

Gaja C. Vidali<sup>1\*</sup>, Kaja Vidrih<sup>1\*</sup>

# Vzroki anemij v državah manjrazvitega sveta in predstavitev projekta Anemia Intervention

*Causes of Anemia in Less Developed Countries and Presentation of the Anemia Intervention Project*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** slabokrvnost, manjrazviti svet, pomanjkanje mikrohranil, okužbe, hemoglobinopatije

Slabokrvnost predstavlja veliko javnozdravstveno težavo v državah manjrazvitega sveta. Kljub temu da je bolezen dobro poznana in obstajajo ustrezne rešitve za njeno preprečevanje, jo Svetovna zdravstvena organizacija še vedno uvršča v sam vrh vzrokov za izgubo zdravih let življenja. Vpliva na zdravje, kvaliteto življenja in delazmožnost milijonov ljudi po celem svetu. Vzroki slabokrvnosti so raznoliki in se v državah manjrazvitega sveta pogosto prekrivajo: pomanjkanje železa, vitamina B12, folata in ostalih mikrohranil, pogoste okužbe, višja prevalenca hemoglobinopatij, višja stopnja rodnosti. Terapevtske intervencije z nadomeščanjem železa in folata, programi rednega množičnega razglistenja prebivalstva in antimalarični programi so se izkazali za učinkovit način boja proti slabokrvnosti, vendar se dolgoročnejša rešitev skriva v izobraževanju prebivalstva, predvsem najbolj ranljivih skupin – otrok in nosečnic. S prikazanim projektom Anemia Intervention smo želeli ugotoviti pojavnost in vzroke slabokrvnosti ter možnosti njenega preprečevanja v vasi Majiwa na zahodu Kenije.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** anemia, less-developed countries, micronutrient deficiency, infection, hemoglobinopathies

Anemia is still a major public health issue in less-developed countries around the world. Although its causes are well-known and effective measures for its prevention exist, the World Health Organization still ranks it as one of the most important causes of disability-adjusted life years lost. The disease has a profound effect on the quality of life, general health, and work capacity of billions of people globally. The causes of anemia in less-developed countries are diverse and frequently overlap. Micro-nutritional deficiencies, especially iron deficiency, aggravate health already diminished by a higher prevalence of infections, hemoglobinopathies, and higher birth rates. Therapeutic interventions such as the supplementation of iron and other micronutrients, mass deworming, and antimalarial programs have proven to be effective. Nevertheless, it seems that the key for a long term solution is in public education, especially for the most vulnerable groups. In the presented field study Anemia Intervention we wanted to determine the prevalence, causes and prevention possibilities of anemia in the west Kenyan village of Majiwa.

---

<sup>1\*</sup> Gaja C. Vidali, dr. med., Enota SNMP, Zdravstveni dom Ljubljana, Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana; gaja.vidali@gmail.com

<sup>1\*</sup> Kaja Vidrih, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; kaja.vidrih@gmail.com

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja članka.

## UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da slabokrvnost prizadene 24,8% svetovne populacije (1). V podsaharski Afriki je slabokrvnost obravnavana kot velik javnozdravstveni problem, ki dosega 67,6% prevalenco med otroki, mlajšimi od pet let, in 57,1% prevalenco med nosečnicami (1).

Slabokrvnost je bolezensko stanje, kjer je celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku zmanjšana do te mere (posledično je zmanjšana oksiformna kapaciteta), da ne zadostuje normalnim fiziološkim potrebam organizma (2). Klinično govorimo o slabokrvnosti, ko

je nivo hemoglobina v krvi manjši od normalne vrednosti (3).

Slabokrvnost v otroštvu in adolescenci povezujejo z zmanjšanim kognitivnim razvojem, nižjo rastjo, oslABLJENO imunsko funkcijo in s tem zmanjšanim celokupnim preživetjem (4-6). Za nastanek slabokrvnosti v manj razvitih državah je krivih več dejavnikov, ki so med seboj povezani in jih je zaradi omejenih diagnostičnih zmogljivosti pogosto težko opredeliti.

Globalno je vodilni vzrok slabokrvnosti pomanjkanje železa (1). Vzroki nastanka slabokrvnosti v manj razvitih državah so večfak-

Tabela 1. Mejne vrednosti koncentracije hemoglobina glede na spol, starost in nosečniški status (1).

Populacija	Mejna vrednost koncentracije hemoglobina (g/L)
otroci (od pol leta do pet let)	110
otroci (od vključno pet do 12 let)	115
otroci (od vključno 12 do 14 let)	120
nenoseče ženske (od vključno 15 let)	120
noseče ženske	110
moški (od vključno 15 let)	130



Slika 1. Primerjava dlani zdravega in slabokrvnega odraslega.

Tabela 2. Razvrstitev stopnje slabokrvnosti glede na koncentracijo hemoglobina (3).

