unless they are in the active phase or suffer from a more severe form of the disease, then screening is done every three months. Initial screening is performed based on the findings of complete blood counts, serum ferritin and CRP. Ferritin values alone are not reliable to distinguish ACD from sideropenic anemia, therefore transferrin saturation values, soluble forms of transferrin receptor, and hepcidin values are also considered. The therapeutic choice for mild and moderate sideropenic anemia is oral iron replacement. If a patient does not have an adequate response or does not tolerate preoral therapy or is severely anemic (<10 g / dL) then iron is given intravenously. In chronic anemia, the basis is to optimize the treatment of the underlying disease, which very often cures the anemia itself. If anemia is still present after optimization of therapy, erythropoiesis-stimulating drugs may be considered. Due to the fact that a large number of patients have a recidive of anemia even after anemia therapy, it is necessary to do the screening for anemia every three months in the first year, and later every 6-12 months.

**Key words:** Chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, anemia, iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, iron replacement therapy.

## 8. Literatura

1. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2017; 44(4): 673–692.
2. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004; 53 Suppl 5(suppl\_5):V1-16.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017; 390(10114): 2769–78.
4. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2017; 152(2) :313-321.e2.
5. Medscape.com. [Internet]. Pristupljeno 05.06.2021. Dostupno na: <https://www.medscape.com/answers/172940-14890/is-crohn-disease-more-common-in-males-or-females>
6. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014; 20(1): 91–9.
7. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004; 126(6): 1504–17.

8. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007; 13(46): 6134–9.
9. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(6): 1451–9.
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005; 308(5728): 1635–8.
11. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol.* 2005; 174(8): 4453–60.
12. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology.* 1993; 78(1): 127–31.
13. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 550–64.
14. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 2004; 113(10): 1490–7.



15. B. Vrhovac i sur.: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003.
16. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(4): 1116–22.
17. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Upalne bolesti crijeva [Internet]. Placebo.hr. Pristupljeno 10.06.2021. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-probave/upalne-bolesti-crijeva>
18. Anaemia [Internet]. Who.int. Pristupljeno 10.06.2021. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/anaemia>
19. Coe CL, Meyers MH, Beaulieu DB. Gastroenterologist-Lead Management of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Is Effective, Safe, and May Increase Quality of Life. *Crohns Colitis* [Internet]. 1093;360. 2020;2(3):otaa051. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1093/crocol/2\(3\)/otaa051](http://dx.doi.org/10.1093/crocol/2(3)/otaa051).
20. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(5): 1198–208.
21. Nielsen O, Soendergaard C, Vikner M, Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2018; 10(1): 82.

22. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(3): 211–22.
23. Gasche C. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53(8): 1190–7.
24. Daneryd P, Svanberg E, Körner U, Lindholm E, Sandström R, Brevinge H, et al. Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study. *Cancer Res*. 1998; 58(23): 5374–9.
25. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr*. 1978; 31(1): 134–41.
26. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978; 13(6): 649–56.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 1011–23.
28. Županić-Krmek, Sučić M, Bekić D. Anemia of chronic disease: illness or adaptive mechanism. *Acta Clin Croat*. 2014; 53(3): 348–54.
29. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002; 99(10): 3505–16.

30. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113(9): 1271–6.
31. Denz H, Huber P, Landmann R, Orth B, Wachter H, Fuchs D. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. *Eur J Haematol*. 1992; 48(5): 244–8.
32. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: An in-depth review. *Med Princ Pract*. 2017; 26(1): 1–9.
33. Jimenez KM, Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Acta Haematol*. 2019; 142(1): 30–6.
34. BMJ Best Practice [Internet]. Pristupljeno 10.6.2021. Dostupno na: <http://34https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/93/diagnosis-approach>
35. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases#. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007; 13(12): 1545–1553.
36. Croatian Hematology Society and CROHEM guidelines for the treatment of iron deficiency anemia. *Lijec Vjesn*. 2019; 141(1–2): 1–13.

37. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis* [Internet]. 1155;2018(9394060). Available from: [http://dx.doi.org/10.1155;2018\(9394060\)](http://dx.doi.org/10.1155;2018(9394060)).
38. Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KML. A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002; 92(1): 32–5.
39. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013; 161(5).
40. Weiss G. Iron and immunity: a doubleedged sword. *Eur J Clin Invest*. 2002; 1: 70–8
41. Artuković Nadinić I, Mrljak V, Lipar M, Pavlak M, Bedrica L, Barić Rafaj R. The peptide hormone hepcidin: The main regulator of iron metabolism. *Vet stanica*. 2020; 51(2): 187–98.
42. Stojkovic Lalosevic M, Toncev L, Stankovic S, Dragasevic S, Stojkovic S, Jovicic I, et al. Hepcidin is a reliable marker of iron deficiency anemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Dis Markers*. 2020; 2020: 1–5.
43. C GA, C PC, S MP, Jm B, E IF, I SR. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on healthrelated quality of life. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(1): 22–9.

44. Who.int. [Internet].Pristupljeno 14.06.2021. Dostupno na:  
<https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>  
<https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
45. HALMED Baza lijekova. Preuzeto s Halmed.hr [Internet]. Pristupljeno 22.6.2021.Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
46. Glaspy, J. A., Lim-Watson, M. Z., & Libre, M. A. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*, 2020; 16: 245–259.
47. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11): 599–610.
48. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(6): 1460–7.
49. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012; 157(1): 49–58.
50. Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, Van Hauwaert V, Henckaerts L, Schnitzler F, et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis*. 2007; 1(2): 97–105.

51. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 152.
52. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin [see comments]. *Blood.* 1991; 78(10): 2564–7.
53. Katsanos KH, Tatsioni A, Natsi D, Sigounas D, Christodoulou DK, Tsianos EV. Recombinant human erythropoietin in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a 15-year single center experience. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(1): 56–61.
54. Anemia of Chronic Disease [Internet]. Pristupljeno 14.6.2021. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-deficient-erythropoiesis/anemia-of-chronic-disease>
55. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(3): 269–77.
56. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018; 16(1): 112–28.

## 9. Životopis

Renata Krulčić rođena je 22.07.1996. godine u Rijeci. Svoje obrazovanje započinje u Osnovnoj školi „Vladimira Nazora“ u Pazinu, te nastavlja srednjoškolsko obrazovanje upisujući opći smjer u Gimnaziji i strukovnoj školi „Jurja Dobrile“ u istom gradu. Tokom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjeluje u natjecanjima iz biologije, geografije te kemije. Najveće postignuće imala je osvojivši prvo mjesto na državnom natjecanju iz biologije u kategoriji istraživačkih radova 2011. godine. Akademske godine 2015./2016. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu. Aktivno se bavila odbojkom, plivanjem te jahanjem.