Poremećaji crvene krvne loze: a) policitemija, podela i patogeneza b) anemije: kompenzacijski mehanizmi; podela anemija; patogeneza i mogućnosti dijagnoze uz karakteristične nalaze

Prof. dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

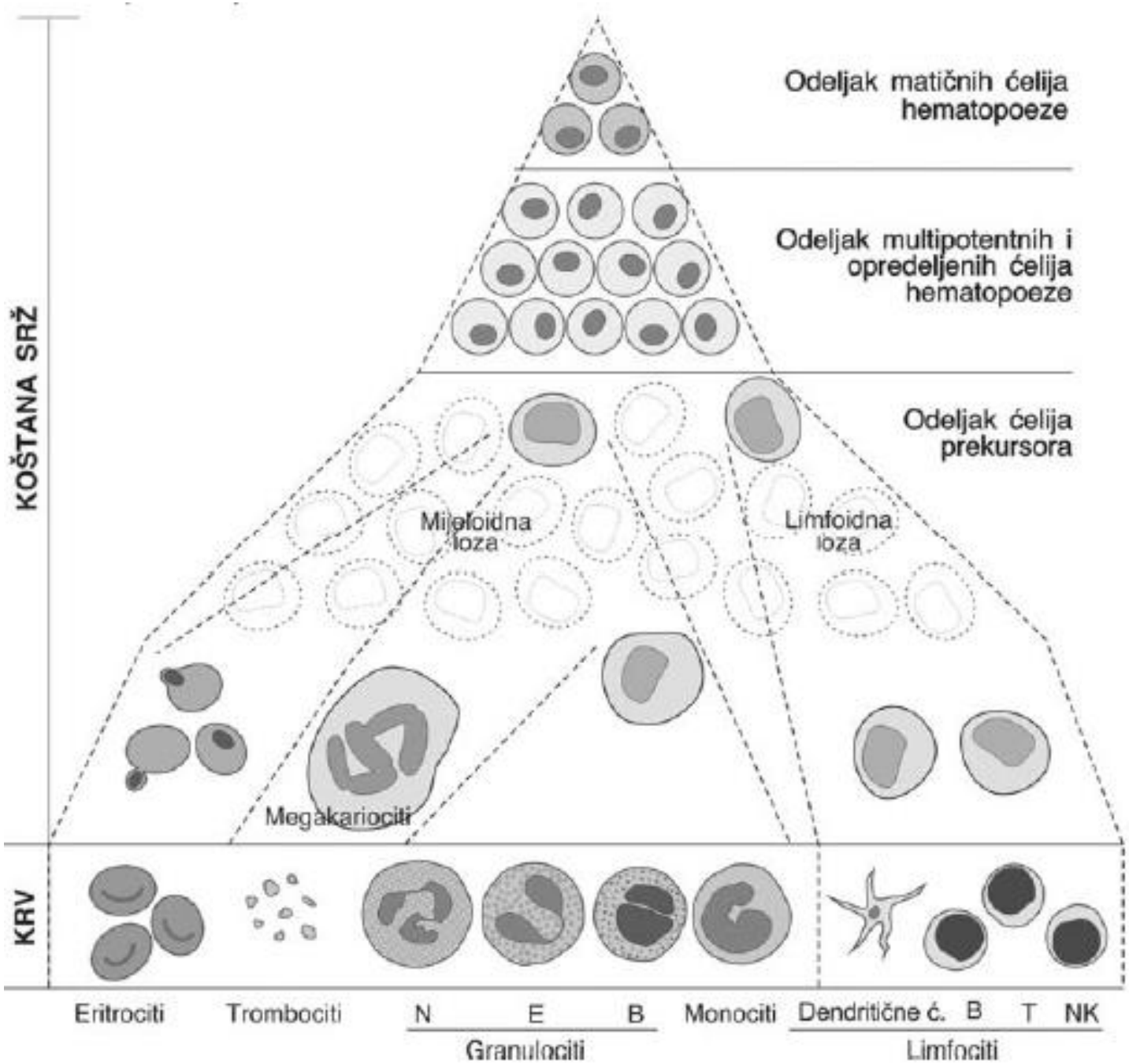
HEMATOPOEZA

Eritron

- Anatomsko - funkcionalna jedinica eritropoeze naziva se **eritron**
- Eritron obuhvata celokupnu ćelijsku populaciju od **progenitora opredeljenih za eritrocitnu lozu**, pa do **zrelih cirkulišućih eritrocita**

Postoje četiri funkcionalno različite populacije ćelija hematopoetskog sistema:

- primitivne multipotentne MĆH
- ćelije progenitori, multipotentni i opredeljeni
- ćelije prekursori
- zrele ćelije krvi


KOŠTANA SRŽ
Odeljak matičnih ćelija hematopoeze
Odeljak multipotentnih i opredeljenih ćelija hematopoeze
Odeljak ćelija prekursora
Mijeloidna loza
Limfoidna loza
Megakariociti
KRV
Eritrociti
Trombociti
N
E
B
Monociti
Dendritične ć.
B
T
NK
Granulociti
Limfociti

Primitivne multipotentne MĆH

- One nisu još uvek potpuno izučene, iako je njihovo prisustvo dokazano još šezdesetih godina dvadesetog veka
- Primitivne multipotentne MĆH imaju nekoliko osnovnih, dobro izučenih osobina, to su:
- a) samoobnova,
- b) proliferativni potencijal i
- c) diferencijacija

Osobine pluripotentnih MĆH

- **Samoobnova** je sposobnost matične ćelije da se **deli bez diferentovanja**, da tako stvara identične ćelije ćerke i da na taj način **održava sopstvenu populaciju**.
- **Veliki proliferativni potencijal i sposobnost diferencijacije** omogućavaju da jedna nediferentovana matična ćelija tokom proliferacije daje više generacija ćelija svih stadijuma zrelosti, dok se sve ne diferentuju do ogromnog broja zrelih ćelija

Progenitorske ćelije

- **Progenitorske ćelije** u procesu diferentovanja sve više **gube** svoj **visoki proliferativni potencijal i multipotentnost**.
- Broj ovakvih ćelija se neprekidno povećava, a uporedo sa njihovom proliferacijom, one se sve više diferentuju