Klasifikacija slabokrvnosti	Blaga		Zmerna	Huda
	Nenoseče ženske	Otroci pod pet let in noseče ženske	Vsi	Vsi
Koncentracija hemoglobina (g/L)	100–119	100–109	70–99	<70

torski in vključujejo pomanjkanje ustreznih hranil, pogoste okužbe, izgube krvi (obporodne in poporodne krvavitve, mikrokrvavitve ob okužbah s črevesnimi zajedavci itd.) ter višja razširjenost hemoglobinopatij (7). Visoka rodnost prav tako prispeva k bremenu slabokrvnosti med nosečimi ženskami in dojenčki. Ženske v tem predelu sveta imajo kratko obdobje med rojstvom in ponovno nosečnostjo, kar še pripomore k nastanku slabokrvnosti (8–10).

Glavni mehanizmi, preko katerih okužbe vodijo do slabokrvnosti, so izguba krvi (mikrokrvavitve ob okužbah s črevesnimi zajedavci), sekvestracija eritrocitov v vranici, avtoimuna hemoliza, anemija vnetnega odgovora prek nastajanja tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) in interleukina 6 (11, 12).

## PROJEKT ANEMIA INTERVENTION

V sklopu humanitarno-medicinske odprave Kenija julij–september 2011, pod okriljem Sekcije za tropsko medicino, smo člani odprave sodelovali pri projektu Anemia Intervention v vasi Majiwa, ki sta ga izvedli dve ameriški študentki s Fakultete za mednarodne študije v Denverju. Namen projekta je bil ocena pogostosti, zdravljenje in preventiva slabokrvnosti pri otrocih, mlajših od pet let, ter nosečnicah iz vasi Majiwa ter širše okolice. Nosilki projekta sta obiskali bližnje vrtce, klinike za nosečnice in cerkve, saj so bila to mesta, kjer je bilo mogoče za sodelovanje v projektu nagovoriti največ ljudi. Razdelili sta pisna navodila v obliki kartic, kjer je bil na razumljiv način in v lokalnem jeziku opisan namen projekta, urnik izvajanja ter splošne informacije o slabokrvnosti, kaj so najpogostejši vzroki in kako jo preprečimo ter zdravimo. Testiranje je potekalo na dvorišču pred vaško ambulan-

to ob vnaprej določenih dnevih. Udeleženci so najprej izpolnili vprašalnik, pri katerem jim je bila v pomoč lokalna medicinska sestra. Vrednost hemoglobina smo testirali iz kapilarne krvi, odvzete iz jagodice prsta, z aparatom HemocueHb301. Pri testiranih osebah, ki so imele vrednosti hemoglobina nižje od referenčnih (Hb < 110 g/L), smo opravili dodatne preiskave za opredelitev morebitnega vzroka anemije: pregled razmaza krvi na zajedavce malarije ter pregled vzorca blata na črevesne zajedavce. Nato smo zdravniki testirane osebe klinično pregledali in na podlagi izvidov ocenili, ali je indicirano usmerjeno zdravljenje ali le nadomeščanje železa in folne kisline. Vsi testirani bolniki, ki so bili slabokrvni in niso imeli znakov akutne okužbe, so prejeli nadomestek železa in folne kisline, navodila o primerni dieti ter datum predvidene kontrolnega testiranja. Prvo kontrolno testiranje so opravili po šestih tednih in drugo po 12 tednih. Pri slabokrvnih osebah, ki so hkrati prebolevale akutno okužbo, smo zdravljenje slabokrvnosti pričeli po ozdravitvi okužbe.

Rezultati testiranja so bili naslednji: skupno število testiranih je bilo 233, od tega smo slabokrvnost ugotavljali pri 136 ljudeh (58%). Od tega jih je bilo 53 (39%) blago slabokrvnih, 67 (49%) zmerno slabokrvnih, 16 (12%) hudo slabokrvnih. Pri 79 (58%) testiranih osebah smo v krvnem razmazu našli zajedavce malarije, pri 21 (15%) smo v vzorcu blata našli črevesne zajedavce. Predvidevamo da je bil odstotek okužb s črevesnimi zajedavci verjetno višji, saj vse testirane osebe ob pregledu niso oddale vzorca blata.

Od vseh testiranih je bilo otrok pod petim letom starosti 223. Od tega je bilo 117 deklic (52%) in 106 dečkov (48%). Slabokrvnost smo ugotavljali pri 131 (59%) otrocih. Od tega je bilo 49 (37%) blago slabokrvnih, 66 (50%) zmerno slabokrvnih, 16 (12%) hudo slabokrvnih. Pri 78 (60%) otrocih smo v razmazu krvi



Slika 2. Program Anemia intervention – testiranje anemije v vasi Majiwa.

našli zajedavce malarije. Pri 21 (16%) smo našli črevesne zajedavce. Dva otroka smo zaradi podhranjenosti sprejeli v program za podhranjene otroke.

Skupno je bilo testiranih le deset nosečnic. Kljub oglaševanju projekta na klinikah za nosečnice je bil odziv nosečih žensk slab. Vzroka za slab obisk nismo uspeli pojasniti. Slabokrvnost smo ugotavljali pri petih (50%) nosečnicah. Od tega so bile štiri (80%) blago slabokrvne, ena nosečnica je imela zmerno slabokrvnost. Hude slabokrvnosti v skupini nosečnic nismo opažali. Zajedavce malarije smo našli pri eni nosečnici. Črevesnih zajedavcev v skupini nosečnic nismo našli.

