

Potreba za transfuzijskim liječenjem u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom

Mitrović, Nikša

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:573004>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikša Mitrović

POTREBA ZA TRANSFUZIJSKIM LIJEČENJEM U BOLESNIKA S
MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Akadska godina 2014./2015.

Mentorica: prof. dr. sc. Maja Radman

Split, studeni 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikša Mitrović

POTREBA ZA TRANSFUZIJSKIM LIJEČENJEM U BOLESNIKA S
MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

Diplomski rad

Akadska godina 2014./2015.

Mentorica: prof. dr. sc. Maja Radman

Split, studeni 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Mijelodisplastični sindrom	2
1.1.1. Etiologija i epidemiologija	2
1.1.2. Patogeneza	3
1.1.3. Klasifikacija	4
1.1.3.1. FAB klasifikacija	5
1.1.3.2. SZO klasifikacija	6
1.1.3.3. IPSS-R sustav bodovanja	9
1.1.4. Klinička slika	11
1.1.5. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza	11
1.1.6. Prognoza	15
1.1.7. Liječenje	15
1.2. Transfuzijsko liječenje	19
1.2.1. Prijetransfuzijsko ispitivanje	19
1.2.2. Transfuzije eritrocita	19
1.2.3. Transfuzije granulocita	21
1.2.4. Transfuzije trombocita	22
1.3. Transfuzijsko liječenje mijelodisplastičnog sindroma	24
1.3.1. Liječenje anemije	24
1.3.2. Liječenje trombocitopenije	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	28
3. ISPITANICI I POSTUPCI	30
4. REZULTATI	32
5. RASPRAVA	45
6. ZAKLJUČAK	52
7. LITERATURA	54
8. SAŽETAK	58
9. SUMMARY	60
10. ŽIVOTOPIS	62

1.1. MIJELODISPLASTIČNI SINDROM

Mijelodisplastični sindrom (MDS) obuhvaća skupinu klonalnih poremećaja krvotvorne matične stanice obilježenih različitim poremećajima u morfologiji i sazrijevanju staničnih prekursora jedne ili više loza, uz posljedične citopenije u perifernoj krvi te različitu sklonost progresiji u akutnu mijeloičnu leukemiju.¹

Dakle, mijelodisplazije su heterogena skupina zloćudnih tumorskih bolesti hematopoetske matične stanice koje se manifestiraju poremećenom proliferacijom, diferencijacijom i sazrijevanjem hematopoeze, tj. specifičnim morfološkim promjenama u koštanoj srži, tzv. dishematopoezom i klinički očituju zatajenjem rada koštane srži, a patološki postojanjem displastične morfologije u jednoj ili više krvnih loza u koštanoj srži ili perifernoj krvi.²⁻⁴

Unatoč povećanoj staničnoj proliferaciji postoji povećana apoptoza koja uzrokuje nepodudarnost između celularnosti koštane srži i perifernih citopenija.³ Bolest može prijeći u akutnu leukemiju, najčešće mijeloičnu pa se sindrom mijelodisplazije naziva i sindromom predleukemije, što nije opravdano jer do transformacije dolazi samo u dijelu bolesnika.^{1,2}

1.1.1. Etiologija i epidemiologija

Iako se MDS smatra klonalnim poremećajem, ni priroda, a ni stupanj zahvaćenosti multipotetne i usmjerenih krvotvornih matičnih stanica nisu do kraja razjašnjeni.¹ Ove bolesti nastaju ili *de novo* ili se pojavljuju godinama nakon ekspozicije kemoterapiji. U mlađih se osoba poremećaj opaža nakon zračenja, primjene citostatika, izlaganja benzenu i drugim otapalima, ali i bez poznatih uzroka. Pretpostavlja se da i RNA virusi mogu biti uzročnici mijelodisplazija.¹ Ostali rizični čimbenici uključuju izloženost kemoterapiji (alkilirajući agensi i inhibitori topoizomeraze II), kloramfenikolu, produktima naftnog rafiniranja, pušenju i imunosupresiji.⁴

Poremećaj koji dovodi do MDS-a nastaje u genomu jedne matične stanice i teško ga je dokazati. Određivanjem izoenzima G-6-PDH u ženskih osoba heterozigota potvrđeno je da je mijelodisplazija klonalna bolest, a poremećaj primarno zahvaća pluripotentne matične stanice. Klonalna proliferacija pluripotentne matične stanice zbiva se postupno i u ranoj se fazi

klinički očituje slabošću funkcije koštane srži. U daljnjem tijeku, posebice u uznapredovaloj fazi, pojavljuje se karakterističan poremećaj kromosoma koji obično uzrokuje transformaciju u akutnu leukemiju.²

MDS se smatra bolešću starije populacije, pojavljujući se najčešće nakon 50. godine života uz medijan dobi pri dijagnozi u sedmom desetljeću života. Danas je to čest hematološki poremećaj s godišnjom incidencijom koja varira od 2-12 slučajeva na 100 000 ljudi, ali se povećava do 50 na 100 000 ljudi među populacijom starijom od 70 godina, a javlja se 1,5 do 2 puta češće u muškaraca nego u žena.^{1,2,4} Zatajenja koštane srži uzrokovana nekim nasljednim sindromima su važan rizični čimbenik za razvoj MDS-a u dječjoj dobi.⁴

1.1.2. Patogeneza

U patogenezi bolesti važnu ulogu imaju genska oštećenja koja dovode do poremećene funkcije tumor-supresorskih gena, patološke ekspresije staničnih onkogenih ili drugih poremećaja koji u konačnici dovode do neprimjerenog rasta hematopoetskog klon. Citogenetski poremećaji su prisutni u oko polovice bolesnika, pri čemu se češće viđa aneuploidija nego kromosomske translokacije. Najčešće se radi o gubitku jednog dijela ili cijelih kromosoma 5, 7 i 20, o trisomiji 8 ili o translokaciji (11q23), koja je često povezana s liječenjem inhibitorima topoizomerase.¹

MDS uzrokuje citopeniju ili citopenije unatoč celularnoj koštanoj srži. Maligne matične stanice posjeduju povećani proliferativni potencijal, ali i ubranu apoptozu, rezultirajući u neučinkovitom sazrijevanju. Apoptoza je naglašenija u ranijim stadijima bolesti. Napredovanjem bolesti stanična apoptoza sve više opada što bi mogao biti jedan od mehanizama koji objašnjava daljnji razvoj bolesti. Točan okidač koji inicira daljnji razvoj bolesti nije još uvijek poznat, ali se smatra da se radi o tzv. „teoriji dva udarca“ koji se odvija na genetičkoj, kao i na epigenetičkoj razini. Prekomjerna proizvodnja upalnih citokina pomaže ubranu apoptozu u ranijim stadijima.

Također, postoje dokazi koji sugeriraju uključenost mikrookoliša koštane srži, preko otpuštanja vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) koji ubrzava apoptozu putem otpuštanja brojnih drugih citokina. VEGF se također pokazao odgovornim za povećanje umnažanja leukemijskih matičnih stanica. Stanični imunološki odgovor posredovan T-

stanicama se smatra odgovornim u podskupini oboljelih od MDS-a kod kojih se bolest manifestira u mlađoj životnoj dobi i koji imaju hipocelularnu koštanu srž.⁴

1.1.3. Klasifikacija

S napretkom u razumijevanju patogeneze, razvijala se i klasifikacija MDS-a.⁴ Francusko-američko-britanska kooperativna skupina (FAB) je 1982. predložila klasifikaciju MDS-a temeljenu na određenim morfološkim kriterijima, koju je 2002. zamijenila predložena, a onda kasnije i revidirana, podjela Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).^{1,4,5} Iste godine na International MDS Risk Analysis Workshopu definiran je novi Internacionalni prognostički sustav bodovanja, *International Prognostic Scoring System (IPSS)* koji kombinira različite laboratorijske nalaze što će u nastavku biti detaljnije razmotreno.⁵

Iako aktualnom podjelom nisu obuhvaćeni, postoji nekoliko jasnih kliničkih entiteta MDS-a koje vrijedi detaljnije razmotriti.

Sindrom 5q⁻ obuhvaća prisutnost ozbiljne hipoplastične anemije, normalan ili povećani broj eritrocita, atipične megakariocyte u koštanoj srži i komparativno neosjetljiv klinički tijek uz popratnu izoliranu deleciju dugog kraka kromosoma 5. Za razvrstavanje u ovu podskupinu po SZO-u moraju postojati gore navedeni kriteriji i broj blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži manji od 5%.

Hipoplastični MDS se pojavljuje u manjem broju oboljelih od MDS-a koji prikazuju hipocelularnu koštanu srž. Postoje dokazi koji upućuju na T-stanicama imunosno posredovani mehanizam zatajenja koštane srži kod ovih bolesnika, oni bi mogli odgovoriti na liječenje antitimocitnim globulinom i ciklosporinom.

MDS povezan s liječenjem (*treatment-related MDS* ili tMDS) se najčešće pojavljuje u bolesnika s dijagnosticiranim tumorima koji su povezani s dobrom prognozom kao što su karcinom dojke i testisa te non-Hodgkinov i Hodgkinov limfom. Primjerice, 1,7% pacijenata s karcinomom dojke će razviti sekundarnu bolest koštane srži s prosječnim vremenom od 18 mjeseci. tMDS i akutna mijeloična leukemija se pojavljuju u otprilike 5-20% bolesnika s non-Hodgkinovim i Hodgkinovim limfomom. tMDS varira od sporadičnih MDS-a koji teže biti vezani s određenim kromosomskim abnormalnostima. tMDS nakon izlaganja alkilirajućim

agensima je vezan uz deleciju kromosoma 5 ili 7 i javlja se 3-5 godina nakon terapije. Inhibitori topoizomerase II kao što su daunorubicin, etopozid i tenopozid uzrokuju tMDS ili akutnu mijeloičnu leukemiju s translokacijama u koje su uključeni MLL geni na 11q23, a obično se manifestira 1-3 godine nakon liječenja.⁴

1.1.3.1. FAB klasifikacija

Francusko-američko-britanska (FAB) kooperativna skupina je 1982. predložila klasifikaciju MDS-a temeljenu na morfološkim kriterijima, koja je slijedećih 20 godina predstavljala kamen temeljac za kliničko djelovanje i istraživačke studije MDS-a. Ipak, značajna heterogenost primijećena među FAB podskupinama (Tablica 1) povećala je potrebu za prognostičkim sistemom koji će omogućavati bolje predviđanje preživljenja i leukemijskih transformacija u oboljelih od MDS-a.⁵

Obzirom na postotak blasta u koštanoj srži i perifernoj krvi FAB klasifikacija dijeli MDS na 5 podvrsta. Danas FAB klasifikacija više nije u čestoj upotrebi, no ovdje se navodi kao referenca.⁶

Tablica 1. FAB klasifikacija iz 1982. godine ⁷

Podvrsta	% blasta u perifernoj krvi	% blasta u koštanoj srži
Refraktorna anemija (RA)	≤ 1	< 5
Refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima (RARS)	≤ 1	< 5
Refraktorna anemija s viškom blasta (RAEB)	≤ 5	50-20
Refraktorna anemija s viškom blasta u transformaciji (RAEB-T)	≤ 5	21-29
Kronična mijelomonocitna leukemija (CMML)	< 5	≤ 20

1.1.3.2. SZO klasifikacija

Svjetska zdravstvena organizacija je 2002. objavila novi prijedlog klasifikacije MDS-a. Nova podjela se temeljila na varijablama koje su se pokazale ključnima u stratificiranju ishoda preživljenja i leukemijske progresije u oboljelih od MDS-a, uključujući jednostruku ili višestruku povijest nasljednih hematopoetskih displazija, uže intervale u praćenju postotka blasta i specifične citogenetičke abnormalnosti.

Nerazjašnjenom pitanju jasnog razlikovanja MDS-a i akutne mijeloične leukemije se također pristupilo s različitih strana i to snižavanjem praga postotka blasta u koštanoj srži kojim se definira progresija u akutnu leukemiju, terapijskim sjedinjenjem akutne leukemije i MDS-a u jedinstvenu kategoriju te prepoznavanjem novog entiteta koji je definiran kao akutna mijelična leukemija s višeložnom displazijom.

Nekoliko retrospektivnih studija različitih autora su nedavno potvrdile prognostičku važnost ove podjele. Među oboljelih od MDS-a bez suviška blasta, izolirana displazija crvene krvne loze se pokazala povezanom s boljom prognozom od onih s displazijama više krvnih loza. Vjerodostojnost ovih zaključaka potkrijepljena je činjenicom da bolesnici s poremećajima u isključivo crvenoj lozi imaju tek neznatno kraći životni vijek od prosjeka opće populacije.

Što se tiče naprednih stadija MDS-a, definiranje dviju kategorija oboljelih od refraktorne anemije s viškom blasta je pomoglo identificirati dvije skupine bolesnika sa značajnim razlikama u vremenu preživljenja i riziku od leukemijske transformacije. Podjela SZO-a je također iznjedrila neke nove podatke koji mogu služiti kao vodilja u kliničkom donošenju odluka te izboru liječenja. Za razliku od onih s višeložnim displazijama, bolesnici s jednoložnom displazijom su pokazali znatno veću vjerojatnost odgovora na liječenje hematopoetskim čimbenicima rasta, dok su bolesnici s 5q delecijom pokazali puno bolji odgovor na liječenje lenalidomidom.⁵

Mijelodisplastični sindromi se trenutno kategoriziraju prema postotku blasta u koštanoj srži i perifernoj krvi, broju displastičnih krvnih loza te postojanju prstenastih sideroblasta. Ovakva podjela je koristan alat u razlikovanju podvrsta MDS-a te kliničarima omogućava uvid u prognostičku dimenziju bolesti. Pokazalo se da podjela SZO može ne samo

predvidjeti prirodu bolesti nego i ishod nakon liječenja koje modificira bolest, uključujući alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

SZO klasifikacija omogućuje najbolji dijagnostički pristup mijeloidnim neoplazmama s mijelodisplazijom. Ipak, od njenog predlaganja 2002. i prve revizije 2008. godine pojavilo se nekoliko bioloških i analitičkih ograničenja. Najvažnija razlika u odnosu na FAB klasifikaciju je bilo spuštanje praga potrebnog za postavljanje dijagnoze akutne mijeloične leukemije (AML) s 30% na 20% blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži. Nekoliko istraživanja je pokazalo da bolesnici s 20-29% blasta pokazuju klinička obilježja, uključujući odgovor na liječenje i vrijeme preživljenja, slična onima s 30% i više blasta.

Prema predloženoj SZO klasifikaciji, ovi bolesnici se svrstavaju u kategoriju oboljelih od AML-a s višeložnom displazijom, u kategoriju koja obuhvaća bolesnike koji u povijesti bolesti imaju MDS, kao i pacijente koji se isprva prezentiraju s AML-om i displazijom u više krvnih loza u koštanoj srži. Ipak, određeni broj bolesnika s MDS-om u anamnezi i 20-29% blasta u koštanoj srži se klinički manifestiraju s osobinama sličnijima oboljelima od MDS-a nego onima od AML-a.

Prema tome, iako postotak blasta u koštanoj srži nedvojbeno reflektira prirodu bolesti, jasno je da kod mijeloidnih neoplazmi s 20-29% blasta postotak blasta *per se* nije dovoljan za jasno razlikovanje ovih kliničkih entiteta i da dodatni podaci trebaju biti uzeti u obzir i uključeni u klasifikaciju i donošenje kliničkih odluka. Podjelu mijelodisplastičnog sindroma prema SZO donosi Tablica 2.⁸

Tablica 2. SZO klasifikacija mijelodisplastičnih sindroma iz 2008.