Progenitori gube svojstva MĆ

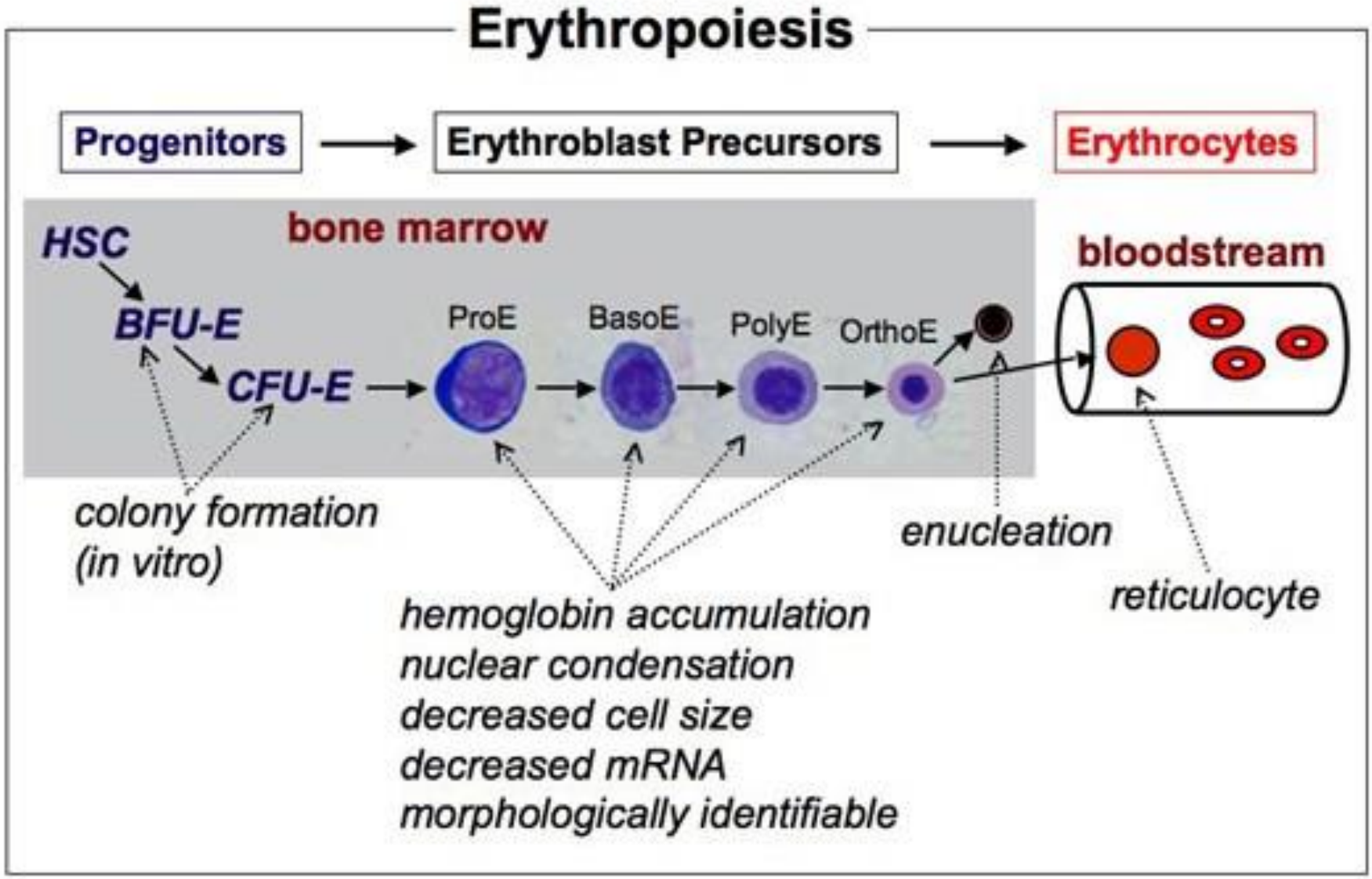
- Progenitorske ćelije praktično **gube sposobnost za samoobnovu**
- Njihov **proliferativni potencijal opada**, a **kapacitet za diferentovanje se ograničava na dve ili na samo jednu lozu**
- Ukupna populacija MĆH i progenitora čini **manje od 5% svih ćelija koštane srži**

Prekursorski odeljak

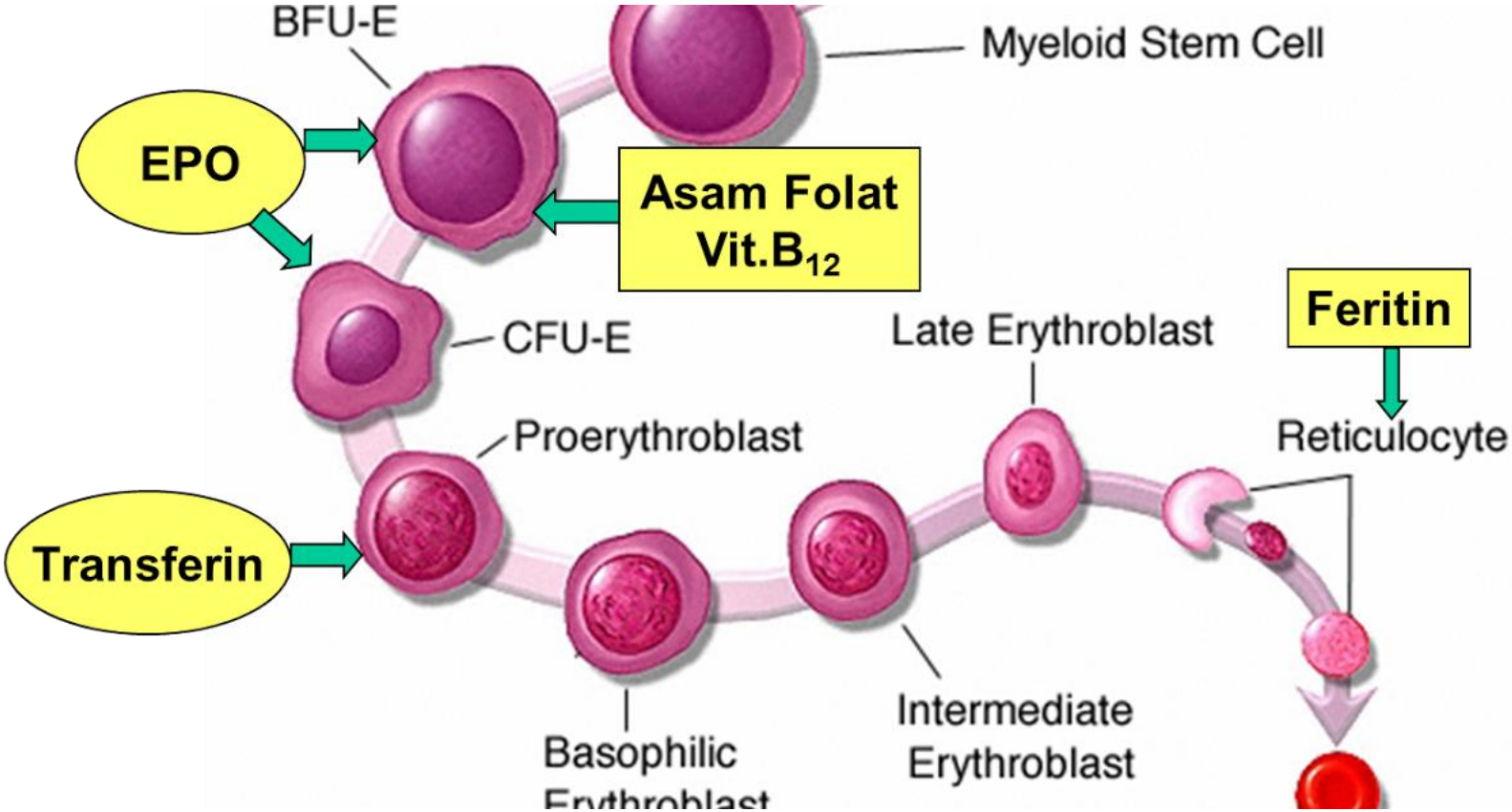
- Sledeća faza hematopoeze je stvaranje **ćelija prekursora**
- Iako još ne predstavljaju zrele ćelije krvi, one su morfološki karakteristične za pojedine ćelijske loze, pa ih **možemo međusobno razlikovati**
- One čine **više od 95% populacije hematopoetskih ćelija koštane srži**