## **VZROKI ZA NASTANEK SLABOKRVNOSTI**

### **Slabokrvnost zaradi neustreznega vnosa hranil**

#### **Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa**

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa se razvije takrat, kadar ni na voljo dovolj železa za izgradnjo hemoglobina (3). Absorbira

se le deset odstotkov zaužitega železa, odstotek absorpcije se poveča na 20–30%, kadar so večje potrebe npr. v nosečnosti ali pri pomanjkanju železa. Večina elementarnega železa izvira iz žita in zelenjave, primarno mesto absorpcije je v dvanajstniku. Železo, vezano v hem, izvira iz hemoglobina in mioglobina rdečega mesa. Ta oblika železa se tudi hitreje absorbira kot elementarno železo, večina se ga absorbira v proksimalnem črevesju.

Približno dve tretjini celokupne vsebnosti železa v telesu se nahaja v hemoglobinu. Zaloge železa so shranjene v retikuloendotelnih celicah, hepatocitih in v skeletnih mišicah. Dve tretjini zalog je shranjenih v obliki feritina in ena tretjina v obliki hemosiderina. Majhne količine železa so tudi v plazmi vezane na transferin, nekaj se ga nahaja v mioglobinu in encimih. Pomanjkanje železa vpliva na zdravje več kot bilijon ljudi po celem svetu (13).

Svetovna zdravstvena organizacije je označila slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa kot tretji vodilni vzrok za izgubo zdravih let življenja zaradi posledic bolezni (angl. *Disability adjusted life years, DALY*) med ženska-

mi v rodnen obdobju in med vodilnih deset vzrokov med moškimi v enakem obdobju (14). Železo spada med najpogostejše prehranske primanjkljaje med dojenčki (15).

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa najbolj prizadene majhne otroke in ženske iz držav manjrazvitega sveta (7). Vzroki za to so specifični za ta področja in vključujejo slabo kvaliteto hranil, v večini zelenjavnega izvora, in izgubo železa iz prebavil v povezavi z visoko razširjenostjo okužb s črevesnimi zajedavci. Za ženske iz držav manjrazvitega sveta je značilna višja rodnost in s tem povežane izredne potrebe po železu, ki so v času nosečnosti za kar dve tretjini višje. Več kot 80 % nosečih žensk v državah manjrazvitega sveta trpi za pomanjkanjem železa (16). Kadar je mati slabokrvna, je lahko prenos železa v razvijajoči se plod ogrožen. Raziskava, opravljena v centralni Indiji leta 2008, je pokazala pomembno znižane koncentracije hemoglobina, železa in feritina v popkovnični krvi slabokrvnih mater, vrednosti so bile v linearni povezavi s koncentracijo hemoglobina pri materi (8). Ugotovljeno je bilo tudi pomembno znižanje vsebnosti železa v materinem mleku pri hudo slabokrvnih ženskah.

Količina pridobljenega železa *in utero* določa zaloge železa pri novorojencu (16). Kadar je nezadosten prenos železa iz matere na plod, pride do zmanjšane vsebnosti zalog železa pri novorojencu. Majhna je tudi verjetnost, da bi se zaloge železa napolnile med dojenjem in kasneje v obdobju prve goste hrane, saj je tako v materinem mleku kot v gosti hrani vsebnost železa pogosto nezadostna. Tveganje za pomanjkanje železa pa se še poveča pri starejših otrocih, saj so potrebe po železu v obdobju hitre rasti na kilogram telesne teže desetkrat višje kot pri odraslem moškem (16).

### Pomanjkanje vitamina A

Vitamin A (retinol) je del družine retinoidov, ki je v telesu in hrani prisoten kot ester v kombinaciji z dolgoverižnimi maščobnimi kislinami (17). Največji vir vitamina A so jetra, najdemo ga tudi v mleku, maslu, jajčnih rumenjakih, siru in ribjem olju. Karoten beta je karotenoid, ki se nahaja v zeleni zelenjavi. Karoten dioksidogenaza v črevesni sluznici pretvori betakaroten v retinaldehid, ki se nato re-

ducira v retinol. Večina vitamina A je shranjena v jetrih, v plazmi je retinol vezan na protein alfa (retinol vezavni protein).

Pomanjkanje vitamina A predstavlja velik javnozdravstveni problem v državah manjrazvitega sveta (18). Najbolj ogrožena skupina, ki trpi posledice pomanjkanja vitamina A, so dojenčki, majhni otroci ter nosečnice. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije 33,3 % predšolskih otrok in 15,3 % nosečnic trpi za pomanjkanjem vitamina A (serumske koncentracije retinola <0,70 μmol/l). Afriški otroci predstavljajo več kot polovico vseh otrok, ki trpijo za pomanjkanjem vitamina A. Najpogostejša posledica pomanjkanja vitamina A je nočna slepota, ki hkrati služi kot indikator za oceno prevalence. Podobno visok je tudi odstotek nosečnic z nočno slepoto.

