FYZIOLOGIE KRVE

MUNI
MED

FUNKCE KRVE

1. **HOMEOSTATICKÁ FUNKCE** (pufrování, termoregulace)
2. **TRANSPORT LÁTEK** (plyny, živiny, metabolity, vitamíny, elektrolyty…)
3. **HUMORÁLNÍ ŘÍZENÍ ORGANISMU** (hormony)
4. **TERMOREGULACE** (transport tepla)
5. **OBRANA ORGANISMU** (imunitní funkce)
6. **SRÁŽENÍ KRVE** (hemostáza)

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY KRVE

Suspenzní charakter

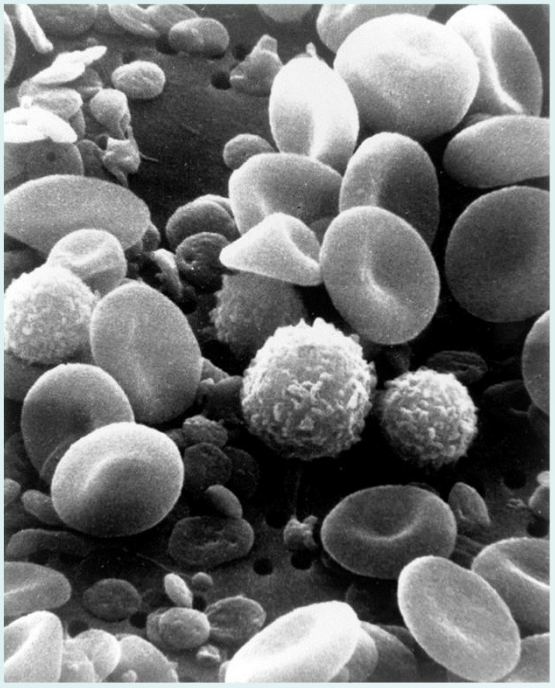
6 - 8% celkové tělesné hmotnosti

55% - **tekutá** fáze (plazma)

45% - **formovaná** složka (krvinky a destičky)

Sérum

- vzniká z plazmy při srážení krve po zkonzumování fibrinogenu



KOSTNÍ DŘEŇ

Velikost (1600-3000 gramů), aktivita.

Červená kostní dřeň, **žlutá** kostní dřeň.