Brzina hematopoeze

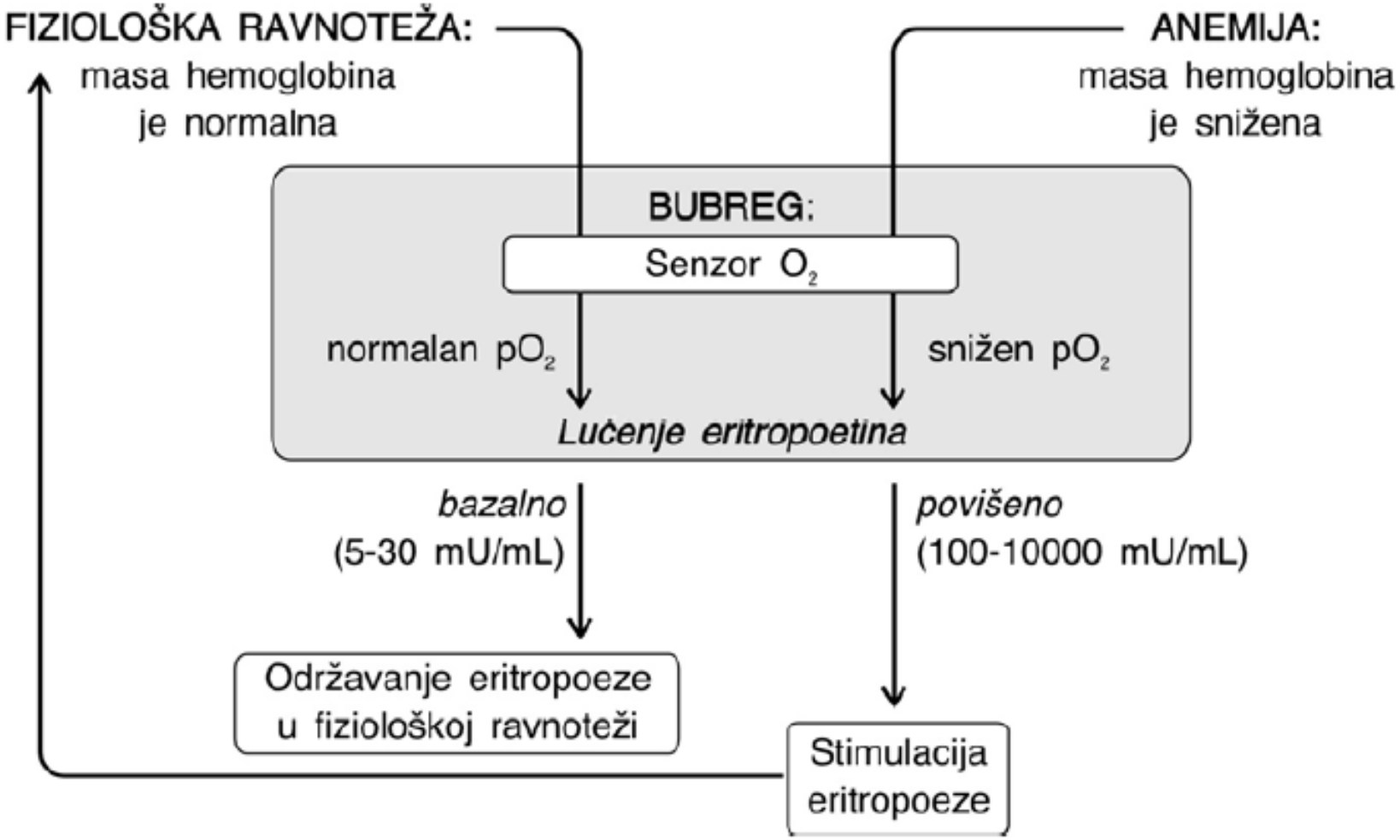
- Regulacija brzine nastanka pojedinih zrelih ćelija krvi može se odvijati u svim etapama procesa hematopoeze
- Akutna potreba za određenom zrelom ćelijskom populacijom može da dovede do:
  - Bržeg prelaska MĆH i progenitora iz G0 u G1 fazu ćelijskog ciklusa,
  - Ubrzanog prolaska ćelija progenitora i prekursora kroz ćelijski ciklus,
  - Smanjenja broja ćelija koje se gube apoptozom i skraćenja vremena nastanka zrelih ćelija krvi


Erythropoiesis
Progenitors
Erythroblast Precursors
Erythrocytes
bone marrow
HSC
BFU-E
CFU-E
ProE
BasoE
PolyE
OrthoE
bloodstream
colony formation
(in vitro)
hemoglobin accumulation
nuclear condensation
decreased cell size
decreased mRNA
morphologically identifiable
enucleation
reticulocyte

Faktori koji utiču na eritropezu:



Epo


FIZIOLOŠKA RAVNOTEŽA:
masa hemoglobina
je normalna
ANEMIJA:
masa hemoglobina
je snižena
BUBREG:
Senzor O_2
normalan pO_2
snižen pO_2
Lučenje eritropoetina
bazalno
(5-30 mU/mL)
povišeno
(100-10000 mU/mL)
Održavanje eritropoeze
u fiziološkoj ravnoteži
Stimulacija
eritropoeze

Epo

- Smatra se da je njegov najvažniji efekat **sprečavanje apoptoze na nivou CFU-E i proeritroblasta**, što doprinosi preživljavanju ovih ćelija, omogućavajući tako ekspanziju eritropoeze
- Epo **stimuliše proliferaciju, diferentovanje i sazrevanje eritrocitnih progenitora i prekursora**
- Ukoliko ćelije koje stvaraju Epo nisu oštećene, svako **smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika** u krvi, detektovano bubrežnim senzorom, biće praćeno **povećanjem sinteze Epo**

Efikasnost eritropoeze:

- U stanju fiziološke ravnoteže efikasnost eritropoeze je oko 85-90%,
- To znači da oko **10-15% ćelija ne dostiže zrelost zbog neke greške u stvaranju i one umiru** (apoptozom)
- Ova **frakcija „neefikasne“ eritropoeze** se **povećava najčešće u anemijama**, i dovodi do **medularne eritroidne hiperplazije**

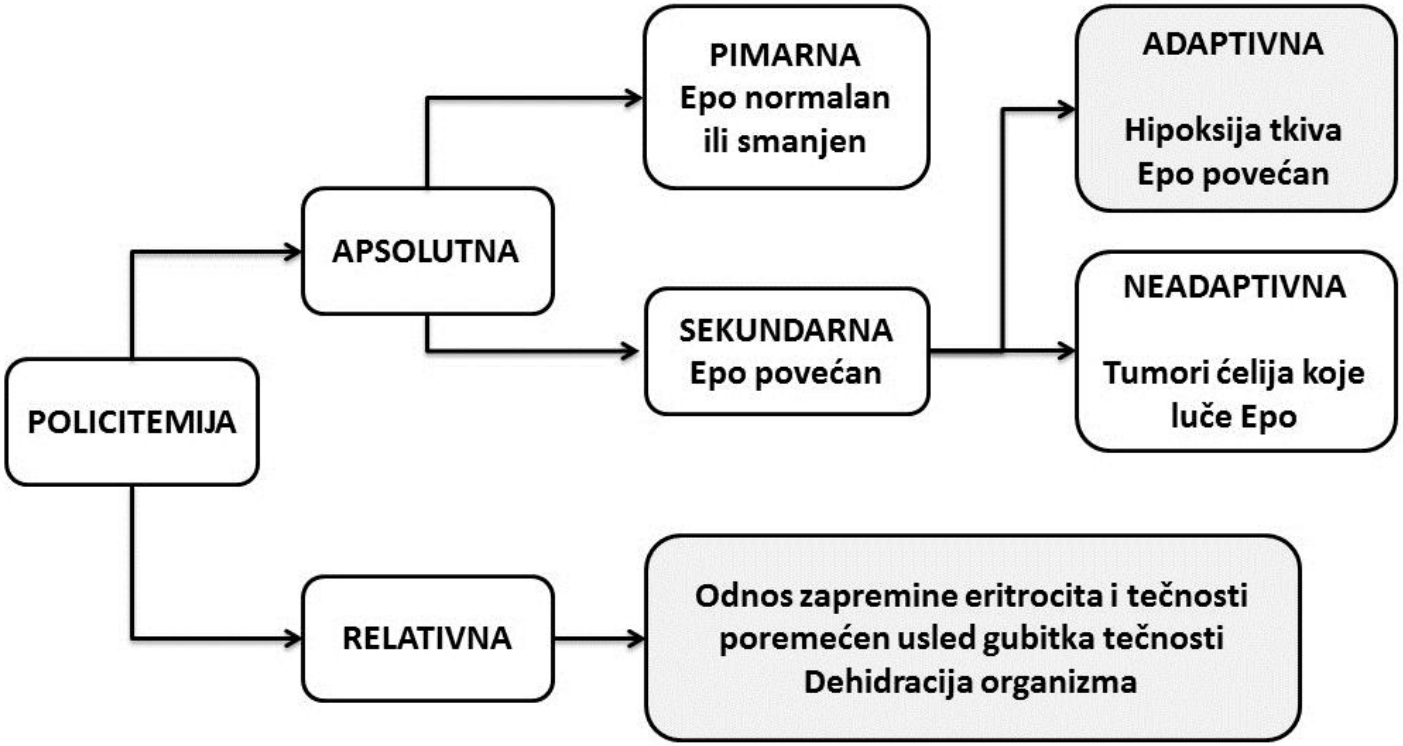
Poremećaji eritrocita

- Poremećaji eritrocita mogu se svrstati u dve dijametralno suprotne grupe:
- a) **policitemije** (eritrocitoze)
- b) **anemije**
- Eritrocitoze odlikuje povećanje hematokrita iznad fiziološke vrednosti
- Anemije karakteriše smanjenje koncentracije hemoglobina u krvi i/ili broja eritrocita

POLICITEMIJA

Policitemija:

- Definicija – povećanje broja eritrocita
- Klasifikacija + etiologija:



Patogeneza:

- Adaptivna sekundarna apsolutna policitemija
- Nastaje kao pokušaj **kompenzacije hipoksemije** u fiziološkim ili patološkim stanjima:
  - Fiziološki – boravak na većim nadmorskim visinama
  - Patološki – hipoventilacija pluća, otežana razmena gasova
- Povišeno lučenje Epo, stimulacija eritropoeze

„Brisket disease“

- To je pojava **srčane insuficijencije** – **slabosti desnog srca** – kod goveda koja se drže na većim nadmorskim visinama (iznad 1000m)
- Dolazi do **zadebljanja zidova plućnih arterija** što dovodi do **povećanog sistolnog opterećenja desne komore i plućne hipertenzije**
- Posledica slabosti desnog srca je pojava staze krvi u velikom krvotoku – velike vene u blizini srca, jetra i sl. – sa **pojavom edema na „đerdanu“**

Brisket disease – otok đerdana!