Podvrsta	Nalazi krvi	Koštana srž
Refraktorna citopenija s displazijom jedne loze (RCUD); refraktorna anemija (RA), refraktorna neutropenija (RN), refraktorna trombocitopenija (RT)	Citopenija jedne loze Nema ili rijetki blasti (<1%) Povremeno zamijećena bicitopenija	Displazija jedne loze (≥10% stanica u jednoj mijeloidnoj lozi) <5% blasta <15% prstenastih sideroblasta unutar eritroidnih prekursora

Refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima (RARS)	Anemija, bez blasta	Izolirana eritroidna displazija <5% blasta ≥15% prstenastih sideroblasta unutar eritroidnih prekursora
Refraktorna citopenija s višeložnom displazijom (RCMD)	Citopenija (citopenije) Nema ili rijetki blasti (<1%) Bez Auerovih štapića <1x10 ⁹ /L monocita	Displazija u ≥10% stanica u dvije ili više mijeloidnih loza <5% blasta Bez Auerovih štapića (postotak prstenastih sideroblasta je nevažan)
Refraktorna anemija s viškom blasta-1 (RAEB-1)	Citopenija (citopenije) <5% blasta Bez Auerovih štapića <1x10 ⁹ /L monocita (slučajevi s Auerovim štapićima i >5% blasta u perifernoj krvi i >10% blasta u koštanoj srži se trebaju klasificirati kao RAEB-2)	Displazija jedne ili više loza 5-9% blasta Bez Auerovih štapića (slučajevi s Auerovim štapićima i <5% blasta u perifernoj krvi i <10% blasta u koštanoj srži se trebaju klasificirati kao RAEB-2)
Refraktorna anemija s viškom blasta-2 (RAEB-2)	Citopenija (citopenije) 5-19% blasta Povremeno Auerovi štapić <1x10 ⁹ /L monocita	Displazija jedne ili više loza 10-19% blasta Povremeno Auerovi štapići
Mijelodisplastični sindrom, neklasificirani (MSD-U)	Citopenije Nema ili rijetki blasti (β1%)* * RCUD i RCMD s 1% mijeloblasta u perifernoj krvi	Jasna i nedvosmislena displazija <10% stanica jedne ili više mijeloidnih loza praćena s citogenetskom abnormalnosti se smatra dostatnim dokazom za postavljanje dijagnoze MDS- a <5% blasta

Mijelodisplastični sindrom vezan uz izoliranu deleciju del(5q)	Anemija Normalan ili povećan broj trombocita Nema ili rijetki blasti (<1%)	Normalni ili povećani megakariociti s hipolobuliranim jezgrama, <5% blasta Bez Auerovih štapića Izolirana del(5q)
---	---	--

1.1.3.3. Klasifikacijski sustav IPSS-R

Mnogi prognostički modeli su predlagani obzirom na demografske varijable i različite parametre bolesti, kao što su dob, broj perifernih citopenija, broj blasta u koštanoj srži, razina laktat-dehidrogenaze i kariotipske abnormalnosti. International Prognostic Scoring System (IPSS) definiran je 1997. godine i kombinira podatke o postotku blasta u koštanoj srži, citogenetičke abnormalnosti i broj perifernih citopenija primijećenih u trenutku postavljanja dijagnoze, omogućujući razlikovanje 4 rizične skupine s različitim ishodima preživljenja i rizicima od leukemijske transformacije. IPSS se pokazao uspješnim u širokim područjima različitih neovisnih populacija bolesnika i, usprkos manjim odstupanjima i nepodudarnostima, postao zlatni standard za klinička istraživanja i donošenje odluka.⁵

Revidirani IPSS (IPSS-R, od eng. *Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplasia*) se temelji na multivarijantnoj analizi preživljenja i izostanka transformacije bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju kod 7012 bolesnika s *de novo* dijagnosticiranim neliječenim mijelodisplastičnim sindromom. Zbrojevi za svaku od 5 karakteristika bolesti se koriste za stvaranje 5 prognostičkih kategorija (Tablica 3). Uz ovih 5 osobina korištenih za izračun IPSS-R, performance status, razina feritina i laktat-dehidrogenaze su pokazali značajnu povezanost s preživljenjem, ali ne i s transformacijom u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Tablica 3. IPSS-R sustav bodovanja

Bodovi	Citogenetska kategorija*	Blasti u koštanoj srži (%)	Hemoglobin (g/dL)	Trombociti ($\times 10^9/L$)	Neutrofili ($\times 10^9/L$)
0	Vrlo dobra	≤ 2	≥ 10	≥ 100	≥ 0.8
0.5	-	-	-	50 – 99	< 0.8
1.0	Dobra	2.1 - 4.9	8 – 9.9	< 50	-
1.5	-	-	< 8	-	-
2.0	Srednja	5 – 10	-	-	-
3.0	Loša	> 10	-	-	-
4.0	Vrlo loša	-	-	-	-

Tablica 4. Upotreba zbroja za procjenu rizičnih kategorija i prognoze

Bodovi	Rizična kategorija	Medijan ukupnog preživljenja (godine)	Prosječno vrijeme za 25% rizik transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju (godine)
≤ 1.5	Vrlo mala	8.8	NR
2.0 – 3.0	Mala	5.3	10.8
3.5 – 4.5	Srednja	3.0	3.2
5.0 – 6.0	Visoka	1.6	1.4
> 6.0	Vrlo visoka	0.8	0.73

* Citogenetičke kategorije:

- **Vrlo dobra:** -Y, del(11q)
- **Dobra:** normalni kariogram, del(5q), del(12p), del(20q), dvostruka, uključujući del(5q)
- **Srednja:** del(7q), +8, +19, i(17q), bilo koji drugi jednostruki ili dvostruki samostalni klonovi
- **Loša:** -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dvostruka, uključujući -7/del(7q), složene s 3 abnormalnosti
- **Vrlo loša:** složene s >3 abnormalnosti

U usporedbi s originalnim IPSS-om, IPSS-R ima dodatnu rizičnu kategoriju, dvije dodatne citogenetičke rizične kategorije (uključujući neke citogenetičke abnormalnosti niže prevalencije), napola dijeli postotke blasta te obuhvaća individualni stupanj citopenije u

svakog bolesnika pojedinačno. Na taj način IPSS-R omogućava znatno preciznije prognostičke vrijednosti za razliku od originalnog IPSS-a.⁹

1.1.4. Klinička slika

U velikog broja bolesnika dijagnostički postupak započne slučajno, nakon rutinskog pregleda krvne slike. Takvi bolesnici prilikom postavljanja dijagnoze najčešće nemaju nikakve simptome. S druge strane, oni bolesnici koji imaju simptome, najčešće se javljaju zbog postupnog nastanka slabosti, nepodnošenja napora, dispneje i ostalih simptoma anemije – vodećeg uzroka smetnji kod oboljelih od MDS-a.¹

No, MDS je klinički heterogeni poremećaj. Njegove kliničke manifestacije su rezultat općeg zatajenja rada koštane srži: anemija koja uzrokuje blijedilo, umor i nedostatak daha; trombocitopenija koja uzrokuje abnormalna krvarenja i purpure; leukopenija koja vodi do infekcija, najčešće bakterijskih – drugim riječima, radi se pokazateljima karakterističnim za pancitopeniju.^{2,4}

Klinička slika ovisi o tipu bolesti. Refraktorna anemija (RA) i refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima (RARS) ne pokazuju ozbiljnije kliničke promjene, a ostali tipovi anemija, uz početne znakove slabosti funkcije hematopoeze i potrebe potpornog liječenja, pokazuju progresiju u akutnu leukemiju, a time očituju simptome i znakove koji se opisuju u akutnim leukemijama.² Zahvaćenost limfnih čvorova i hepatosplenomegalija su rijetke, kao i vrućice neinfektivnog porijekla, artralgijske ili bolovi u kostima.^{1,4}

1.1.5. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

U dijagnostičkom postupku najvažniju ulogu imaju pregled periferne krvi i koštane srži, a konačna dijagnoza mijelodisplazije temelji se na kliničkoj slici i citološkim, histološkim i citogenetičkim pokazateljima.^{1,2} U perifernoj krvi se u više od 85% bolesnika nalazi anemija, vrlo često makrocitna. Eritrociti mogu biti dimorfni (≥ 2 populacije), pa uz populaciju velikih eritrocita može koegzistirati normalna ili pak hipokromna mikrocitna populacija. Uz anizocitozu nerijetko je prisutna i poikilocitoza, te bazofilni punktati u eritrocitima.

Anemija može biti jedini poremećaj, no može je pratiti i neutropenija, koja je prisutna u oko 50% bolesnika, i/ili trombocitopenija, koju kod dijagnoze nalazimo u 25% bolesnika.¹ Granulociti su smanjeni i mogu pokazivati manjak granula, uz poremećaj kemotaksije te adhezivne i fagocitne funkcije. Pelgerova anomalija (jezgra s jednim ili dvama režnjevima) često se opaža. Trombociti su ili veliki ili mali, a broj im je smanjen.²

Mijelodisplaziju odlikuje dishematopoeza koja se, uz anemiju, granulocitopeniju i trombocitopeniju i normocelularnom ili hipercelularnom koštanom srži, očituje i karakterističnim morfološkim promjenama (Tablica 5). Morfološke promjene u refraktornoj anemiji primarno zahvaćaju eritroidnu lozu. Temeljna morfološka promjena refraktorne anemije s prstenastim sideroblastima su upravo prstenasti sideroblasti (eritroidni prekursori s mitohondrijima obloženima željezom) koji čine >15% eritroblasta koštane srži.^{2,4} Često budu pronađeni i multinuklearni eritroblasti, a prethodne nezrele stanice granulocitne loze pokazuju poremećaj u stvaranju primarnih i sekundarnih granula pa se često nađu agranulirani mijelociti i monociti. Megakariociti su obično mali s binuklearnom jezgrom.²

Tablica 5. Morfološke promjene u mijelodisplaziji

Mijeloidna loza	Periferna krv	Koštana srž
Eritroidna loza	Ovalomakrocitoza Eliptocitoza Akantocitoza Stomatocitoza Eritrociti poput suze Eritroblasti Bazofilne punktacije Howell-Jollyjeva tjelešca	Megaloblastična eritrocitopoeza Prstenasti sideroblasti Internuklearni mostovi Karioreksa Fragmentacija jezgre Citoplazmatska vakuolizacija Veći broj jezgara
Granulocitna loza	Pseudo-Pelger Auerovi štapići Hipogranulacija Nuklarni produljci Hipersegmentacija Jezgre poput prstena	Poremećaj granulacije Zastoj sazrijevanja na razini mijelocita Povećano stvaranje monocitoidnih stanica Poremećena lokalizacija nezrelih prethodnih stanica

Megakariocitna loza	Veliki trombociti Hipogranulirani ili agranulirani trombociti	Mikromegakariociti Veliki mononuklearni oblici hipogranulacija Veliki broj malih jezgara
----------------------------	---	---

U nedostatku drugih uzorka, zatajenje koštane srži (citopenija) s nalazima normalne ili povećane celularnosti koštane srži s displastičnim mijeloidnim stanicama je kamen-temeljac u utvrđivanju dijagnoze MDS-a. Ponekad se dijagnoza postavlja retrospektivno nakon transformacije bolesti u akutnu leukemiju. U manjeg dijela bolesnika dijagnoza može ostati nejasna, kao citopenija bez dokaza displazije. Kompletna krvna slika često pokazuje smanjeni broj retikulocita i povećan MCV. Razmaz periferne krvi može pokazivati ovalne makrofitične eritrocite, hipogranularne neutrofile i gigantske trombocite.

Biopsija koštane srži je ključna u postavljanju dijagnoze.⁴ Celularnost je normalna ili povećana, osim u rijetkim slučajevima kada može biti i smanjena. Promjene morfologije stanica u koštanoj srži se mogu naći u jednoj ili više hematopoetskih loza i ne postoji nalaz koji je karakterističan samo za MDS, a promjene po tipu displastične morfologije ne moraju postojati u svih oboljelih od MDS-a i subjektivnost nalaza može predstavljati značajan dijagnostički izazov.^{1,4}

Morfološke abnormalnosti uključuju diseritropoezu, karioreksu, megaloblastične eritrocitne prekursora s višestrukim jezgrama i neusklađenim sazrijevanjem jezgre i citoplazme. Prstenasti sideroblasti se često identificiraju. Vidljiva je dominacija nezrelih mijeloidnih stanica (mijeloblasta i promijelocita) i granulocitni prekursori mogu pokazivati neusklađeno sazrijevanje jezgre i citoplazme. Zreli granulociti su često hipogranularni i hipolobulirani. Megakariociti su se nalaze u normalnom ili povišenom broju, a obično su manji i imaju manje jezgrenih režnjeva.^{1,4}

Osim morfoloških, postoje i funkcionalne promjene koje se očituju povećanim sadržajem fetalnog hemoglobina, povećanom aktivnosti nekih eritrocitnih enzima te kvalitativnom promjenom eritrocitnih antigena. Histološka slika koštane srži pokazuje poremećaj arhitekture i staničnosti. Kromosomske promjene nalazimo u 40-70% bolesnika s mijelodisplazijom. Najčešće kromosomske promjene su navedene u Tablici 6.²

Tablica 6. Citogenetičke promjene u mijelodisplaziji

Citogenetička promjena	Kliničkopatološka slika
Delecija del(5q31)	5q ⁻ sindrom
Delecija del(17p)	Pelgerova promjena s citoplazmatskim vakuolama u neutrofila
Monosomija 7	Poremećaj funkcije
Poremećaj kromosoma 3 (3q26)	Trombocitoza i dismegakariocitopoeza
Poremećaj kromosoma 12 (12p)	RAEB ili CMMoL
Delecija 20q	Refraktorna anemija

Mutacija onkogen *ras* pojavljuje se u oko 20% slučajeva, a mutacija onkogen *fms* u otprilike 15% bolesnika. Takozvani 5q⁻ sindrom karakterizira manjak dijela kromosoma 5, u starijih ženskih osoba sa slikom makrocitne anemije, normalnim ili povećanim brojem trombocita uz mikromegakariocyte u koštanoj srži. Taj sindrom ima dobru prognozu.²

Incidencija rekurentnih citogenetičkih abnormalnosti je otprilike između 40-70% u de novo slučajevima, a 95% u sekundarnim. U situacijama gdje su morfološke osobine nejasne i dvosmislene, citogenetika je vrlo koristan alat u postavljanju dijagnoze MDS-a. Kromosomske delecije su među najčešćim pronađenim abnormalnostima. Najčešće delecije zahvaćaju duge krakove kromosoma 5, 7, 11, 13 i 20, te kratke krakove kromosoma 12 i 13. Gubitak cijelog kromosoma je druga najčešća abnormalnost. Najučestalije monosomije pogađaju kromosome 5, 7 i Y. Trisomije su treće na ljestvici najčešćih citogenetičkih abnormalnosti i u najvećem broju slučajeva zahvaćaju kromosome 8, 11 i 21. Balansirane translokacije koje su česte u akutnoj mijeloidnoj leukemiji su vrlo rijetke kod MDS-a, no zato su nebalansirane mnogo češće.

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) postaje važan dijagnostički alat u procjeni MDS-a. Za razliku od citogenetike, koja se može provoditi samo na stanicama u metafazi, FISH se može provoditi i na stanicama u interfazi. Također, ima prednost zbog bržeg dobivanja rezultata te više osjetljivosti i specifičnosti. Metodom FISH se mogu zamijetiti klonalni kriptički defekt u otprilike 3-15% bolesnika s MDS-om koji imaju normalnu citogenetiku te kromosomske abnormalnosti, u znatno ranijoj fazi bolesti. Ipak, FISH je ciljane metoda i može samo otkriti ono što se i traži te stoga ne može zamijeniti citogenetiku.⁴

1.1.6. Prognoza

Transformacija bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju se događa u otprilike 10-50% svih oboljelih i varira između podvrsta MDS-a te korelira s godinama preživljenja.⁴ Bolesnici s 5q⁻ sindromom i oni s refraktornom anemijom (sa ili bez prstenastih sideroblasta) obično žive godinama. Oni s refraktornom anemijom s viškom blasta ili teškom pancitopenijom vezanom uz monosomiju 7 imaju znatno lošiju prognozu i očekivano im se preživljavanje mjeri u mjesecima. Lošu prognozu ima i većina bolesnika sa sekundarnim sindromom mijelodisplazije. Pogoršanje pancitopenije, nastanak novih kromosomskih poremećaja te porast broja blasta loši su prognostički čimbenici.

Morbiditet, a i smrtnost bolesnika s ovim heterogenim poremećajem najčešće je uzrokovana nekom od komplikacija insuficijencije mijelopoeze, dok u nekih bolesnika uzrok smrti uopće nije povezan s MDS-om.¹ Prognoza može biti okvirno procijenjena pomoću IPSS-a. Ovaj sustav dodjeljuje bodove određenim laboratorijskim parametrima, a pacijentov ukupni zbroj se može koristiti za okvirnu procjenu za razine rizika.⁴

1.1.7. Liječenje

Svrha liječenja je kontrola simptoma citopenije, poboljšanje kvalitete života i preživljenja te sprječavanje progresije bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. Planiranje i izbor terapije ovisi o trima uvjetima: dobi bolesnika, psihofizičkom statusu i prognostičkom bodovnom sustavu za mijelodisplazije koji određuje kategorije rizika od ovog sindroma.