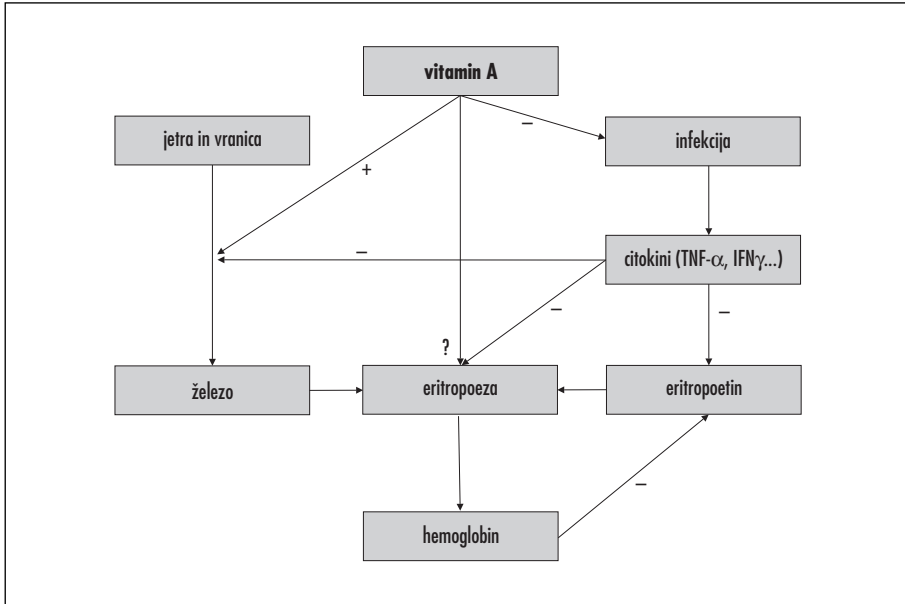
Pomanjkanje vitamina A je sicer priznано tudi kot eden izmed vzrokov za nastanek slabokrvnosti, vendar sama epidemiologija in patogeneza slabokrvnosti še nista bili dobro opredeljeni (19). Obstaja več potencialnih bioloških mehanizmov, po katerih bi pomanjkanje vitamina A lahko vodilo v nastanek slabokrvnosti. Ti mehanizmi so združeni v tri splošne kategorije:

- modulacija eritropoeze,
- modulacija imunskega odziva na okužbo in
- modulacija metabolizma železa.

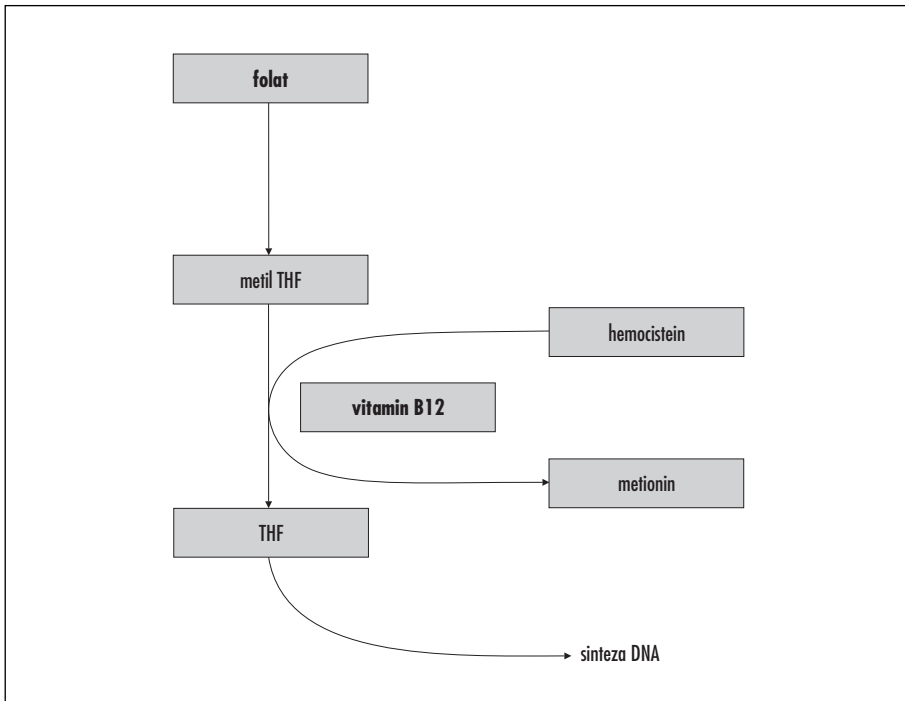
Odnos med temi dejavniki je prikazan v spodnjem modelu (slika 3).

### Pomanjkanje vitamina B12 in folata

Vitamin B12 je prisoten v hrani živalskega izvora (jajca, ribe, meso, mleko), ne najdemo pa ga v hrani rastlinskega izvora (3). Povprečen odrasel človek ima približno med dva in tri miligrame zalog vitamina B12, shranjene pretežno v jetrih. Potrebno je dve leti ali več absorpcijskega primanjkljaja, da se razvije pomanjkanje vitamina B12, saj so dnevne izgube majhne (od enega do dveh mikrogramov). Absorpcija poteka v sluznici ileuma in je odvisna od prisotnosti intrinzičnega dejavnika, ki ga izločajo parietalne celice želodca. Intrinzični dejavnik namreč veže vitamin B12 in ga prenese do specifičnih receptorjev na površini sluznice ileuma. Le 1 % zaužitega vitamina B12 se absorbira pasivno brez vezave na intrinzični dejavnik.