ANEMIJA

Anemija

- **Definicija**: smanjenje koncentracije cirkulišućeg hemoglobina u jedinici zapremine krvi
- Broj eritrocita je po pravilu takođe snižen, ali broj eritrocita nije uvek pouzdan pokazatelj anemije

Klasifikacija anemija:

- Moguće je koristiti različite kriterijume za klasifikaciju
- Prema **obimu deficita Hb** anemije se dele na:
  - Blage – do 100 g/L
  - Umerene – 80-100 g/L
  - Teške - manje od 80 g/L
  - Veoma teške – manje od 60 g/L

Podela anemija prema hematokritskoj vrednosti:

Tabela 3-5. *Klasifikacija težine anemije na osnovu Ht (%) vrednosti (Feldman i sar, 2000).*

	Pas	Konj	Mačka/preživar
Blaga	30 - 37	30 - 33	20 - 26
Umerena	20 - 29	20 - 29	14 - 19
Teška	13 - 19	13 - 19	10 -13
Veoma teška	<13	<13	<10

Prema mogućnosti regeneracije:

- **Regenerativne** anemije (postoji Epo i dobar odgovor kostne srži)
- **Neregenerativne** anemije (izostaje normalan tok prave kompenzacije anemije, nema ubrzane eritropoeze)
  - Anemije usled smanjenog stvaranja eritrocita
  - Anemije usled smanjene sinteze Hb

Klasifikacija anemija na osnovu količine Hb u eritrocitima i veličini eritrocita:

Količina Hb

- Normohromne
- Hipohromne

Veličina E

- Normocitne
- Mikrocitne
- Makrocitne

Klasifikacija anemija na osnovu etiopatogeneze:

1. **Smanjeno stvaranje eritrocita**
2. **Smanjena sinteza Hb**
3. **Hemolitične anemije**
4. **Anemije van klasifikacije (posthemoragične)**

1. Anemije zbog smanjenog stvaranja eritrocita:

A. Aplastične anemije
B. Anemije koje prate bubrežnu insuficijenciju
C. Anemije usled nedostatka vitamina B_{12} i folne kiseline
D. Anemije zbog trovanja olovom

2. Anemije usled smanjene sinteze Hb

A. Anemije usled nedostatka gvožđa
B. Anemije koje prate hronične bolesti

3. Hemolitične anemije

A. **Eritrocitne:**
   1. Anemije usled morfoloških i metaboličkih promena u eritrocitima
   2. Eritropoetske porfirije:
   3. Kongenitalne eritropoetske porfirije
   4. Eritropoetske protoporfirije

B. **Ekstraeritrocitne:**
   1. Anemije imunskog karaktera
   2. Anemije mehaničkog karaktera
   3. Anemije infektivnog karaktera
   4. Anemije toksičnog karaktera

4. Anemije van klasifikacije:

A. Akutne **hemoragične** anemije
B. Hronične **hemoragične** anemije

Znaci anemije:

- Klinički znaci koji se javljaju kod anemija zavise od težine i uzroka njihovog nastanka
- Početak može biti nagao ili postepen, praćen je:
  - Bledilom vidljivih sluznica
  - Tahipnejom (ubrzano disanje) ili dispnejom (otežano disanje)
  - Tahikardijom (ubrzan rad srca)
  - Adinamijom (snižena radna sposobnost)
- Znaci anemije su jednim delom posledica delovanja kompenzacionih mehanizama

Kompenzacioni mehanizmi:

- Anemija izaziva **relativnu tkivnu hipoksiju**, što je signal za **aktiviranje fizioloških kompenzacionih mehanizama**
- Njihov cilj je da potpuno uklone ili ublaže tkivnu hipoksiju
- Mehanizmi kompenzacije se dele na:
  - Akutne
  - Hronične

Akutni mehanizmi za kompenzaciju anemije:

- Oni se aktiviraju prvi i njihova aktivnost je privremena
- U njih spadaju:
  - Preraspodela krvi u organizmu
  - Manja viskoznost krvi dovodi do većeg priliva ka srcu i tahikardije
  - Tahipneja (zbog pada PO_2 u arterijskoj krvi)
  - Povećano stvaranje 2,3-BFG u eritrocitima (manji afinitet Hb prema O_2)
  - Aktiviranje RAA sistema (hemoragična anemija)

Hronični kompenzatorni mehanizam:

- Svi akutni mehanizmi kompenzacije najčešće samo prolazno popravljaju stanje (relativno povećanje dotoka O_2 do tkiva)
- **Jedini pravi mehanizam kompenzacije anemije** je **povećano lučenje Epo**
- To treba da dovede do **ubrzane eritropoeze** i brze obnove izgubljenih eritrocita (Hb)

Kada akutni mehanizmi postaju hronični?

- Kada postoji poremećaj u sistemu eritropoeze koji dovode do izostanka normalne reakcije na povišen nivo Epo – akutni mehanizmi postaju hronični
- Tada hronični mehanizmi kompenzacije mogu dovesti do ozbiljnih štetnih posledica po organizam kao što su:
  - Plućna hipertenzija
  - Srčana slabost

1. Anemije zbog smanjenog stvaranja eritrocita:

A. Aplastične anemije
B. Anemije koje prate bubrežnu insuficijenciju
C. Anemije usled nedostatka vitamina B_{12} i folne kiseline
D. Anemije zbog trovanja olovom

1. A. Aplastične anemije

- Aplastične anemije i anemije koje su posledica bubrežne insuficijencije karakterišu se:
  - Sniženjem hematokritske vrednosti
  - Smanjenjem broja eritrocita
  - Sniženjem koncentracije hemoglobina
  - Redukcijom ili potpunim odsustvom retikulocita
  - Odsustvom eritroblasta u koštanoj srži
  - Hipersideremijom, koja se javlja zbog neiskorišćavanja gvožđa za sintezu hemoglobina

Aplastične anemije mogu biti izazvane:

- Infektivnim agensima (najčešće virusi)
- Dejstvo toksičnih materija i lekova (insekticidi, benzen, streptomicin, hloropromazin, estrogen, fenilbutazon, hloramfenikol itd.)
- Ozračivanjem organizma X-zracima, sa mogućim letalnim ishodom
- Nepoznate etiologije (idiopatske)

Bitan faktor u patogenezi:

- U patogenezi aplastičnih anemija najznačajniju ulogu ima **smanjenje broja funkcionalnih matičnih ćelija ili opredeljenih progenitora sve tri krvne loze**, bez obzira na etiološki faktor

Virusi i imunska supresija!