Usto u pojedinim podskupinama mijelodisplazije postoje pretkazatelji dobrog terapijskog odgovora. Bolesnici sa sniženom razinom eritropoetina pokazuju dobar terapijski odgovor na primjenu rekombinantnog eritropoetina. Imunosupresijsko liječenje kao u aplastičnih anemija (antitimocitni globulin s ciklosporinom ili bez njega) vrijedi primijeniti u bolesnika koji su HLA-DR2 pozitivni (50-60% odgovor), ili posjeduju PNH+ populaciju stanica. U bolesnika s 5q⁻ sindromom povoljan terapijski učinak se postiže talidomidom ili njegovim derivatom lenalidomidom.²

Suportivno liječenje predviđa liječenje transfuzijama eritrocitima i trombocitima, a koriste se kada bolesnik ima simptomatsku anemiju i transfuzije trombocita kada broj trombocita padne ispod 100.^{2,4}

Davanje eritropoetina (EPO) u dozama od 40 000 UI jednom ili dvaput tjedno je dalo dobar odgovor u 15-20% bolesnika, uz opasku da su bolesnici s nižim početnim razinama eritropoetina pokazivali bolji odgovor. Mijeloidni čimbenici rasta kao što su granulocitni kolonijско-stimulirajući čimbenik (G-CSF) i granulocitno/makrofagni kolonijско-stimulirajući čimbenik (GM-CSF) samostalno ili u kombinaciji s eritropoetinom dovode do odgovora od 25-70% u razini neutrofila. Kod bolesnika s refraktornom anemijom s prstenastim sideroblastima (RARS), koja je otporna na davanje samog eritropoetina, dodavanje mijeloidnih čimbenika rasta može poboljšati odgovor. Bolesnici s transfuzijskim potrebama od <2 jedinice mjesečno i razinom eritropoetina od <500 U/L su pokazali najbolji odgovor na liječenje čimbenicima rasta.

Imunomodulator, kao što je talidomid, inhibira angiogenezu, mijenja stanični imunosni odgovor, modulira različite citokine i ima izravni antileukemijski i antiproliferativni učinak. Pokazao se da uklanja potrebu za krvnim transfuzijama ili barem značajno smanjuje potrebu za njima u oko 18% oboljelih od MDS-a; ipak, rijetko se koristi zbog svojih učinaka sedacije, konstipacije, neuropatije i tromboze. Ne pokazuje učinak na druge linije osim stanica crvene loze.

Lenalidomid je derivat talidomida sa sličnim mehanizmom djelovanja, uz dodatak pojačavanja signalizacije eritropoetinskih receptora. Potentniji je od talidomida i ima poželjniji profil nuspojava, kao što su neutropenija i trombocitopenija. Inducira značajan hematopoetski i citogenetički odgovor u oboljelih od MDS-a. Bolji odgovor na njega imaju oboljeli od niskorizičnog ili srednje rizičnog MDS-a i bolesnici s normalnom citogenetikom. Najbolji rezultati su se pokazali u bolesnika s 5q⁻ abnormalnostima, koji su u oko 70% slučajeva posve neovisni o transfuzijama ili imaju smanjenu potrebu za njima.

Azacitidin, demetilirajući agens, je pokazao ukupnu stopu odgovora od oko 60% sa ukupnom stopom remisije od 7% u bolesnika s MDS-om, bez obzira o podskupini bolesti. Glavne nuspojave uključuju mučninu i povraćanje, neutropeniju te trombocitopeniju. Ne

postoji studija koja bi usporedila djelovanje decitabina s azacitidinom no čini se da su odgovori na liječenje u 3. fazi kliničkih testiranja otprilike jednaki.

Alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) je primarna metoda liječenja kod oboljelih od MDS-a. Potpuno izlječenje varira od 29-40%, sa stopom mortaliteta bez relapsa od 37%-50%, dok je stopa mortaliteta s relapsom bolesti iznosi 23-48%, u slučaju kad je riječ o HLA-identičnom srodnom donoru. HSCT je ujedno i metoda izbora za mlade bolesnike s prikladnim donorom. Prognostički čimbenici obuhvaćaju dob, trajanje bolesti, fazu bolesti i postotak blasta u koštanoj srži, citogenetičke abnormalnosti, vrstu donora i intenzitet predtransplantacijskih postupaka kojima se poboljšava stanje bolesnika. U bolesnika s uznapređovalom fazom bolesti, razumna strategija liječenja je kemoterapija kojom se suzbija broj blasta prije same transplantacije. Uspješnost režima slabijeg intenziteta predtransplantacijskih postupaka u bolesnika starije životne dobi i pridruženim komorbiditetom tek treba utvrditi.⁴

Faktore rasta GM-CSF i G-CSF treba primijenjivati samo u bolesnika s izrazitom neutropenijom u slučaju sumnje ili dokazane infekcije koja ne pokazuje odgovor na antimikrobno liječenje. Oko 20-40% bolesnika pokazuje povoljan inicijalni odgovor na liječenje eritropoetinom. No doza je eritropoetina znatno veća od uobičajene (≥ 150 U/kg triput tjedno, ili 40 000 U/kg jednom tjedno, odnosno 150 μ g darbepoetin alfa jednom tjedno). Najbolji odgovor pokazuju bolesnici u kojih je serumska razina eritropoetina <100 mU/mL. Terapijski odgovor se opaža unutar 6 do 8 tjedana od početka liječenja. Danas se sve češće primjenjuju dugodjelujući pripravci eritropoetina (darbepoetin), bilo sam, bilo u kombinaciji s dugodjelujućim G-CSF (pegilirani rekombinantni G-CSF, pegfilgrastim). Oba se lijeka daju bolesniku jednom u dva do tri tjedna. No liječenje tim pripravcima izrazito je skupo pa su potrebni čvrsti medicinski dokazi njihove djelotvornosti u mijelodisplazija.

Primjena malih ili standardnih doza citostatika dugi je niz godina predstavljala standardno liječenje bolesnika s mijelodisplazijom, posebice u onih visokog rizika. Malim dozama citarabina (20 mg s.c. svakih 12 sati tijekom 10-14 dana) kompletna remisija bolesti se postiže u 20% bolesnika. Primjena azacitidina također dovodi do sličnog terapijskog odgovora. Važno je naglasiti da je u liječenih bolesnika kvaliteta života znatno poboljšana.

Primjena još jednog analoga pirimidina, decitabina, koji inhibira metilaciju DNA i na taj način potiče staničnu diferencijaciju, pokazuje dobar učinak u starijih bolesnika s mijelodisplazijom. Intenzivno citostatsko liječenje i alogena transplantacija terapijski je pristup kojeg treba primijeniti u mlađih bolesnika dobrog psihofizičkog statusa s visokim prognostičkim rizikom. Pristup liječenju na temelju prognostičkog bodobnog sustava, dobi i psihofizičkog statusa bolesnika prikazuje Tablica 7.²

Tablica 7. Terapijski pristup u bolesnika s mijelodisplazijom

Bolesnici	Terapijski pristup
≤ 60 godina Odličan status performans IPSS mali i intermedijarni-1 (očekivano preživljenje 5-12 godina)	Potporno liječenje (transfuzije) Eritropoetin Drugi faktori rasta (G-CSF, GM-CSF) Male doze Ara-C ATRA, talidomid, imunosupresijsko liječenje
≤ 60 godina Odličan status performans IPSS intermedijarni-2 i veliki (očekivano preživljenje 0,3-1,8 godina)	Intenzivno citostatsko liječenje (slično kao i u AML-u) Alogenična transplantacija
> 60 godina Odličan status performans IPSS niski i intermedijarni-1 (očekivano preživljenje 3-5 godina)	Potporno liječenje (transfuzije) Eritropoetin Kemoterapija smanjenog intenziteta (male doze Ara-C, azaditidin, decitabin)
> 60 godina Odličan status performans IPSS intermedijarni-2 i visoki rizik (očekivano preživljenje 0,5-1,1 godina)	Kemoterapija smanjenog intenziteta (male doze Ara-C, azaditidin, decitabin)
Loš status performans bez obzira na dob	Potporno liječenje (transfuzije) Eritropoetin Kemoterapija smanjenog intenziteta (male doze Ara-C, azaditidin, decitabin)

1.2. LIJEČENJE TRANSFUZIJAMA KRVÍ

Načelo suvremenog transfuzijskog liječenja jest nadoknada krvnog sastojka čija je razina u bolesnikovoj krvi snižena. Za racionalno i učinkovito transfuzijsko liječenje sniženu razinu krvnog sastojka treba izmjeriti kako bi se učinkovitost liječenja mogla procijeniti kliničkim i laboratorijskim pokazateljima. Cilj transfuzijskog liječenja nije podizanje razine sastojka krvi koji se nadoknađuje na normalne vrijednosti nego na vrijednosti koje zadovoljavaju fiziološke potrebe.

Bolesniku trebaju biti objašnjeni razlozi te korist i rizici od transfuzijskog liječenja, ali i mogućnosti drugih oblika liječenja. Zbog rizika od transfuzijskog liječenja u medicinsku dokumentaciju bolesnika nužno je upisati tko je zatražio transfuzijsko liječenje i zašto je transfuzija krvi primljena.

1.2.1. Prijetransfuzijsko ispitivanje

Prijetransfuzijsko ispitivanje bolesnika temeljna je zadaća bolničke transfuzijske službe. Ono obuhvaća sustav identifikacije bolesnika, uzorka krvi bolesnika i doze, provjeru ABO i Rh (D) krvne grupe bolesnika, probirne testove otkrivanja eritrocitnih protutijela u bolesnikovom serumu, provjeru dobivenih rezultata s prethodnim nalazima te križnu reakciju između davateljevih eritrocita i bolesnikova seruma. Cilj prijetransfuzijskog ispitivanja je povećati sigurnost transfuzijskog liječenja, procijeniti preživljenje transfundiranih eritrocita te smanjiti broj neželjenih reakcija na transfuziju krvi.

1.2.2. Liječenje transfuzijama eritrocita

Pri odlučivanju za transfuzijsko liječenje koncentratima eritrocita uz laboratorijske pokazatelje hemoglobina i/ili hematokrita, nužno je uzeti u razmatranje uzrok, stupanj i trajanje anemije, te bolesnikovu dob. Pri odluci valja procijeniti rizik od transfuzijskog liječenja s obzirom na korist. Različit je pristup liječenju kirurškog bolesnika, bolesnika u šoku ili sepsi u usporedbi s liječenjem bolesnika s kroničnom anemijom.

Pri donošenju odluke o transfuzijskom liječenju bolesnika s kroničnom anemijom prvo treba utvrditi razloge anemije. Ako je posrijedi anemija uzrokovana nedostatkom željeza,

vitamina B₁₂, folne kiseline ili ako je anemija posljedica nekog drugog razloga koji se može ukloniti, transfuzijsko liječenje ne treba započinjati. No bolesnici s mijelodisplastičnim sindromom, aplastičnom anemijom i infiltracijom koštane srži zloćudnim stanicama trebat će transfuziju krvi.

U tijeku kronične anemije organizam se kompenzacijskim mehanizmima prilagođava nižoj razini kisika u krvi. Lakšem otpuštanju kisika u tkivima pridonose povećana koncentracija 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima i pad pH krvi. Povećava se srčani minutni volumen povećanjem udarnog volumena i broja otkucaja. Kompenzacijski mehanizmi mogu odgoditi pojavu simptoma anemija do razine hemoglobina od 70 g/L. Simptomi anemije brže će se pojaviti u bolesnika s naglim sniženjem razine hemoglobina, u bolesnika koji ima oštećene kompenzacijske mehanizme (oštećena srčana ili plućna funkcija) ili u bolesnika s povećanim potrebama za kisikom (sepsa) (Tablica 8).

Pri odluci o započinjanju transfuzijskog liječenja bolesnika s kroničnom anemijom treba uzeti u obzir simptome anemije, bolesnikovu dnevnu aktivnost i rizike transfuzijskog liječenja. Bolesnici na kroničnoj transfuzijskoj terapiji, uz ostale rizike transfuzijskog liječenja, imaju i rizik od preopterećenja željezom, posebice oni koji boluju od teških nasljednih hemolitičkih anemija koje zahtijevaju transfuzijsko liječenje od ranog djetinjstva.

Tablica 8. Preporuke za transfuziju koncentrata eritrocita (pri kroničnoj anemiji, normovolemiji)

Razina hemoglobina	Postupak
Hb $\geq$ 100 g/L	Transfuzija najčešće nije potrebna
Hb 80-100 g/L	Transfuziju treba izbjeći (transfuzijsko liječenje malokad potrebno)
Hb 60-80 g/L	Transfuziju treba pokušati izbjeći (transfuzijsko liječenje kada su znakovi anemije klinički izraženi)
Hb $\leq$ 60 g/L	Gotovo uvijek primijeniti transfuzijsko liječenje

U odraslog bolesnika transfuzija jedne doze krvi povisit će hematokrit za 3-4%, odnosno hemoglobin 10-15 g/L. Broj transfundiranih doza ovisi o željenom porastu hematokrita/hemoglobina. Jedna doza koncentrata opravdana je u srčanih bolesnika i pri transfuzijama nepodudarnih eritrocita.

Transfuziju krvi treba primijeniti kroz filter čije su pore veličine 170 μm . Brzinu transfuzije treba prilagoditi bolesnikovu kliničkom stanju. Zbog mogućih akutnih reakcija transfuziju krvi treba započeti sporo (25 mL/15 min). Jednu dozu krvi treba transfundirati 1-2 sata, ali ne dulje od 4 sata. U srčano dekompenziranih bolesnika transfuziju treba primijeniti brzinom 1 mL/kg/h. U liječenju životno ugroženih bolesnika zbog krvarenja treba dati >1 mL/kg/10 min uz uporabu mikrofiltra radi prevencije mikroembolija.

Transfuzije eritrocita najčešće su neopravdane ako je Hb prije transfuzije bio 80 g/L, a prethodna 24 sata nije zabilježeno naglo sniženje razine hemoglobina (20 g/L), te ako je Hb prije transfuzije bio 60 do 80 g/L, a bolesnik nije imao stenokardije, EKG znakove ishemije/infarkta u 24 sata ili infarkt miokarda u u posljednjih 6 mjeseci, odnosno ako nije izgubio 1 000 mL krvi.

1.2.3. Liječenje transfuzijama granulocita

Rizici od infekcije u neutropeničnih bolesnika ovise o stupnju, dužini trajanja i o brzini nastanka neutropenije. Ako neutropenija traje dovoljno dugo (18 dana) gotovo svaki bolesnik će imati infekciju (94%). Infekcije u neutropeničnih bolesnika najčešće su uzrokovane gram-negativnim mikroorganizmima, *Staphylococcus aureusom* i gljivicama (*Candida* i *Aspergillus*). Uvođenjem G-CSF i GM-CSF u liječenje tih bolesnika smanjio se broj dana s brojem granulocita $<500 \times 10^9/\text{L}$, broj infekcija i broj dana parenteralne primjene antibiotika. U liječenju tih bolesnika korist od intravenske primjene gama-globulina nije sigurno dokazana.

Zbog većih mogućnosti liječenja neutropeničnih bolesnika smanjilo se zanimanje za granulocitne transfuzije. No, njihova je učinkovitost dokazana u liječenju gram-negativnih sepsi u neutropeničnih bolesnika, kao i u liječenju sepse u neutropeničnih prematurusa. Granulocitne transfuzije mogu biti učinkovite i u diseminiranim gljivičnim infekcijama. Za odluku o započinjanju liječenja granulocitnim transfuzijama najvažniji je čimbenik očekivano trajanje neutropenije. U bolesnika s hipoplazijom koštane srži uz broj leukocita $0,5 \times 10^9/\text{L}$ te dokazanom bakterijskom i gljivičnom infekcijom, uz nedjelotvornost specifične antibiotske terapije nakon 72 sata primjene, te pogoršanjem bolesnikova kliničkog stanja, treba započeti liječenje granulocitima.

Koncentrati granulocita priređuju se staničnim separatorom. Svaka doza mora sadržavati 1×10^{10} granulocita u 200-350 mL plazme. Da bi se povećao broj granulocita u krvotoku davatelja, rabe se kortikosteroidi, hidroksietil škrob (HES – eng. *Hydroxyethyl starch*) ili hematopoetski faktori rasta (G-CSF). Nakon primjene G-CSF u zdravih se davatelja ne povećava samo broj granulocita nego se pospješuje njihova funkcija, što može pridonijeti većem terapijskom učinku transfundiranih granulocita. Granulocite treba primijeniti odmah nakon skupljanja. Čuvaju se na 20-24° C, najduže 24 sata nakon pripreve. U pripravku se nalazi različit broj limfocita, trombocita i eritrocita.

Jedna transfuzija granulocita (1×10^{10}) povećava broj granulocita u perifernoj krvi za $0,2 \times 10^9/L$. Kada se započne liječenje transfuzijama granulocita, treba ih primjenjivati najmanje četiri uzastopna dana. Učinkovitost transfuzija granulocita procjenjuje se porastom broja granulocita u perifernoj krvi, poboljšanjem bolesnikova kliničkog stanja i pojavom granulocita u sputumu.