Slika 3. Patofiziološki model nastanka slabokrvnosti zaradi pomanjkanja vitamina A (19). *TNF- $\alpha$*  – dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (angl. tumor necrosis factor  $\alpha$ ), *IFN- $\gamma$*  – interferon  $\gamma$ .



Slika 4. Mehanizem nastanka zavore v sintezi DNA zaradi pomanjkanja Vitamina B12. *THF* – tetrahidrofolat.

Folno kislino najdemo v zeleni zelenjavi (špinača, brokoli) in v drobovini (jetra, ledvice) (3). Pri kuhanju se izgubi med 60 in 90% folata. Zaloge folata v telesu so v primerjavi z vitaminom B12 majhne, zato se že po štirih mesecih diete z nezadostno vsebnostjo folata razvije pomanjkanje.

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja vitamina B12 predstavlja v državah manjrazvitega sveta pomemben zdravstveni problem (20). Raziskave, opravljene v Libanonu in Turčiji, so odkrile pomanjkanje vitamina B12 pri okvirno 40% žensk v rodnem obdobju. Za boljši pregled globalne prevalece pomanjkanja folata bodo potrebne še dodatne raziskave, ocenjujejo pa, da je v deželah manjrazvitega sveta prisotno pomanjkanje folata pri od 25 do 75% žensk v rodnem obdobju (21–23).

Slabokrvnost ja zaradi pomanjkanja vitamina B12 in folatov je megaloblastna slabokrvnost z visokim srednjim volumnom eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) (3). Značilna je prisotnost eritroblastov z zapoznelim dozorevanjem jedra zaradi okvare v sintezi DNA (megaloblasti). Mehanizem nastanka zapore v sintezi DNA zaradi pomanjkanja vitamina B12 in folata je predstavljen na sliki 4.

### Pomanjkanje bakra

Baker je ena od esencialnih kovin v sledovih, ki jih telo potrebuje za normalno delovanje (24). Deluje kot katalizator pri različnih biokemijskih procesih, v zvezi z vodikovim peroksidom pa lahko tvori nevaren hidroksilni radikal, zato obstaja nevaren baker v zelo nizkih koncentracijah. Aktivno se absorbira v proksimalnem tankem črevesu. Uravnavanje privzema in znotrajcelična porazdelitev bakra sta natančno nadzorovana procesa, baker je v visokih koncentracijah za telo namreč toksičen. Pomanjkanje bakra lahko vpliva na absorpcijo železa v črevesju preko modulacije aktivnosti encima hepastina. Hepastin je feroksidaza v skupini multibakrovih oksidaz (angl. *multicopper oxidases*, MCO), ki je potrebna za optimalen prehod železa iz enterocita. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja bakra je bila prvič opisana že v 19. stoletju, kljub temu ni znano, kako baker vpliva na absorpcijo železa (25, 26).

Znano je, da je pomanjkanje prehranskega bakra povezano z znižanjem nivoja ferok-

sidaznih encimov (ceruloplazmina, GPI-ceruloplazmina in hepastina) (27). Pomanjkanje bakra oslabi aktivnost teh encimov, nivo shranjenega železa v jetrih se zviša, serumsko železo pa je nizko, kar vodi v slabokrvnost. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja bakra se pri sesalcih ne popravi z nadomeščanjem železa, kar nakazuje na motnjo v koriščenju železa, kljub zadostni koncentraciji (26).

## Okužbe

### Malaria

Malarijo povzroča znotrajcelični zajedavec iz rodu *Plasmodium* (28). Pet vrst plazmodija povzroča malarijo pri ljudeh: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* in *P. knowlesi*. *P. falciparum* je najbolj virulenten med povzročitelji humane malarije (29). Odgovoren je za večino umrljivosti in obolevnosti, povezane z malarijo po svetu. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije malarija prizadene letno okvirno 247 milijonov ljudi (30). V 91% je povzročitelj *P. falciparum*. Od tega je večina primerov (tj. 86%) vezanih na Afriko. Zaradi posledic malarije umre letno več kot milijon ljudi, večino smrti predstavljajo afriški otroci pod petim letom starosti.

Ženske so v nosečnosti bolj dovzetne za okužbo s *P. falciparum* (31). Tveganje za obolenje in smrt je visoko tako za nosečnico kot za plod. Malaria je gotovo eden poglavitnejših vzrokov za visoko obolevnost in umrljivost nosečnic v državah manjrazvitega sveta, predvsem v podsaharski Afriki (7).

Slabokrvnost je ob malariji skoraj vedno prisotna, huda slabokrvnost pa v večini primerov opredeljuje težjo obliko malarije (32). Po podatkih klinične raziskave, opravljene v Keniji, je bila okužba s *P. falciparum* povezana z znižano koncentracijo hemoglobina pri otrocih. Prav tako je bila kar v 46% malarija s povzročiteljem *P. falciparum* primarni vzrok za hudo slabokrvnost, zaradi katere je otrok potreboval bolnišnično zdravljenje (33).