- **Virus mačije leukoze** (FeLV) i **virus mačije imunodeficijencije** (FIV) izazivaju aplastičnu anemiju, praćenu pancitopenijom
- Najverovatnije nastaje usled imunske supresije hematopoeze:
  - Izostaje rast i diferentovanje ćelija (pancitopenija)
  - Deluju medijatori hronične inflamacije (supresivno na hematopoezu)
  - Imunski posredovana hemolitična anemija

Lekovi i aplastična anemija

- Davanje **hloramfenikola** mačkama i psima u dužem vremenskom intervalu dovodi do reverzibilne hipoplazije koštane srži sa pojavom
  - **Neregenerativne anemije**, koja je uglavnom posledica smanjene aktivnosti *ferohelataze*, enzima koji ugrađuje gvožđe u protoporfirinski prsten

Estrogeni i aplastična anemija:

- Estrogen deluje na sve mijeloidne progenitore, tako da se pored anemija javljaju:
  - Trombocitopenija i
  - Leukopenija,
- Ova pancitopenija može dovesti do ugrožavanja života jedinke

Radijacija - Zračenje

- Može da nastane tokom terapije ili slučajno (akcidentalno)
- Dovodi do uništavanja matičnih ćelija hematopoeze koje se nalaze u fazi proliferacije
- To izaziva hipoplaziju ili aplaziju koštane srži

1.B. Anemija usled **insuficijencije bubrega** i 4 etiološka faktora:

1. Nedovoljno stvaranje eritropoetina,
2. Skraćenje životnog veka eritrocita,
3. Hronični gubitak krvi preko digestivnog trakta, kod uremične trombocitopatije i
4. Direktna inhibicija eritropoetske aktivnosti raznim inhibitorima, čija koncentracija raste u uremičnom sindromu (serumski lipoproteini, ribonukleaza, paratireoidni hormon, spermin)

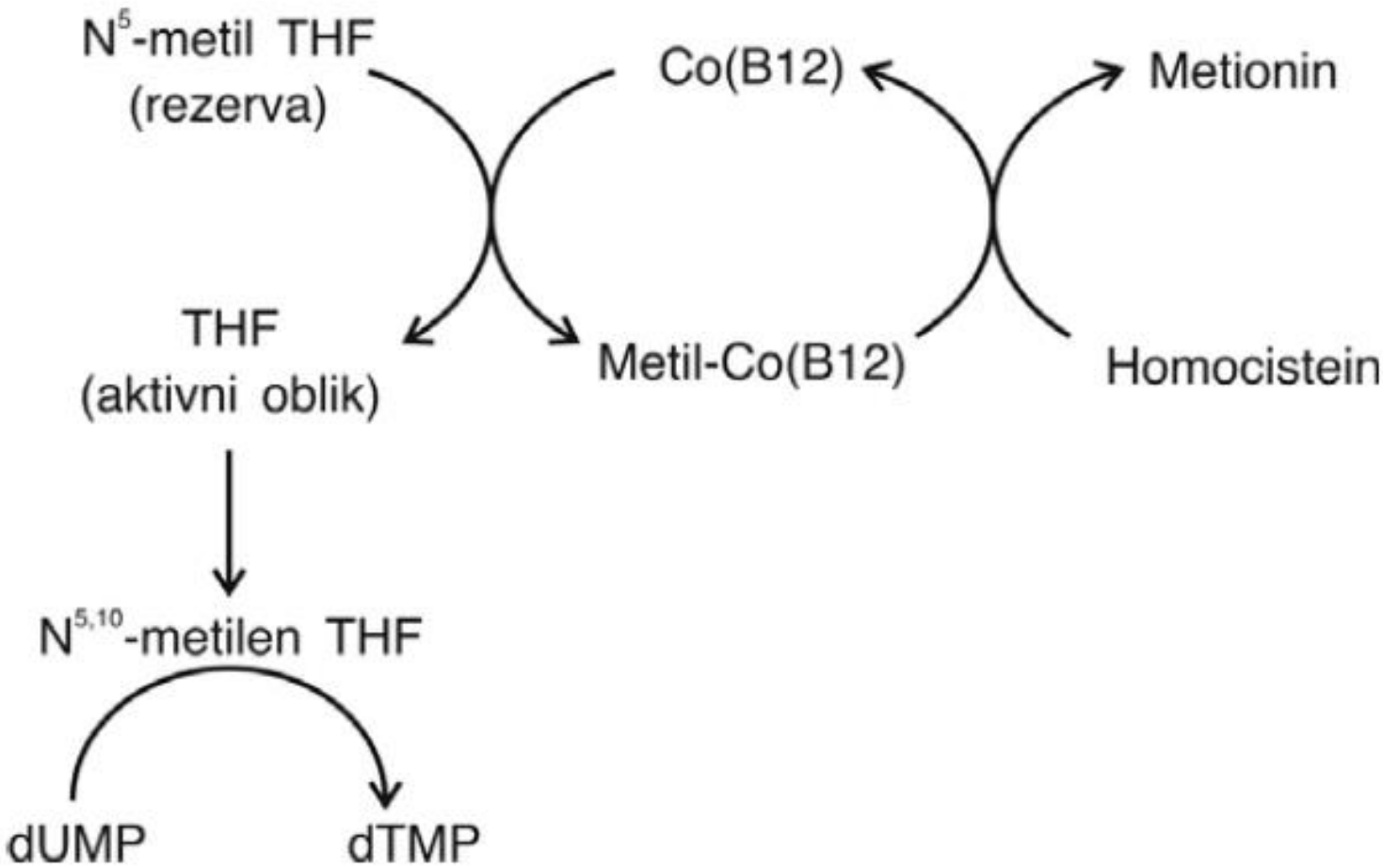
Epo je glavni krivac!

- Da je nedostatak eritropoetina glavni činilac koji dovodi do ove vrste anemije, dokazuje činjenica da
  - tretman obolelih životinja rekombinantnim (sintetisanim) eritropoetinom u najvećem broju slučajeva dovodi do skoro kompletne korekcije anemije
- Ova anemija je normocitna i normohromna,
- Razmaz periferne krvi često pokazuje mnoge promene u izgledu eritrocita (ehinociti, akantociti, šistociti)

1.C. Anemije usled deficita vitamina B12 i folne kiseline

- Anemije koje se javljaju usled deficita:
  - Kobalta (Co) i
  - Folne kiseline i
  - Anemije koje su posledica trovanja olovom (Pb)
- Karakterišu se pre svega smanjenim stvaranjem eritrocita
- Broj retikulocita je veoma nizak
- Biopsija koštane srži pokazuje veoma izraženu ***eritroblastnu hiperplaziju***

Uloga Co i Vit.B12 u eritropoezi



Goveda i ovce – hronični deficit!

- Nedostatak vitamina B12 je retka pojava kod domaćih životinja i rezultat je deficita kobalta u hrani
- Javlja se kod goveda i ovaca, i to u područjima u kojima u tlu nema dovoljno kobalta
- Hroničnog je toka i karakteriše je gubitak apetita, progresivno slabljenje životinje, poremećaj rasta i prestanak uzimanja vode (??)
- Kod mladih goveda javlja se i demijelinizacija perifernih nerava

Ima i kod pasa!

- Nedostatak vitamina B12 registrovan je kod velikih šnaucera, kao nasledno, autozomno recesivno oboljenje
- Oboljenje nastaje usled **nedostatka specifičnih receptora** za kompleks kobalamin - UF (unutrašnji faktor) na epitelnim ćelijama sluznice ileuma
- Ovo je primer animalnog modela anemije usled deficita receptora

Opasno riblje meso!

- Normohromna, makrocitna anemije, izazvana deficitom vitamina B12 javlja se kod pasa koji se hrane sirovim ili termički nedovoljno obrađenim ribljim mesom
- U njemu se nalazi riblji parazit ***Diphyllobotrium latum***
- U ovim slučajevima B12 avitaminoza se javlja usled toga što **parazit potroši vitamin** za svoje metaboličke potrebe

Nervni simptomi:

- Nedostatak B12 (koenzima metiltransferaze, uz akumulaciju homocisteina u cirkulaciji), dovodi do **smanjene sinteze fosfolipida**, posebno fosfatidilholina
- Budući da fosfatidilholin ulazi u sastav svih membrana, pa i membrana neurona, deficit izaziva poremećaj metilacije osnovnih proteina mijelina i povezan je sa **mijelinskim defektima i izmenjenim nervnim provođenjem**

Polineuritis!

- Nedostatak adenozilkobalamina (koenzima metilmalonil-KoA izomeraze), onemogućava sintezu sukcinil-KoA
- To dovodi do nagomilavanja metilmalonata i propionata, što ima za posledicu stvaranje razgranatih masnih kiselina sa neparnim brojem C atoma, koje učestvuju u **stvaranju nefunkcionalnih lipida neurona**

Funkcionalni defici folne kiseline

- Nedostatak vitamina B12 će indukovati i funkcionalni deficit folne kiseline, čak i u uslovima njenog normalnog unošenja i resorpcije
- Folna kiselina, kao koenzim timidilat sintetaze, učestvuje u sintezi dezoksitimidilata, odnosno sintezi DNK
- Osnovni problem predstavlja **medularna eritroblastoliza i neefikasna eritropoeza** koje se javljaju usled poremećaja u sintezi DNK

Trovanje olovom

- Olovo deluje na eritropoezu negativno na dva načina:

a) **oštećuje membranu eritrocita** i
b) **inhibira nekoliko enzima** koji učestvuju u sintezi hema: dehidratazu δ-aminolevulinske kiseline, ALA-sintetazu, koproporfirinogen oksidazu i ferohelatazu

- Ove inhibicije dovode do **smanjene sinteze hemoglobina** i do nagomilavanja međuproizvoda sinteze hema

Izostanak retikulocitoze!