1.2.4. Liječenje transfuzijama trombocita

Mogućnost primjene koncentrata trombocita smanjila je smrtnost trombocitopeničnih bolesnika i omogućila liječenje lijekovima koji potiskuju stvaranje trombocita. Povezanost učestalosti i težine krvarenja s brojem trombocita dokazana je u mnogim istraživanjima.^{10,11} Tako je zapaženo da krvarenje nastaje kada je razina trombocita $<20 \times 10^9/L$, a njegova se učestalost znatno povećava kada je broj trombocita $<10 \times 10^9/L$. Transfuzije trombocita primjenjuju se za sprječavanje ili za liječenje krvarenja u bolesnika s trombocitopenijom ili trombocitopatijom. Koncentrat trombocita iz 500 mL krvi daje najmanje $5,5 \times 10^9/L$ trombocita po dozi. Jedna doza takvog koncentrata može povećati broj trombocita u krvi bolesnika tjelesne mase 75 kg za $6 \times 10^9/L$. Stoga je uobičajeno transfundirati jednu dozu koncentrata za 10 kg tjelesne mase ili 4 doze na m^2 tjelesne površine. Za liječenje visokorizičnog bolesnika (sepsa, splenomegalija, akutno krvarenje, drugi poremećaj zgrušavanja krvi) broj doza trombocita treba povećati 2-3 puta.

Za proizvodnju trombocitnih koncentrata krv jer potrebno preraditi u šest sati od uzimanja. Nakon dvostrukog centrifugiranja trombociti se resuspendiraju u 50 mL plazme i, ovisno o vrsti plastične vrećice, čuvaju 3-5 dana. Čuvaju se na 22° C uz neprestanu agitaciju.

Trombocitni se koncentratu mogu pripravljati i staničnim separatorima. Tada se od jednog davatelja može skupiti 6-8 doza trombocita.

Najčešći razlog za transfuziju trombocita jest sprječavanje krvarenja u bolesnika s trombocitopenijom. Tijekom 70-ih godina razlog za profilaktičnu transfuziju je bio broj trombocita $<20 \times 10^9/L$. Stjecanjem iskustva u liječenju bolesnika s trombocitnim koncentratima uočeno je da bolesnici s brojem trombocita $<5 \times 10^9/L$ imaju mnogo veći rizik od spontanog krvarenja nego bolesnici čiji je broj trombocita veći od tih vrijednosti. Te su spoznaje promijenile mišljenje o tome kada treba započeti profilaktične transfuzije trombocita. Suvremena je preporuka da se s transfuzijama započinje kada je broj trombocita $<10 \times 10^9/L$ (Tablica 9).

O davanju transfuzije trombocita ne može se odlučiti samo na temelju broja trombocita nego treba procijeniti opće bolesnikovo stanje. Vrućica, infekcija, DIK, i ostali poremećaji zgrušavanja krvi, nagli pad trombocita, liječenje amfotericinom B ili heparinom povećavaju sklonost krvarenju. U tim slučajevima profilaktičnu transfuziju trombocita treba primijentiti kada je broj trombocita $10-20 \times 10^9/L$. Bolesnici s aplastičnom anemijom ili mijelodisplazijom, ako nemaju neki od rizika krvarenja, ne trebaju transfuzije trombocita.

Tablica 9. Preporuke za transfuziju trombocita

Razina trombocita	Postupak
Tr $> 50 \times 10^9/L$	transfuzija trombocita nije potrebna, krvarenje je rijetko uzrokovano trombocitpenijom
Tr $50-20 \times 10^9/L$	kirurški bolesnici koji krvare, profilaktične transfuzije za velike kirurške zahvate
Tr $20-10 \times 10^9/L$	profilaktične transfuzije za bolesnike s drugim rizicima od krvarenja
Tr $< 10 \times 10^9/L$	profilaktične transfuzije, osim za bolesnike s aplastičnom anemijom
Tr $< 5 \times 10^9/L$	profilaktične transfuzije i za bolesnike s aplastičnom anemijom

U trombocitopeničnog bolesnika s brojem trombocita $14-20 \times 10^9/L$ punkcija i/ili biopsija koštane srži može se sigurno učiniti bez transfuzije trombocita, uz jak pritisak na mjesto uboda nakon zahvata. U bolesnika s brojem trombocita $<50 \times 10^9/L$ potrebne su transfuzije trombocita kada treba učiniti agresivan dijagnostički postupak (biopsija tkiva,

lumbalna punkcija, ugradnja Hickmanovog katetera) ili manji kirurški zahvat (incizija, vađenje zuba).

Apsolutni razlog za transfuziju trombocita jest akutno krvarenje bolesnika s trombocitopenijom. To su najčešće bolesnici s mijelosupresijom uzrokovanom citostatskim lijekovima i zračenjem, uz broj trombocita $<50 \times 10^9/L$. Bolesnici s većim brojem trombocita obično ne krvare ako trombocitopenija nije udružena s još nekim poremećajem zgrušavanja krvi.¹²

1.3. TRANSFUZIJSKO LIJEČENJE MDS-A

Mnogi oboljeli od MDS-a se u vrijeme postavljanja dijagnoze prezentiraju asimptomatski ili pak s klinički nespecifičnim simptomima kao što su umor, slabost, infekcije ili krvarenja koji se vežu uz postojanje pancitopenije.^{13,14} Većina oboljelih od MDS-a boluje od anemije koja može ostati najznačajniji klinički problem u oboljelih od niskorizičnog MDS-a s nepromjenjivim tijekom bolesti.¹³

1.3.1. Liječenje anemije

Trenutno liječenje anemije se temelji na učestalim eritrocitnim transfuzijama i eritroidnim čimbenicima rasta s ciljem olakšavanja simptoma anemije koja je najčešća citopenija povezana s MDS-om. Ipak, ovisnost oboljelih od MDS-a o ponavljanim eritrocitnim transfuzijama često rezultira značajnim kliničkim i ekonomskim posljedicama, lošijim ishodima i smanjenom kvalitetom života. Nadalje, intenzitet i dužina ovisnosti o eritrocitnim transfuzijama mogu utjecati na terapijski odgovor tijekom daljnje progresije bolesti. Eritropoetski čimbenici rasta mogu umanjiti potrebu za eritrocitnim transfuzijama u oboljelih od MDS-a, iako se samo kod manjeg dijela oboljelih manifestira klinički odgovor na primljenu terapiju. Nove terapijske strategije s ciljem smanjivanja ili eliminiranja potrebe za eritrocitnim transfuzijama u oboljelih od MDS-a obuhvaćaju imunomodulirajuće lijekove, imunosupresivnu terapiju i diferencijacijske agense.¹⁵

U više od 80% oboljelih od MDS-a se na početku ili tijekom bolesti javlja anemija koja zahtijeva potpuno transfuzijsko liječenje eritrocitima (*eng. Red Blood Cell*, tj. *RBC transfusions*).¹⁶ Zbog kroničnosti anemije vezane uz MDS, ti bolesnici mogu razviti

dugoročnu ovisnost o eritrocitnim transfuzijama i potrebu za mjerama provođenja transfuzija, kao što je liječenje kelatorima željeza.¹⁷ Nadalje, ovisnost o transfuzijama u oboljelih od MDS-a značajno negativno utječe na njihovo preživljenje i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (HRQOL – *health-related quality of life*).¹⁷⁻¹⁹

Primarni cilj u potpornom liječenju MDS-a je stavljanje pod kontrolu simptoma koji su posljedica kroničnih citopenija. Transfuzije i/ili eritropoetski čimbenici rasta se kod bolesnika s anemijom koriste u svrhu smanjivanja slabosti i drugih simptoma.²⁰ Iz razloga što težina citopenija značajno varira između oboljelih od MDS-a, najprimjerenije metode potpornog liječenja se određuju na individualnoj bazi. Postoji konzenzus da bi bolesnici koji osjete simptome i znakove anemije, kao što su dispneja pri tjelesnoj aktivnosti i tahikardija, trebali primiti transfuziju bez obzira na njihove razine hemoglobina. Uobičajena praksa je početi s transfuzijama kada se razina hemoglobina u krvi spusti ispod <80 g/L (ili ispod <100 g/L kod pacijenata s koronarnom bolešću). Važan cilj upravljanja tijekom MDS-a je pronalaženje načina kako dugoročno korigirati anemiju i omogućiti bolesniku neovisnost o krvnim transfuzijama jer se ovisnost o RBC transfuzijama veže uz nezanemarive kliničke i ekonomske posljedice.^{19,20} U studiji koja je obuhvatila 30 europskih centara, značajan udio oboljelih od MDS-a u svim IPSS rizičnim kategorijama se smatrao ovisnim o eritrocitnim transfuzijama. S napredovanjem bolesti, neki su pacijenti zahtijevali i češće transfuzije.^{19,21}

Česte transfuzije eritrocita mogu uzrokovati ozbiljne kliničke komplikacije kao što su transfuzijske reakcije, infekcije i preopterećenje željezom.^{19,20,22-24} MDS bolesnici ovisni o transfuzijama imaju kraće ukupno preživljenje u usporedbi s bolesnicima koji nisu ovisni o transfuzijama.²⁵ U jednoj studiji koji je obuhvatila 50 oboljelih od MDS-a, u otprilike 80% transfuzija su se razvile pripadajuće komplikacije. Više od 50% ispitanika je pokazalo znakove transfuzijske reakcije ili potrebu za premedikacijom, a otprilike trećina bolesnika je razvila antitijela na eritrocite, trombocite i granulocite.¹⁹ Klinički, ekonomski i HRQOL teret ovisnosti o stalnim RBC transfuzijama podcrtava potrebu za novim terapijskim pristupima koji će oboljelima od MDS-a omogućiti dugotrajniji hematološki odgovor, vodeći k smanjenju broja potrebnih transfuzija ili ovisnosti o njima. Hematološki napredak koji bi vodio k tome klinički predstavlja iznimno važan terapijski cilj za one oboljele od MDS-a koji pate od kroničnih citopenija.

Prema našim saznanjima, trenutno ne postoji opće prihvaćena definicija ovisnosti o transfuziji obzirom na broj i učestalost primljenih jedinica krvi kroz određeni vremenski period. Uz to, među oboljelima postoje velike varijacije u razini hemoglobina koji služi kao indikator potrebe za početkom eritrocitnih transfuzija u svrhu liječenja zamora. Prema standardnim kriterijima za procjenu terapijskog odgovora International Working grupe (IWG), velikim hematološkim poboljšanjem u crvenoj krvnoj slici se smatra ili porast hemoglobina >20 g/L u oboljelih s razinom hemoglobina <110 g/L ili postizanje transfuzijske neovisnosti u dotad o transfuziji ovisnog bolesnika. Manjim eritroidnim odgovorom definiranim IWG-ovim kriterijima se smatra porast hemoglobina 10-20 g/L u bolesnika s prethodnom razinom <110 g/L ili 50%-tno smanjenje broja transfuzija u bolesnika ovisnih o transfuziji.²⁶

1.3.2. Liječenje trombocitopenije

Iako može biti frustrirajuće priznati, okosnicu liječenja MDS-a i dalje predstavljaju potporne mjere. One obuhvaćaju profilaktično liječenje infekcija uslijed neutropenije, postupke u rješavanju negativnih učinaka smanjenog kapaciteta transporta kisika uslijed anemije te liječenje krvarenja uslijed trombocitopenije. Ozbiljna trombocitopenija stavlja bolesnika u smrtonosni rizik od teškog krvarenja, iako se vjerojatnost unutrašnjeg krvarenja naglo povećava tek kada razina trombocita padne ispod 10×10^9 /L. Teška trombocitopenija povezana je s kraćim preživljenjem i povećanim rizikom od transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju, a incidencija takve trombocitopenije u niskorizičnim vrstama MDS-a se smatra da je oko 15% i usporediva je kroz sve stadije MDS-a.^{27,28}

Standardna terapija za liječenje trombocitopenije u MDS-u su opetovane trombocitne transfuzije, no one su kratkog terapijskog učinka i mogu potaknuti reakcije koje će uzrokovati da bolesnici postanu refraktorni na njihov učinak. Stoga kod nekih bolesnika postoji ozbiljna opasnost za razvojem životno-ugrožavajućih trombocitopenija i medicinska potreba za njihovim liječenjem.²⁹

Ciljevi u liječenju trombocitnim pripravcima tj. koncentratima trombocita su slijedeći: trombocitnom transfuzijom u bolesnikovu se cirkulaciju treba unijeti dovoljan broj trombocita kako bi se njihov broj povećao te kako bi se omogućila normalna hemostaza. Transfundirani trombociti moraju biti učinkoviti u sprječavanju i liječenju krvarenja, ali pritom ne smiju

uzrokovati pojačanu aktivnost sustava zgrušavanja krvi. Restriktivnim pristupom transfuzijskom liječenju mogućnost nuspojava smanjuje se na najmanju mjeru.³⁰

Učinkovitost trombocitne transfuzije često se izražava kao korigirani porast broja trombocita (engl. *corrected count increment*, CCI), koji se izračunava prema formuli:

$$\text{CCI} = [\text{broj trombocita poslije transfuzije} - \text{broj trombocita prije transfuzije (x } 10^9/\text{L)}] \times \text{tjelesna površina (m}^2\text{)} \div \text{broj trombocita u dozi (x } 10^{11}\text{)}$$

Ako je CCI izmjeren 1 sat nakon transfuzije >7,5 ili 24 sata nakon transfuzije >4,5, učinak trombocitne transfuzije se smatra zadovoljavajućim.^{31,32}

Ovom studijom će se istražiti podaci o potrebi za bolničkim transfuzijskim liječenjem oboljelih od MDS-a u KBC Split. Kao krovna regionalna zdravstvena ustanova, najveća zdravstvena kuća Splitsko-dalmatinske županije kojoj gravitira veliki broj populacije i ljudski, tehnološki, logistički i infrastrukturno osposobljena za transfuzijsko liječenje ove bolesti, KBC Split raspolaže značajnim brojem potrebnih podataka za provedbu ovog istraživanja čiji je cilj bio analizirati potrebu, vrstu i uspješnost transfuzijskog liječenja kod oboljelih od MDS-a.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kao što je već napisano, klinički tijek MDS-a varira od indolentnih oblika s blagom citopenijom do onih koji brzo napreduju u akutnu mijeloičnu leukemiju s teškom pancitopenijom.^{22,33}

Jednako kao što se radi o vrlo heterogenoj bolesti, tako se i liječenju MDS-a može pristupiti s više strana, ali sa zajedničkim nazivnikom nastojanja sprječavanja ili barem odgode dvaju neminovnih ishoda – leukemijske transformacije i ovisnosti o transfuzijskom liječenju.

Potporno liječenje, posebno eritrocitnim transfuzijama pri liječenju anemija, se smatra standardom u skrbi o oboljelima od niskorizičnog MDS-a prema IPSS-u.^{14,34} Ipak, većini oboljelih od MDS-a će u određenom trenutku, neovisno o njihovoj rizičnoj kategoriji prema IPSS-u, biti potrebne transfuzije eritrocita.^{13,33}

Kao krovna regionalna zdravstvena ustanova, najveća zdravstvena kuća Splitsko-dalmatinske županije kojoj gravitira veliki broj populacije i ljudski, tehnološki, logistički i infrastrukturno osposobljena za transfuzijsko liječenje ove bolesti, KBC Split raspolaže značajnim brojem potrebnih podataka za provedbu ovog istraživanja čiji je cilj bio analizirati potrebu, vrstu i uspješnost transfuzijskog liječenja kod oboljelih od MDS-a.

Organizacija studije: S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijsko istraživanje, a s obzirom na vremensku orijentaciju u retrospektivno. Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

Ispitanici: U istraživanju je obuhvaćeno 63 oboljelih od MDS-a, s ukupno 119 hospitalizacija, dakle 63 ispitanika koji su primljeni, liječeni i otpušteni sa Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2014.

Mjesto studije: Istraživanje je provedeno na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split (Križine).

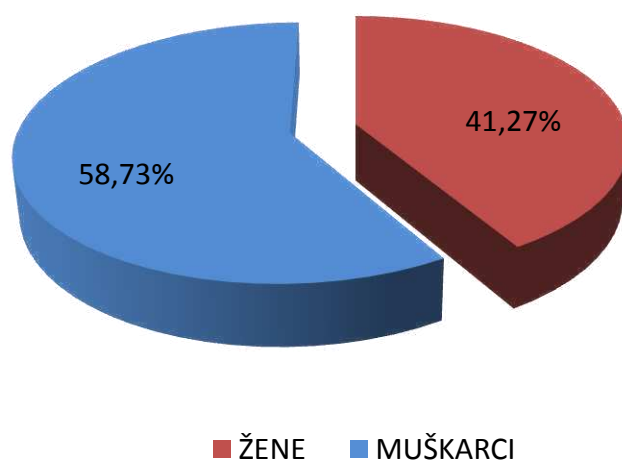
Metode prikupljanja podataka: Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz arhiva Klinike za unutarnje bolesti te Zavoda za transfuzijsku medicinu. Prvo su probirom otpusnih pisama izvađeni podaci o hospitaliziranim bolesnicima s dijagnozom MDS-a u navedenom periodu, a onda uspoređeni s bolesničkim kartonima iz arhive Klinike za unutarnje bolesti i Zavoda za transfuzijsku medicinu.