V nastanek malarijske slabokrvnosti je vključenih več dejavnikov (28). Znotrajžilni razpad in fagocitna odstranitev okuženih eritrocitov sicer prispevata k nastanku slabokrvnosti, vendar je za hudo slabokrvnostjo, ki jo vidimo pri zapletenem poteku *falciparum* malarije, potrebnih več procesov. Povečano uni-

čenje neokuženih eritrocitov po nekaterih ocenah prispeva do 90 % k skupni izgubi eritrocitov. Ko okuženi eritrocit razpade, se proteini zajedavca sprostijo v plazmo. Ti proteini se nato vežejo tudi na neokužene eritrocite in s tem spremenijo njihove antigenske lastnosti, ti spremenjeni neokuženi eritrociti so nato odstranjeni v vranici (34). K nastanku slabokrvnosti pomembno prispeva tudi zavora kostnega mozga (28). Vnetni mediatorji, npr. TNF- $\alpha$ , so povezani z znižano tvorbo eritropoetina, zmanjšano odzivnostjo eritrocitnih progenitornih celic na eritropoetin ter povečano eritrofagocitno dejavnostjo. Ti patološki procesi so torej odgovorni za normocitno/normokromno slabokrvnost, ki jo vidimo pri malariji. Pojasnijo tudi slab retikulocitni odgovor kostnega mozga. Pridružena mikrocitna/hipokromna slabokrvnost pa je posledica številnih pridruženih bolezni in pomanjkanja ustreznih hranil.

### Črevesne gliste

Črevesne gliste so najpogostejši zajedavci, ki prizadenejo človeka (35). Ocenjujejo, da je več kot milijarda ljudi okužena z vsaj eno izmed štirih najpomembnejših vrst: *Ascaris lumbricoides*, zobatci (*Neacator americanus* in *Ancylostoma duodenale*) ter *Trichuris trichiura* – bičeglavec. V preteklosti je bila okužena več kot polovica svetovnega prebivalstva, vendar so bile okužbe zaradi majhne umrljivosti v klinični praksi in programih javnega zdravja pogosto zapostavljene (36). Dandanes je na podlagi velikih sistemskih raziskav znano, da okužbe s črevesnimi glistami povzročajo nižjo porodno težo, zaustavitev rasti, slabokrvnost, zmanjšan kognitivni razvoj in slabšo delovno zmogljivost. Okužena populacija se slabše odziva na cepljenja in je bolj dovzetna za pridružene okužbe.

### Zobatci (*Neacator americanus*, *Ancylostoma duodenale*)

Okužbe z zobatci pomembno prispevajo k DALY (35). Odrasli zajedavci so majhne, cilindrične gliste, ki merijo v dolžino med sedem in 13 mm. Nahajajo se pretežno v zgornjem delu tankega črevesa, kjer so pritrjeni na sluznico z močnimi bukalnimi kapsulami in zobmi. Človek se okuži ob stiku kože z zem-

ljo, ki je kontaminirana z infektivno obliko ličinke. Ličinke nato predrejo kožo in se preko krvnega obtoka prenesejo v pljuča, nato preko alveolne stene preidejo navzgor po sapniku, kjer jih človek pogoltne. Tako dosežejo končno mesto v zgornjem delu tankega črevesja.

Odrasli zobatci se pričvrstijo na sluznico črevesa okuženega gostitelja (7). Izguba krvi je predvsem posledica sproščanja koagulaz in dolgotrajne mikrokrvavitve iz prebavil. Eksperimentalne študije z označenimi eritrociti so ocenile dnevno izgubo krvi na 0,03–0,3 ml na zajedavca na dan (37). Večje je breme okužbe, nižje so vrednosti serumskega železa in hitreje nastane slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (38).

### *Helicobacter pylori*

Razširjenost okužbe s *Helicobacter pylori* je v manjrazvitem svetu ocenjena na 90 % (39). Okužba je po navadi pridobljena že v zgodnjem otroštvu (40). Povzroči zmanjšano izločanje želodčne kisline in s tem hipoklorhidrijo. Zmanjša se želodčno kislinška pregrada, kar olajša naselitev drugih povzročiteljev črevesnih okužb. Posledica so pogoste driske. Absorpcija razpoložljivega železa je pri spremembah v izločanju želodčnega soka motena (41). Kombinacija hipoklorhidrije, motene absorpcije železa ter pomanjkanje mikrohranil so glavni vzroki nastanka slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa ob sočasni okužbi s *Helicobacter pylori*.

### Človeški virus imunske pomanjkljivosti

Slabokrvnost je pogosta najdba pri osebah, okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *Human immunodeficiency virus*, HIV) in predstavlja dober napovedni znak za napredovalo bolezen (42). Možnih vzrokov za nastanek slabokrvnosti ob okužbi s HIV je precej, vendar je poglobitveni vzrok kronično vnetje (tabela 3) (9).

### Slabokrvnosti zaradi vnetja

Poglobitnega pomena pri nastanku slabokrvnosti ob vnetju je tvorba vnetnih dejavnikov, ki je posledica fiziološkega odziva telesa na okužbo (43). Za slabokrvnost ob vnetju je značilna zmanjšana tvorba eritrocitov, kot posledice



Tabela 3. Vzroki slabokrvnosti pri okuženih s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (44). ARV – antiretrovirusna zdravila.