- Anemija koja je izazvana trovanjem olovom može biti umerena, ali i teška
- Koncentracija hemoglobin može pasti i na samo 50 g/L
- Po tipu je **hipohromna i mikrocitna**, zbog inhibicije sinteze hema
- U **koštanoj srži postoji eritroblastna hiperplazija**, ali je sazrevanje eritrocitnih prekursora defektno, tako da oni iščezavaju pre definitivnog sazrevanja
- **Broj retikulocita je stoga nizak** i ne dostiže vrednosti koje bi se očekivale s obzirom na stepen anemije

Pojava olova u krvi!

- Kod trovanja olovom u hroničnom toku javlja se **plombemija** – nalaz olova u krvi
- U urinu se javlja δ-aminolevulinska kiselina

2. Anemije usled smanjene sinteze Hb

a) Anemije usled deficita Fe
b) Anemije koje prate hronične bolesti

2.a. Anemije usled deficita Fe

- Anemije usled nedostatka gvožđa (sideropenijske anemije) kod domaćih životinja obično nastaju:

1. hroničnim gubitkom krvi,
2. smanjenom resorpcijom gvožđa i
3. neadekvatnim unošenjem gvožđa

Hronična krvarenja

- Mogu dovesti do **negativnog bilansa gvožđa**, čak i ako je njegov unos sasvim adekvatan
- Najčešće se javljaju kod **gastrointestinalnih lezija**, poremećaja koagulacije i teških trombocitopenija.
- Poznato je da i **paraziti** mogu izazvati hronično gubljenje krvi

Smanjena resorpcija

- Smanjena resorpcija gvožđa javlja se kod **atrofičnog gastritisa**, totalne ili parcijalne gasterektomije,
- To su sve slučajevi koji su praćeni **ahlorhidrijom ili hipohlorhidrijom**
- Kisela sredina želuca je ta koja omogućava disocijaciju hema iz hemoglobina, mioglobina i drugih hem proteina i njegovu resorpciju

Neadekvatno unošenje

- Sideropenijska anemija se javlja i kod povećanih potreba za Fe kao što su rast, graviditet i rekonvalescencija.
- Javlja se kod svih mladunaca u periodu rasta, ali je najizraženija kod **prasadi sisančadi, koja se gaje na betonskim podlogama**

Najvažniji razlozi:

- Prasad se rađaju sa **malim rezervama gvožđa** (od 30-50 mg), od svih mladunaca domaćih životinja
- Prasad **najbrže rastu** i mogu da udvostruče telesnu masu tokom prve nedelje života i
- **Mleko krmače je siromašno gvožđem** (1,1 mg/L)

2.b. Anemija u toku hroničnih bolesti

- Najvažniji razlozi su:

1. smanjen dotur gvožđa eritronu,
2. smanjena sinteza eritropoetina, zbog inhibitornog dejstva proinflamacionih citokina
3. inhibicija eritropoetske aktivnosti (usled pada koncentracije Epo i inhibitornog delovanja MIP1-α)

Hepcidin

- U toku hroničnih inflamacija snižava se nivo Fe u plazmi i zbog dejstva **hepcidina** koji se stvara u jetri pod dejstvom IL-6.
- **Hepcidin** je **protein akutne faze** koji deluje na epitelne ćelije tankog creva tako što smanjuje resorpciju Fe

3. Hemolitične anemije

A. **Eritrocitne HA:**
   1. Anemije usled morfoloških i metaboličkih promena u eritrocitima
   2. Eritropoetske porfirije
      a. Kongenitalne eritropoetske porfirije
      b. Eritropoetske protoporfirije

B. **Ekstraeritrocitne HA:**
   1. Anemije imunskog karaktera
   2. Anemije mehaničkog karaktera
   3. Anemije infektivnog karaktera
   4. Anemije toksičnog karaktera

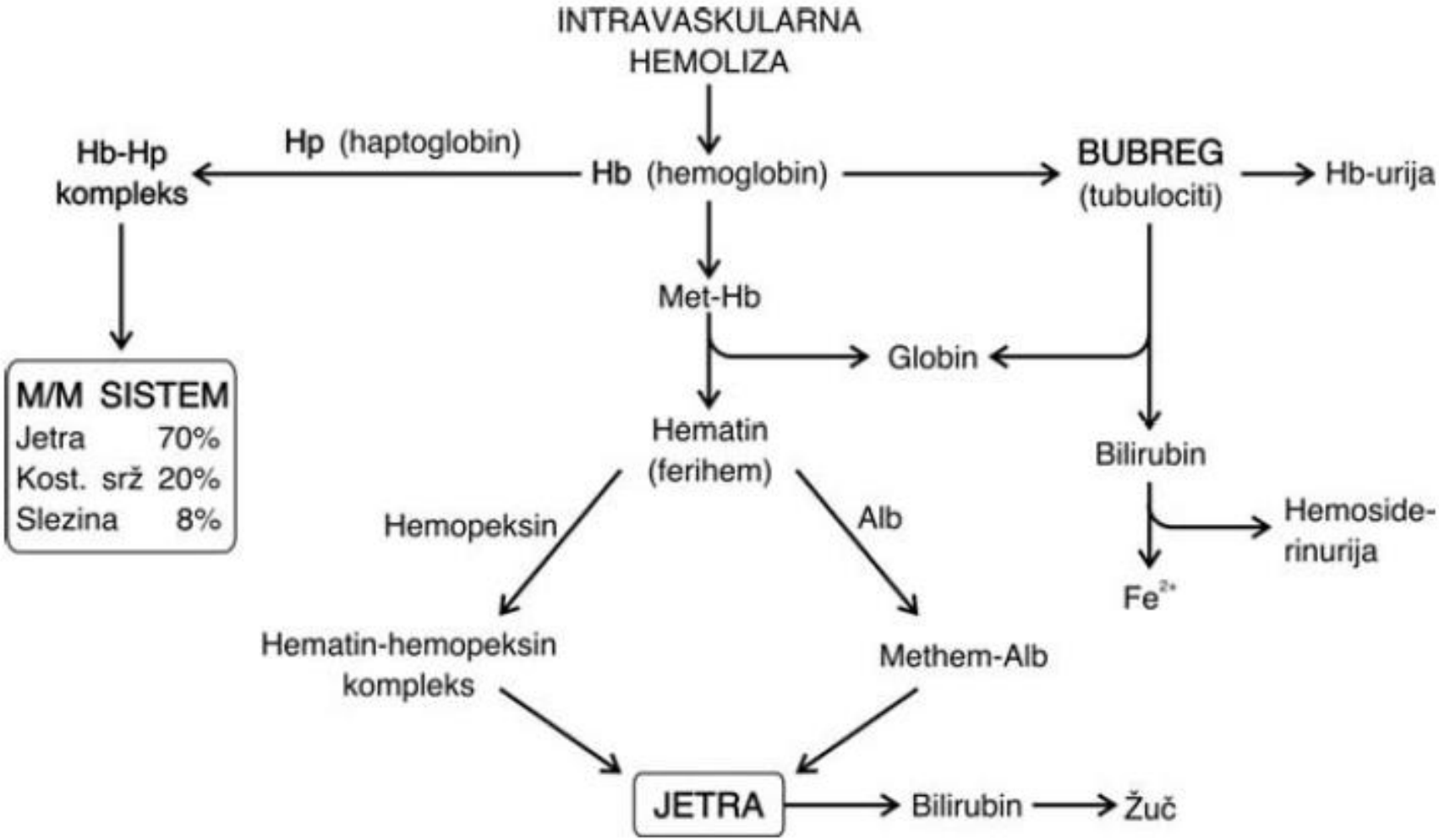
Skraćen vek eritrocita

- Hemolitičke anemije nastaju usled **skraćenog životnog veka eritrocita**
- Patološka razgradnja eritrocita **nije praćena smanjenjem broja eritrocita** sve dok je **kompenzovana** ubrzanom eritropoezom
- Anemija se javlja kada koštana srž više nije u stanju da svojom hiperprodukcijom nadomesti pojačano razaranje eritrocita

Makrocitna anemija!