Obilježja ispitanika: dob, spol, MDS klasifikacija, godina početne dijagnoze, trajanje bolesti, prosječne razine eritrocita, trombocita i hemoglobina, broj primljenih transfuzija eritrocita i trombocita za vrijeme hospitalizacije te smrtni ishod.

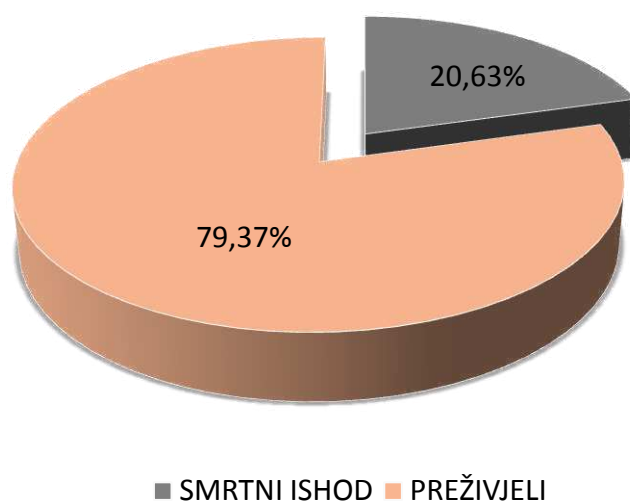
Statistička analiza: Prikupljeni podaci su uneseni u programsku obitelj Microsoft Office, tj. u Microsoft Word – program namijenjen obradi teksta i Microsoft Excel – program za izradu tabličnih i grafičkih proračuna.

Analizom dostupne medicinske dokumentacije KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 31. prosinca 2014. godine istraživanje je obuhvatilo 63 individualna pacijenta, odnosno 119 ukupno (Ž:M = 50:69), uzevši u obzir da ih je veliki broj bio hospitaliziran u više navrata.

Među 63 ispitanika je bilo 26 žena (41,27%) i 37 muškaraca (58,73%) (Slika 1), a smrtni ishod se dogodio kod 13 bolesnika (20,63%) (Slika 2), od toga 8 muškaraca (61,54%) i 5 žena (38,46%). Prosječno trajanje bolesti u slučajevima smrtnog ishoda je bilo 1,63 godine, dok je kod preživjelih 2,06 godina



Slika 1. Spolna raspodjela oboljelih od MDS-a (n=63)



Slika 2. Udio smrtnih ishoda u ukupnom broju ispitanika (n=63)

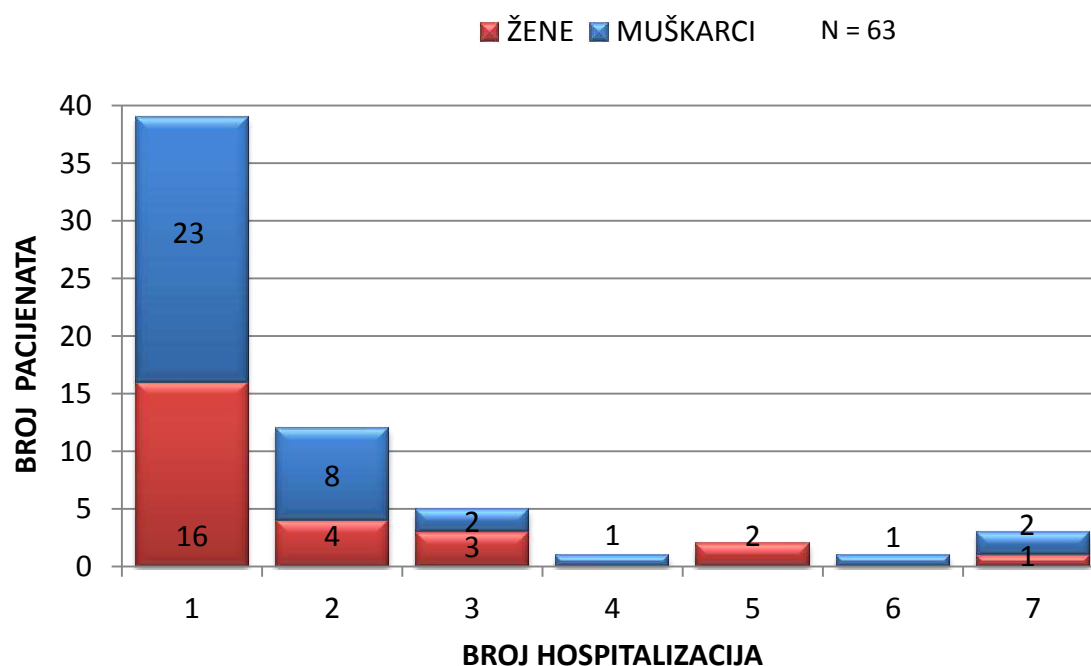
U promatranom dvogodišnjem razdoblju novodijagnosticirano je 25 ispitanika, što uzevši u obzir ukupan broj individualnih pacijenata čini čak 39,6%. Prosječna dob novodijagnosticiranih bolesnika je 73,6 godina, a promatranom periodu je samo jedna osoba od novodijagnosticiranih preminula.

Kao što je već rečeno, ukupan broj hospitalizacija u promatranom periodu je skoro dvostruko veći od pojedinačnog broja bolesnika za što su odgovorne nove ponavljajuće hospitalizacije već ranije bolnički liječenih ispitanika (Tablica 10).

Tablica 10. Podaci o broju i učestalosti hospitalizacija oboljelih od MDS-a

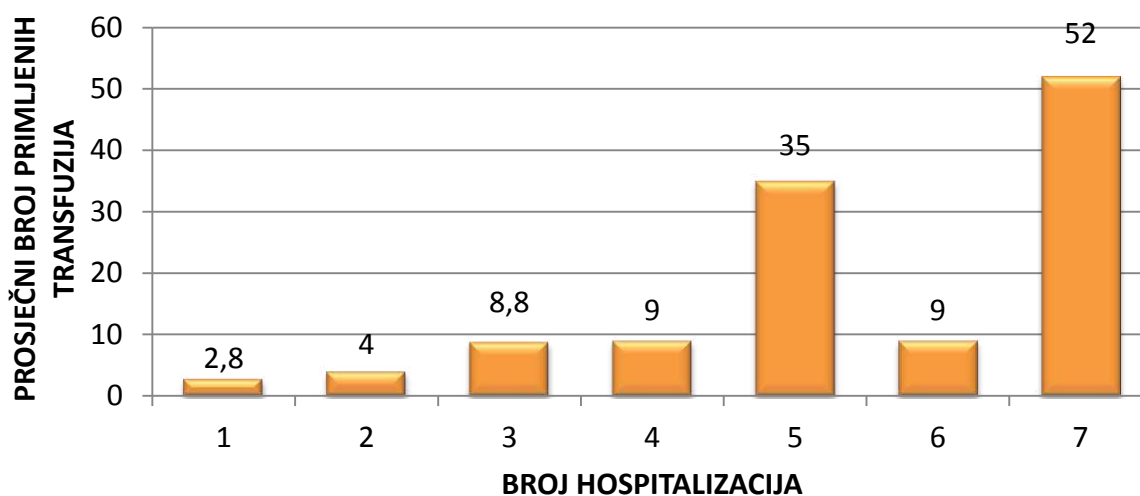
Broj hospitalizacija	1	2	3	4	5	6	7
Broj žena (Σ 26)	16	4	3	0	2	0	1
Broj muškaraca (Σ 37)	23	8	2	1	0	1	2
Ukupno pacijenti (Σ 63)	39	12	5	1	2	1	3
Udio u ukupnom broju	61,9%	19,05%	7,94%	1,59%	3,17%	1,59%	4,76%

Na donjoj slici (Slika 3) je prikazana učestalost hospitalizacija u odnosu na broj pacijenata. Iz nje je vidljivo da je najveći broj bolesnika (njih 39 od 63) samo jednom bio bolnički liječen te da je veći broj hospitalizacija bio potreban samo manjem broju bolesnika.



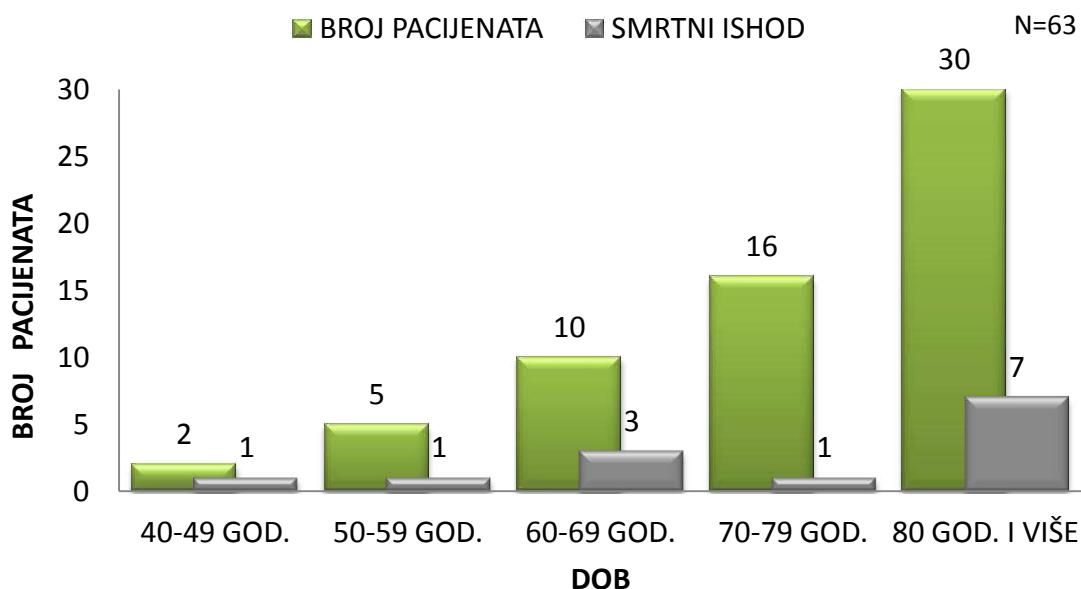
Slika 3. Učestalost hospitalizacija u odnosu na broj pacijenata i njihov spol

Na Slici 4 je sličnom analogijom prikazan prosječni broj svih primljenih transfuzija u odnosu na učestalost hospitalizacija.



Slika 4. Odnos učestalosti hospitalizacija i prosječnog broja ukupnih primljenih transfuzija

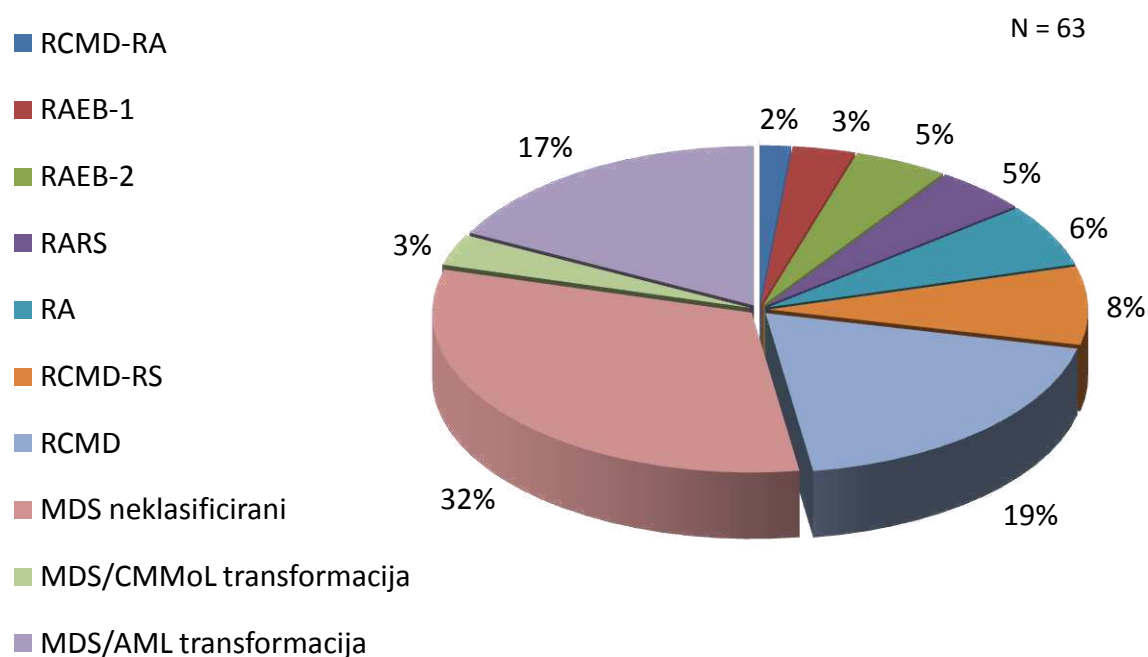
U svrhu dobivanja podataka o dobnoj raspodjeli promatrane populacije, ispitanici su podijeljeni u dobne skupine jednakih razreda (Slika 5), a njima su pridruženi i podaci o broju smrtnih ishoda. Najmlađa ispitanica je imala 43, a najstariji 91 godinu, dok je prosjek životne dobi svih ispitanika u studiji 74 godine.



Slika 5. Raspodjela broja bolesnika i smrtnih ishoda prema dobnim skupinama

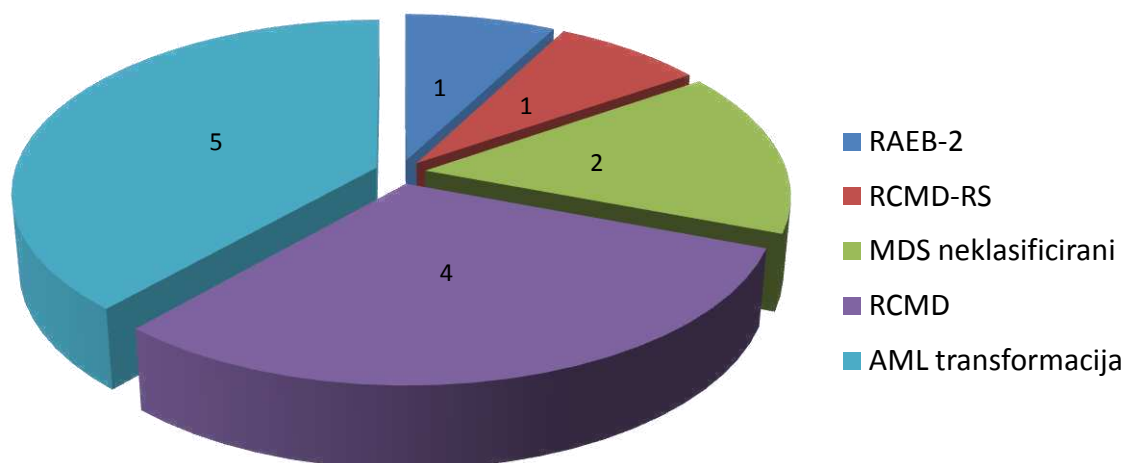
Prema važećoj SZO klasifikaciji koja dijeli ovu bolest u 8 podskupina, napravljena je analiza učestalosti određenih podvrsta MDS-a.⁸ Najzastupljenija dijagnoza je bila neklasificirani MDS (Slika 5). Važno je napomenuti da je 9 ispitanika u trenutku ulaska u ovo istraživanje bilo u prijelaznoj fazi transformacije iz MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju te 2 ispitanika u fazi transformacije MDS-a u kroničnu mijelomonocitnu leukemiju (CMMoL).

Također, kod nekoliko ispitanika je tijekom istraživanja došlo do promjene inicijalno postavljene dijagnoze: kod jedne bolesnice se sekundarni MDS pretvorio u AML, a kod jednog bolesnika u RCMD; kod dvoje bolesnika se neklasificirani MDS pretvorio u RA, kod jedne bolesnice u RAEB-1, kod jednog bolesnika u RCMD-RS, te kod jedne bolesnice u AML; kod jednog bolesnika se RCMD/mijelofibroza definirala u RCMD.



Slika 6. Zastupljenost kliničkih podvrsta MDS-a

Analizirajući povezanost određene podvrste MDS-a i broja smrtnih ishoda dobivena je očekivani podaci koji govore da je najveći broj smrtnih ishoda bio posljedica leukemijske transformacije i refraktorne citopenije s višeložnom displazijom – najagresivnijim kliničkim entitetima MDS-a (Slika 6).



Slika 7. Zastupljenost podvrsta MDS-a u smrtnim ishodima

Od 119 zabilježenih hospitalizacija u njih 90 (75,63%) su bile potrebne transfuzije eritrocita, u 56 slučajeva (47,05%) su bile davane transfuzije trombocita, a samo 2 slučaja su zahtijevala transfuziju svježe smrznute plazme zbog čega je posljednja kategorija ocijenjena kao statistički irelevantna i nije bila uključena u daljnju obradu. U 48 slučajeva (40,34%) je postojala indikacija za ordiniranjem i eritrocitne i trombocitne transfuzije.