Oportunistične okužbe	Zdravila	Neoplazme
parvovirus B19	ganciklovir	ne-Hodgkinov limfom
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	ARV	Hodgkinova bolezen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	trimetoprim in sulfametoksazol	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	dapson	
<i>Coccidioides immitis</i>	sulfadiazine	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	pirimetanin	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	amfotericin B	
	5-fluorocitozin	
	antineoplastiki	
	interferon $\alpha$	
	cidofovir	

dica več različnih mehanizmov, uravnanih preko provnetnih citokinov, predvsem interleukina 6 in TNF- $\alpha$  (7). Ti mehanizmi vključujejo zmanjšan odziv kostnega mozga na eritropoetin, zmanjšano sintezo eritropoetina, diseritropoezo ter spremembe v presnovi železa. Znižana je koncentracija biološko razpoložljivega železa na račun skladiščenja železa v feritin.

Nedavna študija je v Malaviju preiskovala možne vzroke slabokrvnosti v nosečnosti (45). Ugotovili so povišane vnetne kazalce pri 54 % slabokrvnih nosečnicah, ki so imele zadosten vnos hranil, in pri 73,5 % slabokrvnih nosečnicah, ki so imele nezadostne zaloge železa, kar nakazuje na pomembno vlogo slabokrvnosti zaradi vnetja pri etiologiji slabokrvnosti v nosečnosti.

## Hemoglobinopatije

Hemoglobin pri odraslih je normalno sestavljen iz dveh alfa- in dveh betaglobinskih verig (46). O dednih motnjah hemoglobina (hemoglobinopatijah) govorimo, ko se sestava hemoglobina spremeni zaradi genetskega polimorfizma, ki kodira eno aminokislino za betaverigo. Pojavijo se hemoglobin S, hemoglobin C in hemoglobin E ali pa pride do zmanjšane tvorbe alfa- in betaverig s posledično talasemijo alfa oz. beta. Strukturna motnja v sestavi hemoglobina lahko vodi v (47):

- slabokrvnost zaradi skrajšane življenjske dobe eritrocita (hemoglobin S, hemoglobin C in hemoglobin E),

- povečano afiniteto za hemoglobin in policitemijo,
- nestabilen hemoglobin s posledičnim propadom eritrocitov, hemolizo in zlatenico ter
- methemoglobinemijo in cianozo.

Visoka razširjenost hemoglobinopatij pomembno prispeva k pogostosti slabokrvnosti v državah manjrazvitega sveta (20).

## ZAKLJUČEK

Razumevanje vzrokov in mehanizmov nastanka slabokrvnosti v manjrazvitem svetu bistveno pripomore k uvajanju različnih preventivnih programov in intervencij, ki zmanjšujejo breme tega velikega javnozdravstvenega problema v manjrazvitem svetu (9). Kot je razvidno iz prispevka, obstaja več prepletajočih se vzrokov za razvoj slabokrvnosti, zato je pri preprečevanju nujen celostni pristop (1). Na področjih, kjer je pomanjkanje železa poglavitni problem, se izvajajo programi prehranskega dopolnjevanja z železom med ranljivimi skupinami prebivalstva, kot so nosečnice in majhni otroci. Programi za preprečevanje malarije, redno razglistevanje prebivalstva in preprečevanje okužbe s HIV dodatno prispeva k nižanju razširjenosti slabokrvnosti (20).

V projektu Anemia Intervention smo ocenjevali pogostnost slabokrvnosti na področju delovanja humanitarno-medicinske odprave Sekcije za tropsko medicino v vasi Majiwa. Ta je bila z 59 % pri otrocih pod pet let in s 50 % pri nosečniški populaciji primerljiva z ocenami Svetovne zdravstvene organizacije. Ugo-



Slika 5. Primer nadomestka železa v obliki tablet in sirupa.

500



Slika 6. Izobraževalne kartice s preprečevalnimi ukrepi v lokalnem jeziku.

tavljali smo visoko razširjenost okužbe z malarijo, kar je bilo pričakovano, glede na to, da smo se nahajali na endemičnem področju. Pričakovane visoke stopnje prekuženosti s črevesnimi zajedavci nismo dokazali, saj večina testiranih oseb ni oddala vzorcev blata. Uspeha terapevtske intervencije nismo uspeli oceniti, saj je bila udeležba na kontrolnih testiranjih izjemno nizka, vprašljiva pa je bilo tudi komplanca jemanja predpisanega nadomestka železa (slika 5) in folata pri slabokrvnih testirancih. Ugotavljali smo dober odziv na izobraževalna gradiva in izobraževalne dneve o preventivi. Vse testirane osebe so namreč prejele izobraževalne kartice (slika 6), na katerih so bili na razumljiv način prikazani enostavni preventivni ukrepi: lokalno dostopna hrana z visoko vsebnostjo železa in folata, higienski ukrepi, dojenje itd. Celosten

pristop k reševanju problema slabokrvnosti v deželah manjrazvitega sveta, ki vključuje predvsem izobraževanje prebivalstva, sploh najbolj ranljivih skupin, se zdi dolgoročnejša rešitev od zgolj občasnih terapevtskih intervencij.