- Ova anemija je **u početnoj fazi** normohromna i normocitna
- **U kasnijem toku**, zbog povećanja broja retikulocita, koji su većeg volumena od zrelih eritrocita, ona postaje **makrocitna**

Intravaskularna i ekstravaskularna hemoliza



Ekstravaskularna hemoliza

- Ekstravaskularna hemoliza se odigrava **van krvnih sudova u ćelijama monocitno - makrofagnog sistema** slezine, koštane srži, i jetre
- Najčešće je **posledica oštećenja plazmine membrane eritrocita**, uz pojavu **anemije i ikterusa**
- Izostaju hemoglobinemija, hemoglobinurija i ostale intravaskularne promene

Eritrocitne hemolitičke anemije

Nasledna stomatocitoza

- Nasledna stomatocitoza spada u eritrocitne intravaskularne hemolitičke anemije i javlja se kod pasa rase malamut
- Prvi hematološki poremećaji se pojavljuju kod štenaca starih dve nedelje
- Promene nastaju u membrani eritrocita, i pretpostavlja se da dolazi do promena Na^+/K^+-ATP-azne pumpe plazmine membrane eritrocita,
- To dovodi do povećanja koncentracije intracelularnog natrijuma i vode, a umerenog smanjenja koncentracije kalijuma

Eritrocitne hemolitičke anemije
Hemolitičke enzimopatske anemije

- Dva osnovna procesa karakterišu metabolizam eritrocita:
  - Heksozo-monofosfatni put za redukovanje oksidisanog glutationa i
  - Anaerobna glukoliza, koja osigurava stvaranje energije u obliku adenozin trifosfata (ATP)
- Urođeni deficit enzima važnih za ove procese može dovesti i do anemije usled prerane hemolize

Deficit piruvat kinaze

- Autozomno - recesivno oboljenje, koje se javlja kod pasa rasa bazenji, bigl i terijer starih od šest meseci do tri godine
- Nedostatak ATP-a dovodi do patoloških promena u membrani koje prouzrokuju hemolizu
- Ovaj oblik umerene do teške anemije karakteriše trajno prisustvo makrocitno - hipohromnih eritrocita i izražena retikulocitoza

Kongenitalna eritropoetska porfirija

- grčki - *porphyrus* - purpurna, jarko crvenoljubičasta boja
- Ova bolest je retka kod domaćih životinja, ali se ipak javlja kod goveda (posebno holštajn rase), svinja i mačaka
- To je nasledni, autozomno recesivni poremećaj
- Kod goveda poremećaj nastaje usled **nedostatka uroporfirinogen III kosintetaze** (različitog stepena), koja u toku sinteze hema stvara uroporfirinogen III

Fotosenzitivnost!

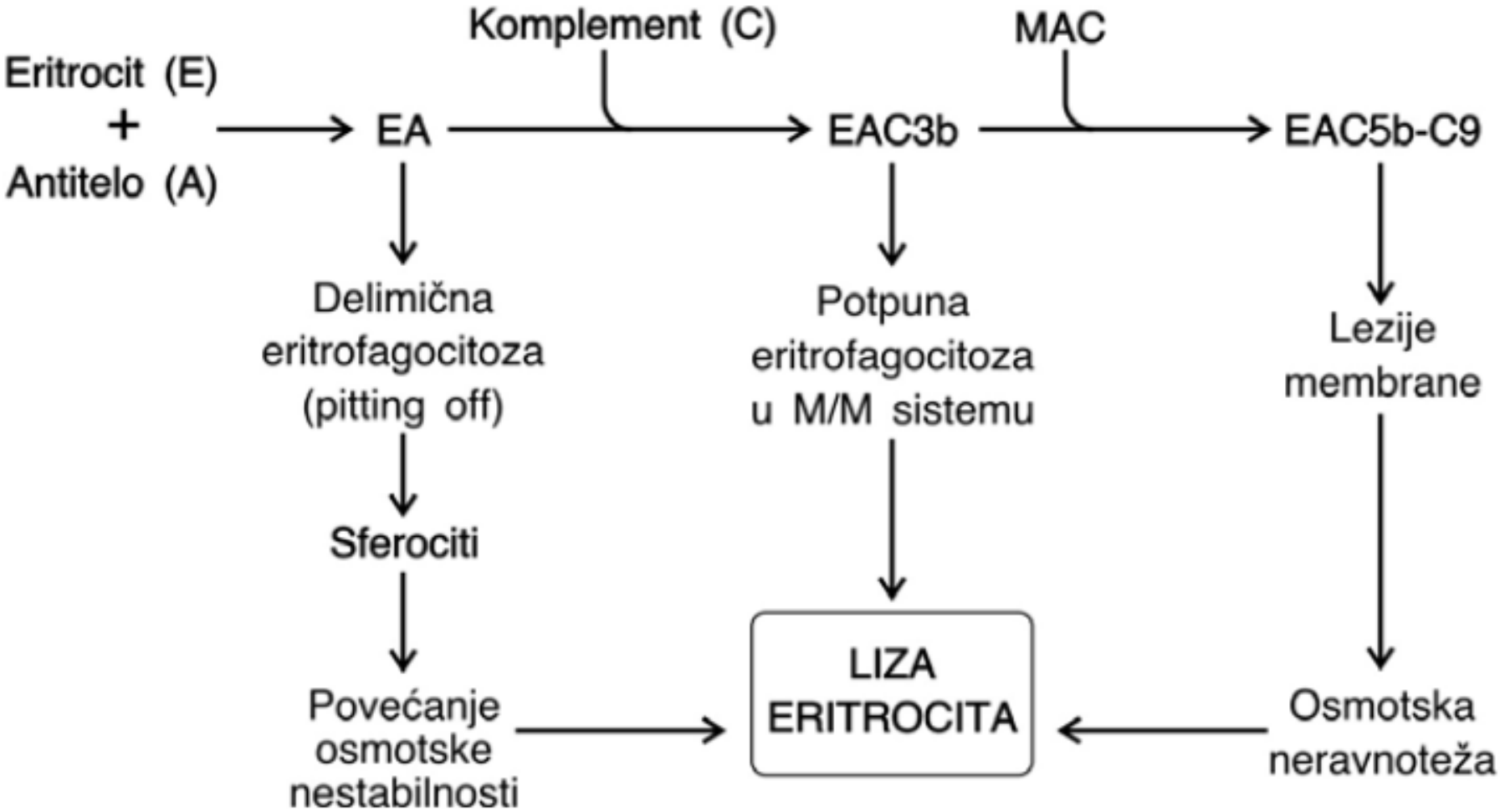
- Zbog nemogućnosti sinteze dovoljne količine protoporfirina III za sintezu hema, akumuliraju se nefunkcionalni uroporfirinogeni i koproporfirinogeni tipa I u kostima, zubima, tkivima i organima
- Nefunkcionalni porfirinogeni koji su akumulirani u tkivima oksidišu se u porfirine
- Porfirini su **fotosenzitivni**, njihova aktivnost prouzrokuje lokalno stvaranje **slobodnih radikala** kiseonika, koji oštećuju tkiva i **indukuju hemolizu**

Eritropoetske protoporfirije

- Javljaju se kod pojedinih rasa goveda kao recesivno nasledni, mada su možda i polno vezani (samo nađeni kod ženki)
- Postoji **deficit enzima ferohelataze** koji katalizuje ugradnju gvožđa u molekul protporfirina
- Zbog toga izostaje ili se smanjuje sinteza hema.
- Razlikuju se od kongenitalnih porfirija po tome što u mokraći nema porfirina, izostaje anemija i prebojavanje kostiju i zuba.
- **Fotosenzitivni dermatitis** je jedina klinička manifestacija

Ekstraeritrocitne hemolitičke anemije
Anemije imunskog karaktera

- O imunskim hemolitičkim anemijama govorimo kada do anemije dolazi aktiviranjem imunskog mehanizma, koji dovodi do hemolize
- U zavisnosti od porekla antitela, one mogu biti
  - autoimunske ili
  - izoimunske