U niže navedenoj Tablici 11 nudi se presjek čitavog istraživanja kroz sve prosječne parametre koji se odnose na sve ispitanike obuhvaćene istraživanjem.

Tablica 11. Deskriptivna statistika za sve ispitanike

	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Maximum
Prosječna razina E	2,74±	0,65	0,97	4,38
Prosječna razina Hgb	87,53±	17,12	38,00	169
Prosječna razina Tr	84,64±	95,35	1,00	389,50
Prosječni broj transfuzija E	1,67±	1,46	0,00	6
Prosječni broj transfuzija Tr	2,37±	5,92	0,00	40

Prosječne vrijednosti eritrocita i hemoglobina kod žena pri kojima je bila potrebna transfuzija eritrocita iznosile su $2,66 \times 10^{12}/L$, odnosno 86,01 g/L respektivno. Isti parametri za muškarce su bili neznatno niži: $2,58 \times 10^{12}/L$, odnosno 83,05 g/L respektivno. Govoreći o minimalnim laboratorijskim kriterijima potrebnim za donošenje odluke o ordiniranju eritrocitnih transfuzija, potrebno je reći da je najviša pojedinačna prosječna razina eritrocita u ženskoj populaciji ispitanica pri kojoj je bila potrebna transfuzija iznosila $4,06 \times 10^{12}/L$, dok se kod muškaraca radilo o razini od $3,66 \times 10^{12}/L$. No budući da se za procjenu potrebe za transfuzijom kao relevantnija mjera smatra razina hemoglobina, analizom tih podataka je pronađeno da su najviša razina hemoglobina pri kojoj je bila potrebna transfuzija kod žena iznosila 109,3 g/L te kod muškaraca 111,7 g/L, smještajući ih oboje ispod donje granice referentnih vrijednosti za odnosni spol.

Zbog jednostavnijeg pregleda, inidividualne prosječne razine eritrocita su svrstane u razrede i stavljene u odnos s brojem slučajeva u ovom istraživanju, posebno za žene i za muškarce obzirom na spolne razlike u referentnim vrijednostima za eritrocite, a priložene su u Tablici 12 za žene, odnosno Tablici 13 za muškarce.

Tablica 12. Zastupljenost kategoriziranih laboratorijskih vrijednosti eritrocita među ženskom populacijom studije u odnosu s prosječnim brojem primljenih eritrocitnih transfuzija

RAZINA ERITROCITA	1,00-1,49	1,50-1,99	2,00-2,49	2,50-2,99	3,00-3,49	3,50-3,99	4,00-4,49
Broj slučajeva (Σ 45)*	2	3	7	21	8	1	3
Prosječni broj primljenih E transfuzija	5	1	1,83	2	2,25	0	0

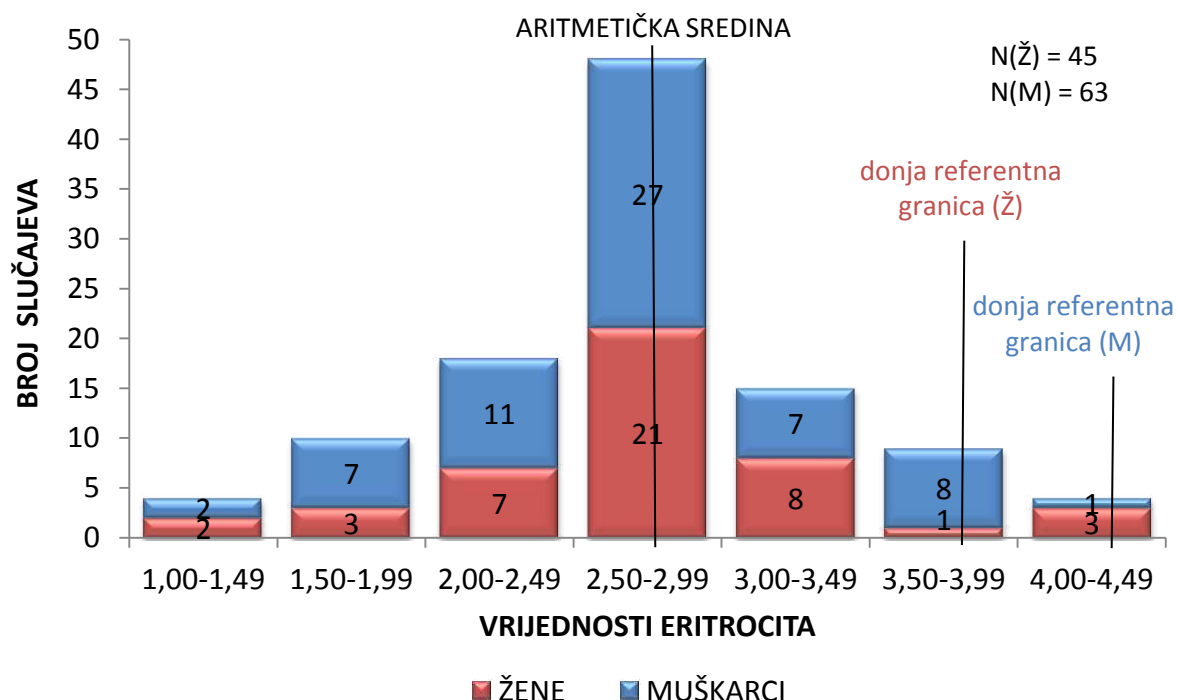
* Od ukupnog broja slučajeva liječenja ispitanica (50), prilikom 5 hospitalizacija nisu vađeni nalazi eritrocita, a u dodatnih 5 slučajeva davanja transfuzija eritrocita nije poznat broj primljenih krvnih jedinica. Ti slučajevi su izuzeti od izračuna.

Tablica 13. Zastupljenost kategoriziranih laboratorijskih vrijednosti eritrocita među muškom populacijom studije u odnosu s prosječnim brojem primljenih eritrocitnih transfuzija

RAZINA ERITROCITA	1,00-1,49	1,50-1,99	2,00-2,49	2,50-2,99	3,00-3,49	3,50-3,99	4,00-4,49
Broj slučajeva (Σ 63)*	2	7	11	27	7	8	1
Prosječni broj primljenih E transfuzija	2,5	2,14	1,9	1,64	1,28	0,29	0

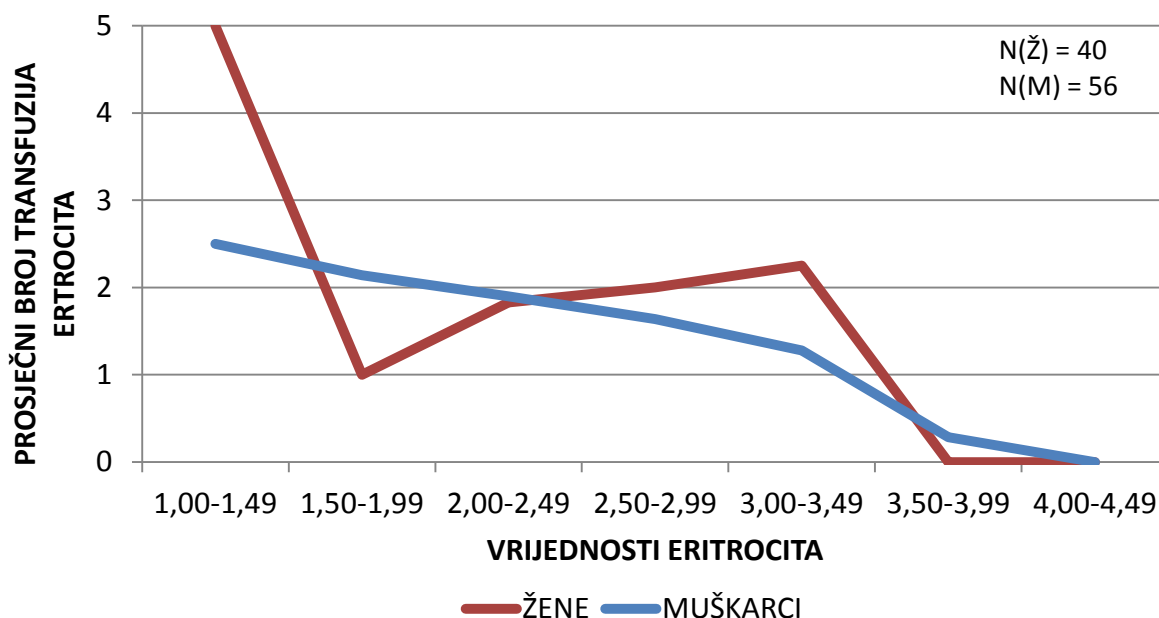
* Od ukupnog broja muškaraca (69), prilikom 6 hospitalizacija nisu vađeni nalazi eritrocita, a u dodatnih 7 slučajeva davanja transfuzija eritrocita nije poznat broj primljenih krvnih jedinica. Ti slučajevi su izuzeti od izračuna.

U svrhu slikovitijeg prikaza, prosječne laboratorijske vrijednosti eritrocita svih ispitanika su kategorizirane u razrede te vizualno predočene u relaciji s brojem slučajeva (Slika 8). Prosječna vrijednost eritrocita iznosi $2,77 \times 10^{12}/L$ za žene, odnosno $2,72 \times 10^{12}/L$ za muškarce.



Slika 8. Raspodjela i odnos broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti eritrocita

Prosječni broj primljenih eritrocitnih transfuzija kojeg je primila svaka hospitalizirana žena iznosi 1,95 doza. Kod muškaraca je on nešto manji i iznosi 1,54 doze. U nastavku je dan slikovni prikaz trenda prosječnog broja primljenih eritrocitnih transfuzija prema rastućim kategorijama laboratorijskih vrijednosti eritrocita (Slika 9).



Slika 9. Odnos prosječnog broja primljenih eritrocitnih transfuzija prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti eritrocita kod žena i muškaraca

Kao i kod eritrocita, inidivualne prosječne razine hemoglobina su također svrstane u razrede i stavljene u odnos s brojem slučajeva u ovom istraživanju, posebno za žene i za muškarce obzirom na spolne razlike u referentnim vrijednostima za eritrocite, a priložene su u Tablici 14 za žene, odnosno Tablici 15 za muškarce.

Tablica 14. Zastupljenost kategoriziranih laboratorijskih vrijednosti hemoglobina među ženskom populacijom studije u odnosu s prosječnim brojem primljenih eritrocitnih transfuzija

RAZINA HEMOGLOBINA	50-64	65-79	80-94	95-109	110-124
Broj slučajeva (Σ 45)*	2	5	30	6	2
Prosječni broj primljenih E transfuzija	5	2,2	1,77	2,2	0

* Od ukupnog broja slučajeva liječenja ispitanica (50), prilikom 5 hospitalizacija nisu vađeni nalazi hemoglobina, a u dodatnih 5 slučajeva davanja transfuzija eritrocita nije poznat broj primljenih krvnih jedinica. Ti slučajevi su izuzeti od izračuna.

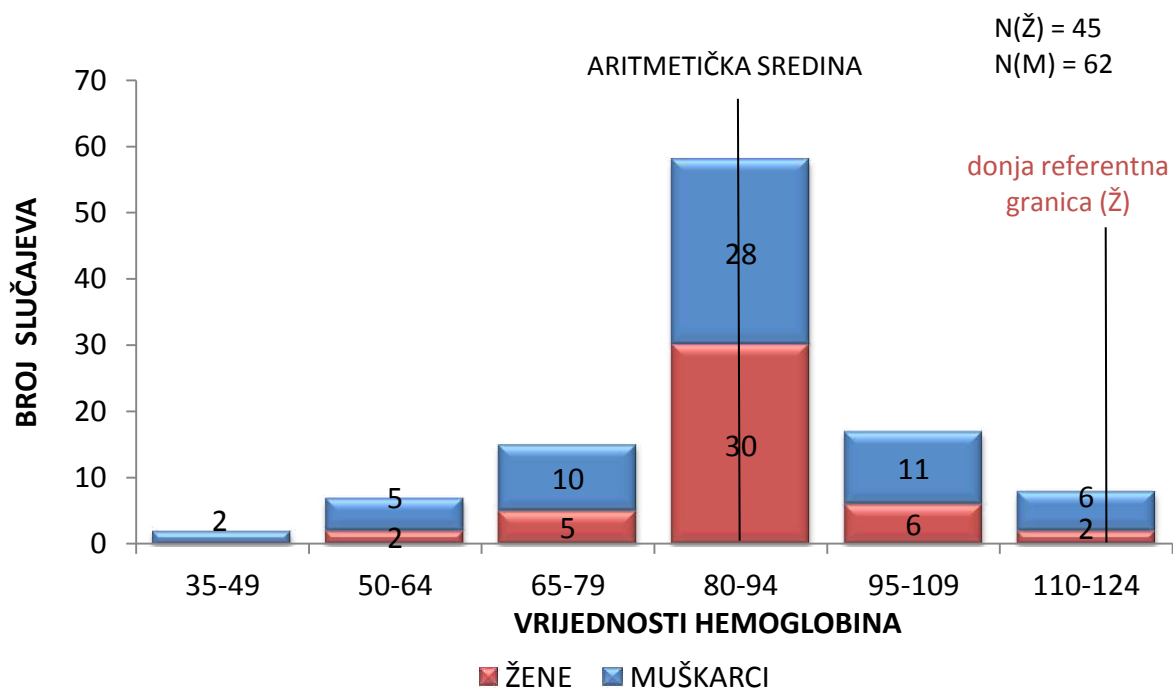
Tablica 15. Zastupljenost kategoriziranih laboratorijskih vrijednosti hemoglobina među muškom populacijom studije u odnosu s prosječnim brojem primljenih eritrocitnih transfuzija

RAZINA HEMOGLOBINA	35-49	50-64	65-79	80-94	95-109	110-124
Broj slučajeva (Σ 62)*	2	5	10	28	11	6
Prosječni broj primljenih E transfuzija	2,5	1,8	2,3	1,9	2,2	0,33

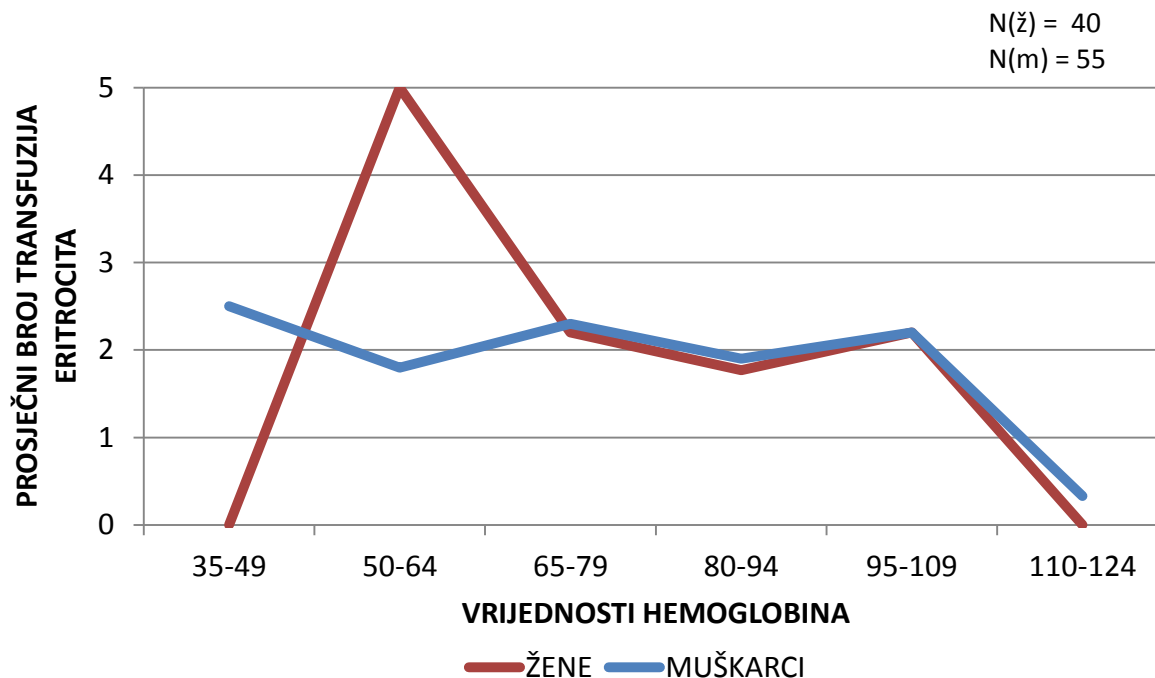
* Od ukupnog broja muškaraca (69), prilikom 6 hospitalizacija nisu vađeni nalazi hemoglobina, kod jedne osobe je vrijednost hemoglobina bila previsoka i unutar referentnih granica da bi se uzela u prosječni izračun, a u dodatnih 7 slučajeva davanja transfuzija eritrocita nije poznat broj primljenih krvnih jedinica. Ti slučajevi su izuzeti od izračuna.