## ZAHVALA

Avtorici se najlepše zahvaljujeva Anji Radšel, dr. med., idejni vodji projekta, ki nama je omogočila sodelovanje pri projektu Anemia Interventions, nosilkama projekta Meredith Brooks in Lydii Gaya, kolegu Denisu Voga, dr. med, laboratorijskemu tehniku Williamu, sestri Rodi, družini Gaya ter vsem testiranim otrokom in nosečim ženskam. Skupaj smo pod afriškim soncem vodili projekt do uspešnega zaključka.

## LITERATURA

1. De Benoist B, McLean E, Egli I, et al eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2008 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf)
2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2011 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
3. Murphy MF, Wainscoat J, Pasi KJ. Haematological disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Kumar & Clark's clinical medicine. 7th ed. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2009. p. 387–442.
4. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001; 131 (2 Suppl 2): 649–66.
5. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, et al. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr.* 1994; 124 (5): 645–54.
6. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001; 131 (2 Suppl 2): 616–33.
7. Shaw JG, Friedman JF. Iron Deficiency Anemia: Focus on Infectious Diseases in Lesser Developed Countries. *Anemia.* 2011; 10 pagesdoi: 10.1155/2011/260380
8. Kumar A, Rai AK, et al. Cord Blood and Breast Milk Iron Status in Maternal Anemia. *Pediatrics.* 2008; 121; e673.
9. Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77 (1): 44–51.
10. Hokama T, Takenaka S, Hirayama K, et al. Iron status of newborns born to iron deficient anaemic mothers. *J Trop Ped.* 1996; 42 (2): 75–7.
11. Friedman JF, Kanzaria HK, McGarvey ST. Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms. *Trends Parasitol.* 2005; 21 (88): 386–92.
12. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al. Hookworm infection. *N Engl J Med.* 2004; 351 (8): 799–807.
13. Trowbridge F, Martorell R. Summary and recommendations. *J Nut.* 2002; 132 (4 Suppl 1): 875–9.
14. Yip R. Prevention and control of iron deficiency: policy and strategy issues. *J Nut.* 2002; 132: (4 Suppl 1): 802–5.
15. Fomon SJ, Nelson SE, Ziegler EE. Retention of iron by infants. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20: 273–90.
16. Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatol.* 2001; 6 (5): 425–35.

17. Elia M. Nutrition. In: Kumar P, Clark M, eds. Kumar & Clark's clinical medicine. 7th ed. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2009. p. 207-38.
18. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2009 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf)
19. Sembam RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (4): 271-81.
20. Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world. *Ann Hematol.* 2011; 90 (4): 369-77.
21. De Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008; 29 (2 Suppl 1): 238-44.
22. Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, et al. Folate deficiency is associated with nutritional anaemia in Lebanese women of childbearing age. *Public Health Nutr.* 2006; 9 (7): 921-7.
23. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health.* 2010; 10: 329.
24. Matak P, Zumerle S, Mastrogiannaki M, et al. Copper deficiency leads to anemia, duodenal hypoxia, upregulation of HIF-2 $\alpha$  and altered expression of iron absorption genes in mice. *PLoS One.* 2013 8 (3): e59538.
25. Fox PL. The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. *Biomaterials.* 2003; 16(1): 9-40.
26. Prohaska RJ. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Adv Nutr.* 2011; 2 (2): 89-95.
27. Harris ZL, Durley AP, et al. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96 (19): 10812-7.
28. Fairhurst RM, Welles TE. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 3437-62.
29. Perkins JD, Were T. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7 (9): 1427-42.
30. World Health Organization. World Malaria Report 2008 [internet]. Ženeva: World Health Organization; 2008 [citirano 2013 Sep 21]. Dosegljivo na <http://www.malaria.org/malaria2008.pdf>
31. Duffy PE, Fried M. Malaria in the pregnant woman. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005; 295: 169-200.
32. Erhardt S, Gerd D., et al. Malaria, anemia, and malnutrition in african children--defining intervention priorities. *J Infect Dis.* 2006; 194 (1): 108-14.
33. Newton CR, Warn PA, Winstanley PA, et al. Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health.* 1997; 2 (2): 165-78.
34. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; 87-93.
35. Maguire JH. Intestinal nematodes (roundworms). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 3577-86.
36. Olds RL. Deworming the World. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013; 124: 265-274.
37. Crompton DW, Whitehead RR. Hookworm infections and human iron metabolism. *Parasitology.* 1993; 107 Suppl 1: 137-45.
38. Roche M, Layrisse M. The nature and causes of «hookworm anemia». *Am J Trop Med Hyg.* 1966; 15 (6): 1029-102.
39. Salih AB. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol.* 2009 July; 15(3): 201-207.
40. Windle JH, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics.* 2007; 119 (3): 754-9.
41. Sarker SA, Gyr K. Non-immunological defence mechanisms of the gut. *Gut.* 1992; 33 (7): 987-93.
42. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin Hematol.* 1988; 25 (3): 208-18.
43. Means Jr. RT. The anaemia of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13 (2): 151-62.
44. Northfelt DW. Hematologic manifestations of HIV [internet]. San Francisco: HivInSite; 1998 [citirano 2013 Nov 7]. Dosegljivo na <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01-09>
45. Van Den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (1 Suppl 1): 247-56.
46. Weatherall DJ, Provan AB. Red cells I: inherited anaemias. *Lancet.* 2000; 355 (9210): 1169-75.
47. Kohne E. Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108 (31-32): 532-40.