Komplement (C)
MAC
Eritrocit (E)
+
Antitelo (A)
EA
EAC3b
EAC5b-C9
Delimična eritrofagocitoza (pitting off)
Potpuna eritrofagocitoza u M/M sistemu
Lezije membrane
Sferociti
LIZA ERITROCITA
Povećanje osmotske nestabilnosti
Osmotska neravnoteža

Izoimunske hemolitičke anemije

- Neonatalna izoeritroliza ili hemolitična bolest novorođenih mladunaca je izoimunska hemolitička anemija
- Senzibilizacija majke eritrocitima ploda se javlja kada je antigena struktura Er ploda značajno različita od Er majke
- Preduslov za senzibilizaciju je da nastaje mešanje krvi majke i ploda :
  - U toku graviditete zbog oštećenja placente
  - U toku partusa

ždrebad

- Težina bolesti zavisi od koncentracije antitela i količine kolostruma koju mladunče (ždrebe) posisa
- Anemija, ikterus i hemoglobinurija nastaju u roku od nekoliko dana
- Broj eritrocita može da padne na 2×10^{12}/L.
- Izoimunska antitela kolostruma se vezuju za eritrocite gradeći antigen - antitelo komplekse koji aktiviraju komplement
- Komponente aktiviranog komplementa zatim dovode do direktne lize eritrocita ili do njihove fagocitoze

goveda

- Spontane izoimunizacije na antigene eritrocita ploda ne javljaju se kod goveda.
- Hemolitičke bolesti teladi nastaju u slučajevima vakcinacije krava krvnim vakcinama protiv anaplazmi i babezija

svinje

- Postvakcinalna izoimunska hemolitička anemija nastaje ukoliko gravidna krmača primi krvnu vakcinu protiv salmoneloze
- Fetalni eritrociti mogu da imaju antigene koji su slični ili identični vakcinalnim antigenima
- Kod prasadi se po uzimanju kolostruma javlja laka anemija i izražena trombocitopenija

Autoimunske hemolitičke anemije

- Autoimunske hemolitičke anemije se najčešće javljaju kod pasa, konja i mačaka
- Postoji više objašnjenja za pojavu ovih anemija:
  - Kod infekcija, antitela usmerena na antigene infektivnog agensa mogu da **reaguju unakrsno** i sa eritrocitnim antigenima

Dalje ...

- Moguće je da dolazi do promene u antigenskoj strukturi plazmine membrane eritrocita
  - Tako se, na primer, pojedini lekovi ili njihovi metaboliti, kao **hapteni** vezuju za proteine u membrani eritrocita
- Virusne i bakterijske infekcije mogu da indukuju **prolazne promene u imuno-regulaciji**, uništavajući supresorske T ćelije, koje su neophodne u regulaciji normalnog imunskog odgovora

Toplo – hladno!

- Antitela koja se javljaju kod autoimunskih anemija obično se svrstavaju u dve grupe u zavisnosti od temperature na kojoj deluju:
  - toplo reagujuća (najčešćena 37°C) ili
  - hladno reagujuća (najjače na 4°C)
- At su obično IgM klase
- Do 25% slučajeva su tzv. „hladna” At

Anemije nastale usled mehaničkih oštećenja

- Mogu da se jave kod raznih bakterijskih i virusnih bolesti koje su praćene mikroangiopatijama
- U malim krvnim sudovima dolazi do nakupljanja fibrinskih naslaga i sužavanja njihovog promera
- Kao rezultat protoka krvi, eritrociti udaraju o fibrinske niti i teško se provlače kroz sužen i nazubljen lumen krvnih sudova
- Velike oscilacija pritiska često se javljaju kod konja posle trke (hemolitička anemija)

Anemije infektivnog karaktera

- Mogu biti izazvane: parazitima, bakterijama i virusima
- Kod anemija infektivnog tipa razaranje eritrocita može nastati:
  - imunskim mehanizmima (fagocitoza u slezini i koštanoj srži),
  - obrazovanjem sferocita i njihovom hemolizom kao, i
  - lizom usled direktnog oštećenja plazmine membrane eritrocita

- Paraziti iz familije ***Babesia*** mogu da izazovu **intravaskularne hemolitične anemije** kod goveda, pasa i konja (*B. bovis*, *B. bigemina*, *B. ovis*, *B. equi*, *B. caballi*, *B. canis*)
- Razvoj parazita u eritrocitima dovodi do razaranja eritrocita i posledične hemoglobinemije
- Parazite iz eritrocita mogu da otklone makrofagi slezine svojom (eng. *pitting off*), osobinom da otkidaju deliće membrane (praveći rupice), koja se spaja stvarajući male, **osmotski osetljive sferocite**, sklone lizi
- Anemija je regenerativna, makrocitno - hipohromna, praćena ikterusom

- Hemotropne mikoplazme (***Mycoplasma haemofelis*** *itd.)*
- Bakterija ***Clostridium novy*** tip D
- Lenti virus koji pripada familiji ***Retroviridae*** izazivač je infektivne hemolitične anemije konja

Anemije toksičnog karaktera

- HA mogu biti izazvane različitim hemijskim supstancama kao što su: fenotijazin, fenilhidrazin, cefalosporini, metilensko plavo, bakar, paracetamol, propilen glikol
- Javlaju se kod goveda, ovaca, konja, pasa i mačaka

Problem?

- Nastaje oksidaciju -SH grupa globinskih lanaca, pri čemu se **hemoglobin denaturiše** a njegovi globinski lanci spajaju sa plazminom membranom
- Ovi agregati oksidativno denaturisanog hemoglobina nazivaju se **Hajncova telašca**
- Ćelijska membrana postaje sve osetljivija i sve neotpornija
- Prolaskom eritrocita kroz mikrocirkulaciju dolazi do oštećenja membrane
- Ovako oštećene eritrocite mogu da fagocituju ćelije monocitno - makrofagnog sistema

Anemije van klasifikacije: hemoragične anemije

- Ove HA nastaju kao posledica gubljenja krvi
- U zavisnosti od dužine trajanja i toka, krvarenja mogu biti :
  - akutna i
  - hronična

Akutno gubljenje krvi:
Trauma i hirurške intervencije
Stečeni koagulacioni poremećaji (trovanje varfarinom, dikumarolom, DIK)
Nasledni koagulacioni poremećaji (hemofilija A i B)
Jake trombocitopenije
Parazitne infekcije (hemonhus, kokcidije, ankilostome)
Hronično gubljenje krvi:
Gastrointestinalne lezije (neoplazme, ulkusi)
Poremećaji koagulacije (deficit vitamina K, hemofilije)
Trombocitopenije
Paraziti (buve, hemonhus, kokcidije)

Kompenzacija hipovolemije!

- Anemija koja nastaje zbog brzog gubitka krvi karakteriše se izraženom patofiziološkom reakcijom organizma na hipovolemiju
- Najvažniji parametar je zapremina izgubljene krvi
- Kod životinja sa akutnim gubitkom krvi većim od 15 do 20% dolazi do klinički vidljivih znakova hipovolemičnog šoka, a gubitak od 30% do 40% dovodi do ireverzibilnog šoka i smrti, ukoliko se odmah ne primeni odgovarajuća terapija

- Ako se hematološka ispitivanja obave **odmah nakon akutnog krvarenja, u krvnoj slici neće biti promena**, zato što su u podjednakoj meri izgubljeni i plazma i ćelije krvi

- **Jedan do dva dana posle gubitka krvi vidljiva je normocitno – normohromna anemija, praćena hipoproteinemijom**

- **Retikulociti**, kao odraz eritropoetske aktivnosti koštane srži, počinju da se pojavljuju u cirkulaciji **3-4 dana posle gubitka krvi**
- Vraćanje na stanje pre krvarenja dešava se približno **za 2 do 4 nedelje kod većine vrsta**, dok kod **konja traje 8 nedelja**

Hronične hemoragične anemije

- Uglavnom ih izazivaju paraziti, ali i tumori gastrointestinalnog trakta, poremećaji koagulacije i trombocitopenije
- Ovakva krvarenja su vremenski duga, malog obima i stoga uglavnom teško primetna (okultna)
- Hronične hemoragične anemije su **sideropenijske**, praćene hipohromijom, mikrocitozom i hipoproteinemijom

Hvala na pažnji!

- Pitanja?
- gvozdic@vet.bg.ac.rs