Vodeći se istom analogijom kao i za prosječne laboratorijske vrijednosti eritrocita, na nižem prikazu su vizualno predložene raspodjele i odnosa broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti hemoglobina, zajedno s spolno definiranim referentnim vrijednostima (Slika 10).

U nastavku se nalazi prikaz prosječnog broja primljenih eritrocitnih transfuzija kojeg je primila svaka hospitalizirana žena, odnosno muškarac s razlikom što je sad napravljen u odnosu na izmjerene razine hemoglobina, s obzirom da je taj podatak čak i bitniji za ordiniranje eritrocitnih transfuzija nego što je to vrijednost eritrocita (Slika 11).



Slika 10. Raspodjela i odnos broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti hemoglobina



Slika 11. Odnos prosječnog broja primljenih eritrocitnih transfuzija prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti hemoglobina kod žena i muškaraca

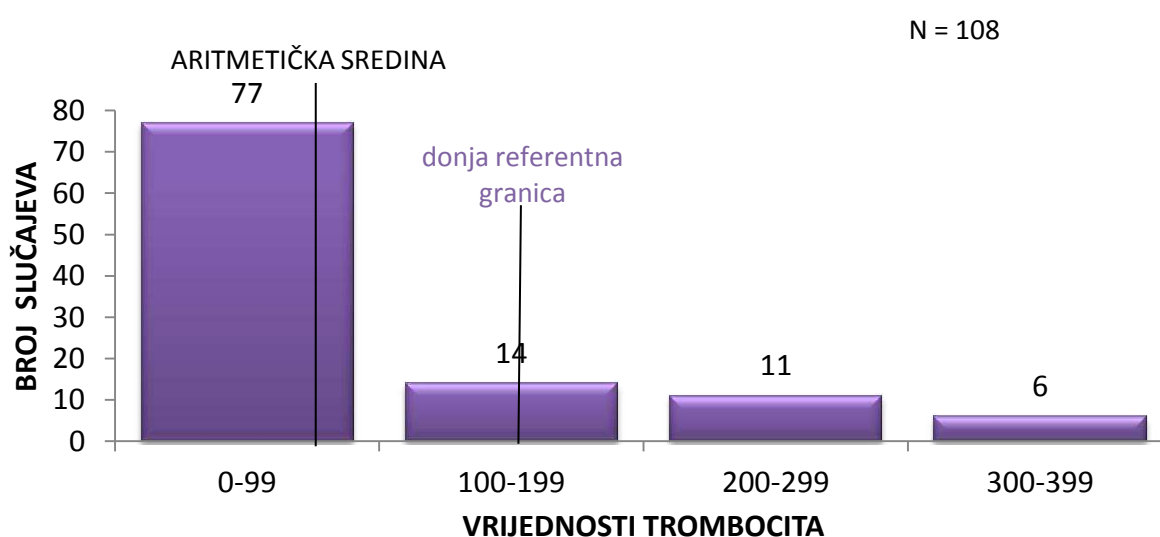
Referentne vrijednosti kod vrijednosti trombocita u krvi su jednake za muškarce i žene pa je njihova analiza napravljena zajedno. U Tablici 16 je predložena zastupljenost individualnih prosječnih razina trombocita među svim slučajevima hospitalizacija, pri čemu su razine trombocita radi lakše preglednosti svrstane u razrede.

Tablica 16. Zastupljenost kategoriziranih laboratorijskih vrijednosti trombocita među svim ispitanicima studije u odnosu s prosječnim brojem primljenih trombocitnih transfuzija

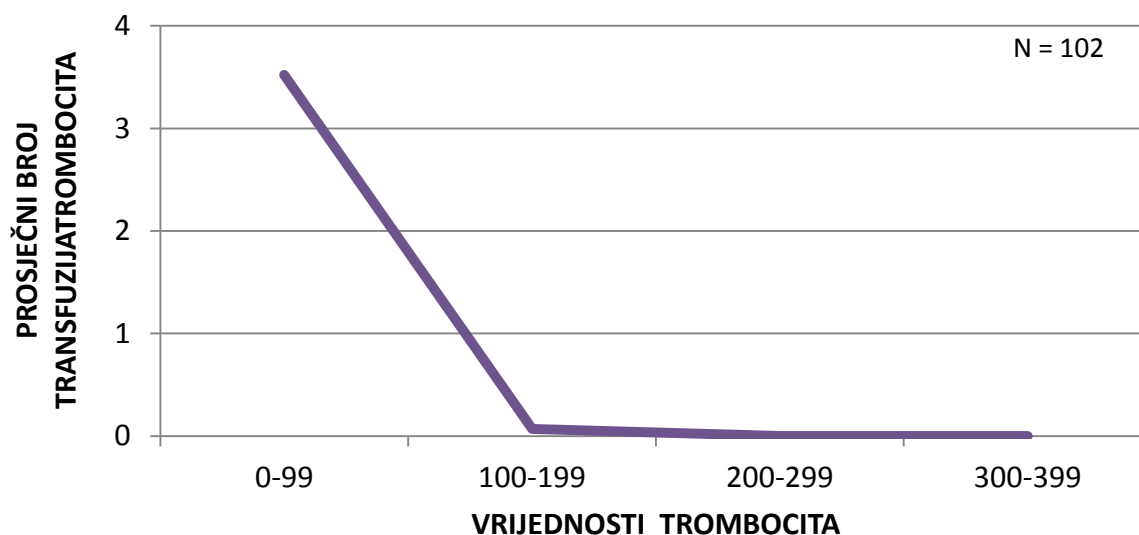
RAZINA TROMBOCITA	0-99	100-199	200-299	300-399
Broj slučajeva (Σ 108)*	77	14	11	6
Prosječni broj primljenih Tr transfuzija	3,52	0,07	0	0

* Od ukupnog broja slučajeva liječenja (119), prilikom 11 hospitalizacija nisu vađeni nalazi trombocita, a u dodatnih 6 slučajeva davanja transfuzija trombocita nije poznat broj primljenih krvnih jedinica. Ti slučajevi su izuzeti od izračuna.

Posljednja dva grafikona donose vizualni prikaz raspodjele i odnosa broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti trombocita (Slika 12) te prikaz prosječnog broja primljenih trombocitnih transfuzija obzirom na izmjerene i kategorizirane vrijednosti trombocita (Slika 13). Prosječni broj tih primljenih transfuzija iznosi 2,37 doza.



Slika 12. Raspodjela i odnos broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti trombocita



Slika 13. Odnos prosječnog broja primljenih trombocitnih transfuzija prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti trombocita

Zaključujući, za vrijeme promatranog dvogodišnjeg trajanja ove studije oboljelima od MDS-a je ordinirano ukupno 180 eritrocitnih i 264 trombocitnih transfuzija.

MDS se prema svojim epidemiološkim karakteristikama zasigurno ne može svrstati u rijetke bolesti. Međutim, podaci o transfuzijskom liječenju ove bolesti vrlo su oskudni jer se mnogi radovi bave samo medikamentoznim aspektom njenog liječenja. To bi se moglo dijelom objasniti činjenicom da se trenutak potrebe za transfuzijskim liječenjem ili ovisnosti o istom doživljava kao nužno zlo i jedan od neminovnih ishoda koji se ne može spriječiti već samo odgoditi. Nadopunjavajući već postojeća znanja novim komplementarnim podacima o liječenju ove bolesti krvnim pripravcima omogućava se nužno građenje cjelovite slike o ovom kliničkom entitetu što je ujedno i razlog provođenja ovog istraživanja.

Dvogodišnjim radobljem istraživanja (siječanj 2013. – prosinac 2014.) u KBC-u Split obuhvaćeno je 63 individualnih ispitanika koji su liječeni od MDS-a, odnosno 119 hospitalizacija pod dijagnozom MDS-a, uzevši u obzir da je veliki broj ispitanika bio u više navrata bolnički liječen. Među 63 ispitanika je bilo 26 žena (41,27%) i 37 muškaraca (58,73%) (Slika 1), odnosno 50 i 69 u korist muškaraca kada se uzme ukupan broj hospitalizacija pod dijagnozom MDS-a. Nalaz nešto veće učestalosti bolesti kod muškaraca odgovara onom u postojećoj literaturi.¹

Ovdje odmah treba napomenuti da se ranije navedeni broj od 63 oboljela od MDS-a, odnosno 119 hospitalizacija vezanih uz MDS u dvogodišnjem vremenskom okviru nipošto ne može smatrati konačnim brojem u procjeni ukupnog broja liječenih od MDS-a. To je iz razloga što je istraživanje obuhvatilo samo one oboljele od MDS-a koji su primljeni na odjel i bolnički liječeni. Naime, postoji mnogo veći korpus oboljelih koji svoju terapiju prima kroz dnevnu bolnicu i koji nisu bili uključeni u istraživanje. Podatak o liječenju kroz dnevnu bolnicu je veliki broj puta uočen prilikom probira ispitanika pregledom otpusnih pisama u arhivi KBC-a.

Nadalje, uočeno je da je ukupni broj hospitalizacija pod dijagnozom MDS-a u promatranom periodu skoro dvostruko veći od pojedinačnog broja bolesnika (63:119) što je posljedica ponavljanih hospitalizacija već prethodno liječenih pacijenata. U prilog tome govore Tablica 10 i Slika 3 koja u odnos stavlja učestalost hospitalizacija i broj pacijenata diferenciran po spolu. Naime, iz nje je vidljivo da je najveći broj bolesnika (61,9%, 16 žena i 23 muškaraca) samo jednom bio bolnički liječen te da je veći broj hospitalizacija bio potreban samo manjem broju bolesnika.

Podatak da je najveći broj ispitanika samo jednom bolnički liječen objašnjava se činjenicom da se većina njih uspješno prati, kontrolira i prima terapiju kroz dnevnu bolnicu, umanjujući potrebe za hospitalizacijom tj. odgađajući je tek za situacije kada njihovo zdravstveno stanje bude dramatično narušeno.

Drugim riječima, oboljele od MDS-a se primarno nastoji pratiti i liječiti kroz dnevnu bolnicu, a bolničkom liječenju se pristupa tek kada njihovo stanje – akutno ili kronično – progredira do te mjere kada je potrebna bolnička skrb neodgodivo potrebna, dominantno zbog posljedica MDS-a, ali i pridruženog komorbiditeta koji je, obzirom na stariju životnu dob koja je i *per se* karakteristika MDS-a, zasigurno nezanemariv čimbenik, no u ovom istraživanju nije promatran, ostavljajući prostora za daljnja istraživanja.

Svrstavanjem ispitanika u dobne skupine jednakih razreda potvrđeno je da je MDS uistinu bolest starije populacije (Slika 5). Prosjek životne dobi svih ispitanika u studiji iznosi 74 godine. 73% promatrane populacije obuhvaćene ovim istraživanjem je starije od 70 godina, dok je njihov medijan dobi tek nešto manji od 80 godina, što se pokazalo i višim u usporedbi s podacima koji se danas smatraju relevantnim za ovu bolest. U skladu s time je potvrđeno da i broj smrtnih ishoda prati porast dobi bolesnika.^{1,4}

Više je načina kojim se se može objasniti ta korelacija, međutim komponenta vremena se nameće kao nezaobilazni zajednički nazivnik. Starost, tj. starije životno doba, sa sobom neupitno nosi teret kumulativnog oštećenja DNK, oksidacijskog stresa uzrokovanog slobodnim kisikovim radikalima, veće podložnosti različitim bolestima, posebno zloćudnima, što je objašnjivo jednostavno većom statističkom vjerojatnosti da će zbog slabijeg djelovanja kompenzatornih mehanizama popravka DNK doći do zloćudne mutacije, kao i komorbiditeta koji je svakako iznimno važan čimbenik u toj jednadžbi no u ovom radu nije promatran.

Smrtni ishod je nastupio kod 13 bolesnika (20,63%) (Slika 2), od čega je bilo 8 muškaraca (61,54%) i 5 žena (38,46%) u prosječnoj dobi od 73,2 godine. Prosječno trajanje same bolesti u slučajevima smrtnog ishoda je bilo 1,63 godine, dok je ono kod preživjelih 2,06 godina. S druge strane, u promatranom dvogodišnjem razdoblju novodijagnosticirano je 25 ispitanika, što uzevši u obzir ukupan broj individualnih pacijenata čini čak 39,6%. Međutim, u tom vremenskom okviru je samo jedna od novodijagnosticiranih osoba preminula što može sugerirati da nakon postavljanje dijagnoze smrtni ishod ipak ne nastupa tako brzo

kako sugerira gore navedeni podatak o prosječnom trajanju bolesti kod preminulih, no to ovisi i o mnogim drugim čimbenicima, ponajprije podvrsti MDS-a, a zasigurno se i radi se o premalom uzorku da bi se mogli izvlačiti ozbiljniji zaključci.

Vraćajući se na usporedbu podataka obzirom na učestalost hospitalizacija, dokazao se očekivani rastući trend povećanja prosječnog broja primljenih krvnih pripravaka (Slika 4). Ispitanici koji su manji broj puta hospitalizirani su primali prosječno manji broj transfuzija, iz čega bi se moglo zaključiti da se radi o „lakšim“ pacijentima, o ljudima kojima zdravlje kao posljedica MDS-a nije toliko narušeno, koji kvalitetnije kontroliraju svoje stanje i čiji su klinički pokazatelji jednostavno bolji.

Stavljajući to u kontekst sa Slikom 3, jasno uočljiva obrnuto proporcionalna veza koja dokazuje logičnu pretpostavku da će manji broj hospitalizacija biti potreban većini ispitanika koji će pritom prosječno primiti manji broj transfuzija, a da će veći broj hospitalizacija biti potreban samo manjem broju onih teško oboljelih koji će za to vrijeme primiti prosječno veći broj transfuzija.

Analizom zastupljenosti podvrsta MDS-a prema važećoj SZO klasifikaciji dobiveni su slijedeći podaci (Slika 6).⁸ Najzastupljenija dijagnoza je neklasificirani MDS, međutim nije poznato je li to uistinu bila dijagnoza većine ispitanika ili pak samo nedostatak dijagnostičkih postupaka i jasnih kliničkih pokazatelja u diferencijaciji različitih podvrsta. Naime, u samo jednoj povijesti bolesti je kao dijagnoza baš naveden „MDS neklasificirani“ te je zbog manjka podataka nemoguće odrediti može li se to jedno jasno imenovanje dijagnoze okarakterizirati kao iznimka ili pravilo. Stoga je razumno reći da je potrebno uložiti više napora i truda u identifikaciju specifičnih podvrsta MDS-a. Prva slijedeća po zastupljenosti je refraktorna citopenija s višeložnom displazijom od koje boluje petina ispitanika. U raspodjelu su uključene i one dijagnoze koje su u trenutku istraživanja klasificirane kao transformacije MDS-a u leukemije.

Analizirajući povezanost određene podvrste MDS-a i broja smrtnih ishoda uočena je očekivana dominantna prevaga smrtnih ishoda pod dijagnozama leukemijske transformacije i refraktorne citopenije s višeložnom displazijom – najagresivnijim kliničkim entitetima MDS-a (Slika 7).

Na slici raspodjele i odnosa broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti eritrocita (Slika 8) vidljivo je da su najekstremnije minimalne vrijednosti najmanje zastupljene, kako za žene, tako i za muškarce, a u gotovo svim laboratorijskim nalazima (u 93% slučajeva za žene i 100% slučajeva za muškarce) vrijednosti eritrocita su ispod donje referentne granice ($3,86 \times 10^{12}/L$ za žene; $4,34 \times 10^{12}/L$ za muškarce). U najzastupljenijem razredu vrijednosti eritrocita između 2,50 i 2,99 se smjestila gotovo polovica svih ispitanika (44%). Ekstremne maksimalne vrijednosti u ovom istraživanju su također rijetke iz logičnog razloga što se sve više približavaju normalnim referentnim vrijednostima pa i shodno tome potreba za bolničkim liječenjem razmjerno opada. Prosječna razina eritrocita iznosi $2,77 \times 10^{12}/L$ za žene, odnosno $2,72 \times 10^{12}/L$ za muškarce. Ukupna aritmetička sredina laboratorijskih nalaza vrijednosti eritrocita je $2,74 \times 10^{12}/L$.

Prosječni broj primljenih eritrocitnih transfuzija kojeg je primila svaka hospitalizirana žena iznosi 1,95 doza, dok je kod muškaraca taj broj nešto manji i iznosi 1,54 doze. Međusobnom grafičkom komparacijom (Slika 9) kod oba spola se uočava se silazni trend potrebe za eritrocitnim transfuzijama s porastom vrijednosti eritrocita (kod muškaraca je nešto pravilniji). Silazni tijek ovih grafova je objašnjiv sličnim razlozima kao i gore: povećavanjem vrijednosti eritrocita sve više dolazi do njihove normalizacije, tj. organizam je sve manje opterećen deficitom eritrocita, hemoglobina i O_2 pa nadomjesno liječenje krvnim pripravcima nije ni potrebno.

Istom analogijom kao i za prosječne laboratorijske vrijednosti eritrocita, na nižem prikazu su vizualno predložene raspodjele i odnosa broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti hemoglobina (Slika 10). Vidljivo je da su najekstremnije minimalne vrijednosti najmanje zastupljene, kako za žene, tako i za muškarce, dok je samo u gornjoj srednjoj kategoriji obuhvaćeno 58% ispitanika. Kod žena su gotovo sve vrijednosti hemoglobina ispod donje referentne granice koja iznosi 119 g/L, a prosječna razina izmjerenog hemoglobina u svim hospitalizacijama žena je bila 88,6 g/L. Kod muškaraca su apsolutno sve vrijednosti hemoglobina ispod donje referentne granice (osim kod jedne osobe koja je zbog previsoke vrijednosti hemoglobina izuzeta iz ovog prikaza) koja iznosi 138 g/L te zbog manjka prostora nije mogla biti prikazana, a prosječna razina izmjerenog hemoglobina u svim hospitalizacijama muškaraca je bila 86,7 g/L.

Također, grafikon je ponovno oskudan krajnjim maksimalnim vrijednostima iz razloga što na toj strani osi postupno dolazi do normalizacije krvnih nalaza. Ukupna aritmetička sredina laboratorijskih nalaza vrijednosti hemoglobina je 87,5 g/L što je tek neznatno više od preporučenih vrijednosti hemoglobina ispod kojih je indicirana transfuzija eritrocita.³⁵ U ovom istraživanju je dobiveno da su u 75% hospitalizacija ispitanici imali razinu hemoglobina ispod tih vrijednosti.

Obzirom da se vrijednost hemoglobina zbog moguće pojave „praznih“ eritrocita (nizak hemoglobin pri normalnim vrijednostima eritrocita) smatra čak i bitnijom za ordiniranje eritrocitnih transfuzija, ponovno je prikazan prosječni broj primljenih eritrocitnih transfuzija kojeg je primila svaka hospitalizirana žena, odnosno muškarac, ali sada u odnosu na izmjerene vrijednosti hemoglobina (Slika 11). Ponovno je kod svih uočljiv silazni trend, odnosno s porastom vrijednosti hemoglobina smanjuje se potreba za krvnim transfuzijama eritrocita. Napominje se da ni kod jedne hospitalizacije među ženskom populacijom nije izmjerena razina hemoglobina koja bi spadala u razred 35-49 g/L.

Konačno, paralelno su promatrane i ordinirane transfuzije trombocita. Budući da su referentne vrijednosti trombocita u krvi su jednake za muškarce i žene, njihova se analiza mogla napraviti zajedno. Dakle, analizom potrebe za transfuzijama trombocita, pronađeno je da je prosječna vrijednost trombocita pri kojoj je bila potrebna transfuzija istih iznosila samo $23,58 \times 10^9/\mu\text{L}$. Teško je objasniti tako iznenađujuće niske kriterije, no jedan od načina bi mogao biti taj da se anemija i njene komplikacije smatraju puno opasnijima za pacijenta od trombocitopenije i njoj pridruženih stanja pa se stoga glavnina liječenja usmjerava na korigiranje pada crvene krvne slike. Govoreći o minimalnim laboratorijskim kriterijima potrebnim za donošenje odluke o ordiniranju trombocitnih transfuzija, najviša pojedinačna prosječna razina trombocita pri kojoj je bila potrebna transfuzija iznosila $118,86 \times 10^9/\mu\text{L}$, što je ispod donje granice referentnih vrijednosti.

Na vizualnom prikazu raspodjele i odnosa broja svih ispitanika prema kategorijama laboratorijskih vrijednosti trombocita (Slika 12) vidljivo je da su kod najvećeg broja hospitalizacija očitane pojedinačne prosječne vrijednosti trombocita koje pripadaju u razred od $0-99 \times 10^9/\mu\text{L}$ jer u njega spada čak 71% slučajeva. Ispod donje granice referentnih vrijednosti koja je postavljena na $158 \times 10^9/\mu\text{L}$ dolazi 82,4% slučajeva svih hospitalizacija

kod kojih je izmjerena razina trombocita. Prosječna razina izmjerenih trombocita u svim hospitalizacijama iznosi $84,64 \times 10^9/\mu\text{L}$.

Na Slici 13 se nalazi i prikaz prosječnog broja primljenih trombocitnih transfuzija kojeg je primila svaka hospitalizirana osoba u odnosu na izmjerene razine trombocita. Uz očiti silazni trend, uočava se da je najveći prosječni broj transfuzija dan osobama koje su imale najniže vrijednosti trombocita, tj. do $99 \times 10^9/\mu\text{L}$ što je u relaciji s prethodnim grafikonom i objašnjivo činjenicom da je normalna hemostatska funkcija jedan od osnovnih postulata funkcioniranja zdravog organizma jer se u protivnom povećava rizik od mogućeg iznenadnog životno ugrožavajućeg unutarnjeg krvarenja. Ukoliko kod oboljelih ne postoji komorbiditet koji bi negativno utjecao na produkciju faktora zgrušavanja i ostalih ne-trombocitnih čimbenika odgovornih za normalnu hemostazu, korekcija trombocitnog deficita odgovarajućim krvnim pripravcima je nužna. Kod vrijednosti trombocita viših od $100 \times 10^9/\mu\text{L}$ broj primljenih transfuzija je zanemariv. Prosječni broj tih primljenih transfuzija iznosi 2,37 doza.

Zaključujući, za vrijeme promatranog dvogodišnjeg trajanja ove studije oboljelima od MDS-a je ordinirano ukupno 180 eritrocitnih i 264 trombocitnih transfuzija.

Ovim istraživanjem, za razdoblje od siječnja 2013. godine do prosinca 2014. godine, prikazani su dosad nepoznati podaci o potrebi za bolničkim transfuzijskim liječenjem oboljelih od MDS-a u KBC-u Split te izvedeni slijedeći zaključci:

1. Među 63 ispitanika je bilo 26 žena (41,27%) i 37 muškaraca (58,73%), prosječne životne dobi od 74 godine, među kojima udio novodijagnosticiranih ispitanika čini 39,6%.
2. Najveći broj ispitanika je bio hospitaliziran samo jednom (61,9%), a broj hospitalizacija po ispitaniku je obrnuto proporcionalan broju ispitanika.
3. Najčešće dijagnosticirana podvrsta bolesti je MDS neklasificirani (32%), a najveći broj smrtnih ishoda se dogodio pod dijagnozom AML transformacije (38,5%).
4. U 75,63% hospitalizacija su bile potrebne transfuzije eritrocita, a u 47,05% transfuzije trombocita.
5. Potreba za eritrocitnim transfuzijama kod oba spola opada s porastom vrijednosti eritrocita i hemoglobina.
6. Prosječni broj primljenih eritrocitnih transfuzija kod žena iznosi 1,95 doza, a kod muškaraca 1,54 doze. Prosječni broj primljenih trombocitnih transfuzija iznosi 2,37 doza.

7. LITERATURA

1. Vrhovac R. Sindrom mijelodisplazije. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1001-3.
2. Zloćudni tumori granulocita i monocita. U: Labar B, Hauptmann E, ur. Hematologija. 4. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2007. str. 171-7.
3. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E i sur. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making [Internet]. Journal of Clinical Oncology. Dostupno na: <http://jco.ascopubs.org/content/23/30/7594.long>.
4. Ramsingh G, Schwartz R. Myelodysplasia bone marrow failure syndromes and other causes of pancytopenia. U: Cashen AF, Wildes TM, ur. The Washington Manual Hematology and Oncology Subspecialty Consult. 2nd Ed. China: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. str. 78-86.
5. Malcovati L, Giovanni Della Porta M, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica/The Hematology Journal. 2006;91(12):1588-90.
6. Aplastic Anemia & MDS International Foundation: MDS Types [Internet]. Dostupno na: <http://www.aamds.org/about/MDS/types>.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR i sur. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189–99.
8. Malcovati L. Molecular classification of myelodysplastic syndromes. Hematology Education. 2015;9:209-18.
9. BloodRef: Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplasia (IPSS-R) [Internet]. Dostupno na: <http://bloodref.com/myeloid/mds/mds.ipss-r>.
10. Cavill I. The need for a Blood Transfusion Service. Transfus Med. 2005;15(4):257.
11. Stefanova A. [Transfusion management]. Akush Ginekol (Sofia). 2005;44(3):31-5.
12. Liječenje transfuzijama krvi. U: Labar B, Hauptmann E. Hematologija. 4. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2007. str. 343-9.
13. Lawrence LW. Refractory anemia and the myelodysplastic syndromes. Clin Lab Sci. 2004;17:178-186.
14. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D i sur. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2003;120:187-200.

15. Balducci L. Transfusion Independence in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Impact on Outcomes and Quality of Life. *Cancer*. 2006;106:2087–94.
16. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebocontrolled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103:1070-4.
17. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I i sur. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120: 1037-46.
18. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005;352: 536-538.
19. Gupta P, LeRoy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA. Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications. *Leuk Res*. 1999;23:953-959.
20. Hellstrom-Lindberg E. Approach to anemia associated with myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep*. 2003;2:122-129.
21. Brechignac S, Hellstrom-Lindberg E, Bowen DT, DeWitt TM, Cazzola M, Fenaux P. Quality of life and economic impact of red blood cell (RBC) transfusions on patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [abstract 4716]. *Blood*. 2004;104(Part 2):263b.
22. Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83:910-935.
23. Fitzgerald M, Hodgkinson B, Thorp D. Blood transfusion from the recipient's perspective. *J Clin Nurs*. 1999;8:593-600.
24. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 1991;90:338-44.
25. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E i sur. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.

26. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD i sur. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96:3671-4.
27. Giagounidis A. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. Management of low-risk myelodysplastic syndromes. 2015;9:219-226.
28. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Haas R i sur. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2009;83:477-82.
29. Giagounidis A, Mufti GJ, Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J i sur. Treatment with the Thrombopoietin (TPO)-Receptor Agonist Romiplostim in Thrombocytopenic Patients (Pts) with Low or Intermediate-1 (Int-1) Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo(PBO)-Controlled Study. *Cancer*. 2014. In press.
30. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG i sur. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of haemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362(7):600–13.
31. Platelet Transfusion in Clinical Practice: Professional Guidance Document; <http://www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/plateletguidance.pdf>, January 2012.
32. Schrezenmeier H, Seifred E. Buffy coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang*. 2010;99(1):1–15.
33. Hellstrom-Lindberg E. Treatment of adult myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 1999;70:141-54.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Myelodysplastic Panel Members. NCCN practice guidelines: myelodysplastic syndromes, version 1, 2005 [Internet]. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf [accessed August 12, 2005].
35. 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;157:49.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio utvrditi kvalitativne i kvantitativne potrebe za transfuzijskim liječenjem u bolesnika oboljelih od MDS-a s obzirom na parametre spola, dobi, MDS klasifikacije, godinu početne dijagnoze, trajanje bolesti, prosječne vrijednosti eritrocita, trombocita i hemoglobina, broj primljenih transfuzija eritrocita i trombocita za vrijeme hospitalizacije te broj smrtnih ishoda.

Metode: U ovom retrospektivnom istraživanju obuhvaćena su 63 bolesnika s ukupno 119 hospitalizacija na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2014. godine. Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz arhive Klinike za unutarnje bolesti te Zavoda za transfuzijsku medicinu probirom otpusnih pisama te usporedbom s bolničkim kartonima.

Rezultati: Među 63 ispitanika je bilo 26 žena (41,27%) i 37 muškaraca (58,73%), prosječne životne dobi od 74 godine. Tijekom istraživanja je preminulo 13 ispitanika (20,63%), a udio smrtnih ishoda prevladava kod muškaraca (61,54% prema 38,46%). Najčešće dijagnosticirana podvrsta bolesti je MDS neklasificirani (32%), a najveći broj smrtnih ishoda se dogodio pod dijagnozom AML transformacije (38,5%). Najveći broj ispitanika je bio hospitaliziran samo jednom (61,9%). U 75,63% hospitalizacija su bile potrebne transfuzije eritrocita, a u 47,05% transfuzije trombocita. Prosječni broj primljenih eritrocitnih transfuzija kod žena iznosi 1,95 doza, a kod muškaraca 1,54 doze. Prosječni broj primljenih trombocitnih transfuzija iznosi 2,37 doza.

Zaključak: MDS je klinički heterogena bolest starije životne dobi koja zahtijeva višestruka bolnička liječenja, a češće pogađa muškarce. Liječenjem se nastoji spriječiti ili barem odgoditi pojava dvaju neminovnih ishoda – leukemijske transformacije i ovisnosti o transfuzijskom liječenju. Broj ispitanika je obrnuto proporcionalan broju hospitalizacija po ispitaniku. Razlog tome je postojanje dnevne bolnice kroz koju se većina bolesnika uspješno liječi, umanjujući potrebe za hospitalizacijom. Prosječni broj svih primljenih transfuzija se povećava s učestalošću bolničkog liječenja. U 3/4 hospitalizacija su bile potrebne transfuzije eritrocita, a u gotovo pola slučajeva transfuzije trombocita.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: The necessity of transfusional therapy in patients with myelodysplastic syndrome

Objectives: The aim of this study was to determine qualitative and quantitative demands of transfusional therapy in patients with myelodysplastic syndrome with regards to age, sex, MDS classification, year of initial diagnosis, duration of the disease, red and platelet count, haemoglobin levels, red and platelet count, number of administered RGB, platelet and fresh frozen plasma transfusions and finally the number of deceased patients

Methods: This retrospective study encompassed 63 individual patients (119 due to recurring hospitalizations) with MDS who were admitted and treated at the Department of Hematology, University Hospital Split in the period from January 1st 2013 to December 31st 2014. The data was gathered using hospital records from the Department's archives for case identification and cross-referencing them with data from the Department of Transfusion Medicine.

Results: The study encompassed 63 subjects consisting of 26 women (41,27%) and 37 men (58,73) with the average age of 74. During the research 13 subjects (20,63%) passed away with the ratio of mortality being more dominant in men (61,54% to 38,46%). The most diagnosed subgroup was MDS unclassified (32%) and the majority of deaths occurred under the diagnosis of AML transformation (38,5%). The majority of subjects required only one hospitalization (61,9%). Erythrocyte and thrombocyte transfusions were required in 75,63% and 47,05% cases, respectively. The average number of administered erythrocyte transfusions for women and men was 1,95 and 1,54 doses, respectively. The average number of thrombocyte transfusions was 2,37 doses.

Conclusion: MSD is a clinically heterogenic disease of the elderly which requires multiple hospitalizations, occurring more often in men. The main goal of treatment is to prevent or to postpone the occurrence of two inevitable outcomes – leukemic transformation and transfusion dependence. The number of patients is inversely proportional to the number of hospitalizations per subject with the main reason being the existence of the daily hospital through which the majority of patients is treated, diminishing the need for hospital admittance. The average number of all administered transfusions increases with the frequency of hospitalizations. 3/4 of cases required erythrocyte transfusions and nearly half of them required thrombocyte transfusions.

Osobni podaci:

Ime i prezime: Nikša Mitrović

Datum i mjesto rođenja: 13. studenog 1987. godine, Split

Adresa i mjesto stanovanja: Domovinskog rata 17, 21000 Split

Broj telefona: +385 98 9855660

E-mail: niksa.mitrovic@st.t-com.hr

Obrazovanje:

1994. – 2002. Osnovna škola „Dobri“

2002. – 2006. 1. jezična gimnazija u Splitu

2006. → Medicinski fakultet Split, smjer Doktor medicine

2015. Izrađen i obranjen diplomski rad na temu: „Potreba za transfuzijskim liječenjem u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom“

Nagrade:

2006. Stipendija Lions Cluba Marul

2006. – 2013. Stipendija grada Splita

Kongres:

2009. godine: 6. ISABS konferencija (Human genome Project Based Applications in Forensic Science, Anthropology and Individualized Medicine)

2012. tečaj trajne edukacije „Hitna stanja u ORL“

Znanja i vještine:

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno napredno poznavanje i služenje engleskim jezikom, aktivno osnovno poznavanje i služenje talijanskim jezikom

Napredno i vješto poznavanje rada s Microsoft Office paketom programa (Word, Excel i Powerpoint) te općenito rada na računalu, kao i samostalne izrade različitih vizualnih i multimedijalnih sadržaja

Od 2005. godine član folklornog ansambla kulturno-umjetničkog društva „Jedinstvo“

Od 2012. godine član sportskog kolektiva Çütür Döner