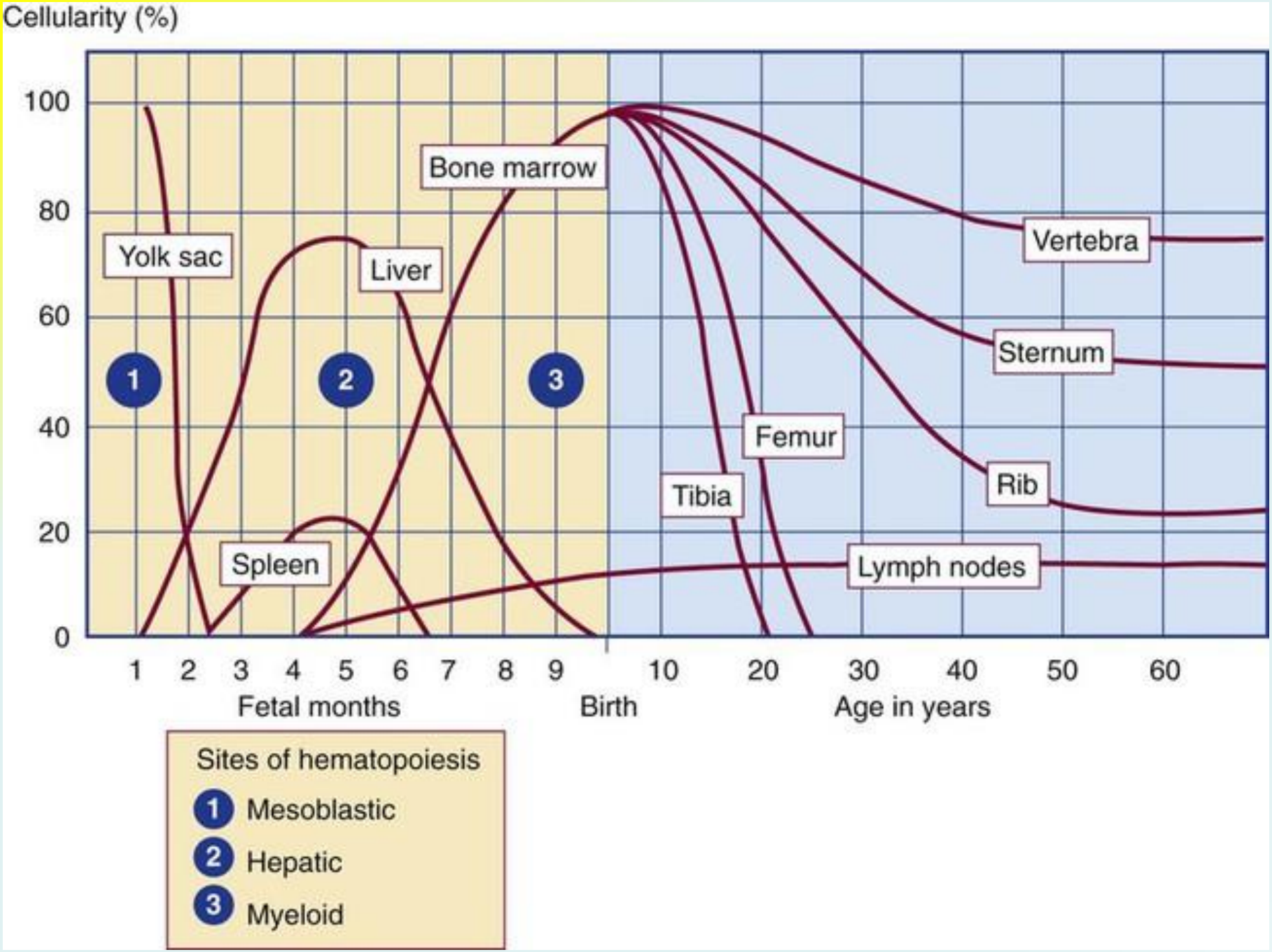
Pluripotentní kmenové buňky

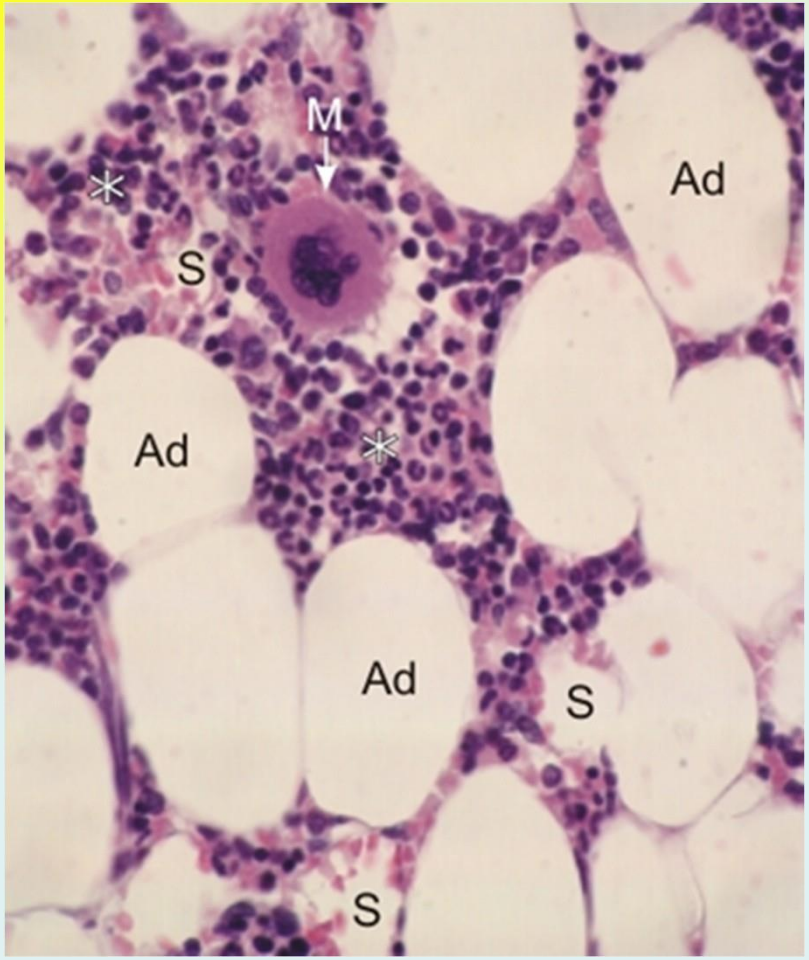
Multipotentní kmenové buňky

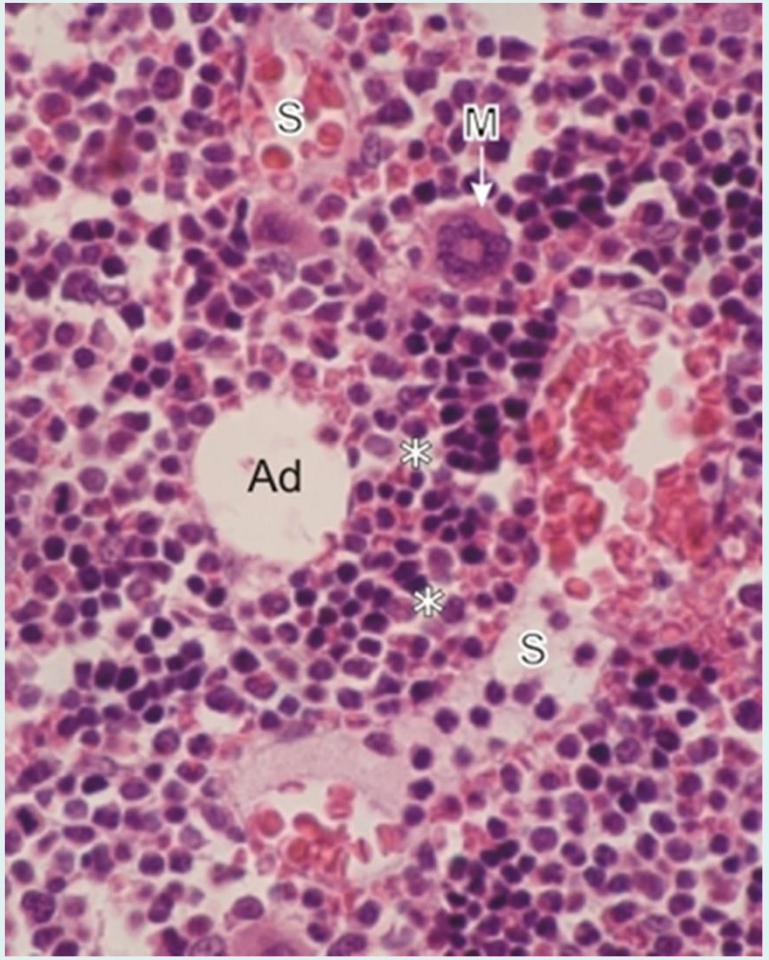
Unipotentní (determinované) kmenové buňky – diferencované buňky

Extramedulární hematopoeza (mimodřeňová krvetvorba) – játra, slezina - DĚTI

Medulární hematopoeza (dřeňová) – DOSPĚLÍ


Cellularity (%)
100
80
60
40
20
0
Yolk sac
Liver
Bone marrow
Spleen
Vertebra
Sternum
Femur
Rib
Tibia
Lymph nodes
1
2
3
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Fetal months
Birth
10 20 30 40 50 60
Age in years
Sites of hematopoiesis
1 Mesoblastic
2 Hepatic
3 Myeloid





Žlutá kostní dřeň

Červená kostní dřeň

Hematopoetické buňky jsou zapojeny nejen v krvetvorbě, ale také regulaci kostního metabolismu, tj. aktivity osteoblastů a osteoklastů.

Kostní dřeň je komplexní orgán složený z hematopoetických a nehematopoetických buněk.

GM-CSF

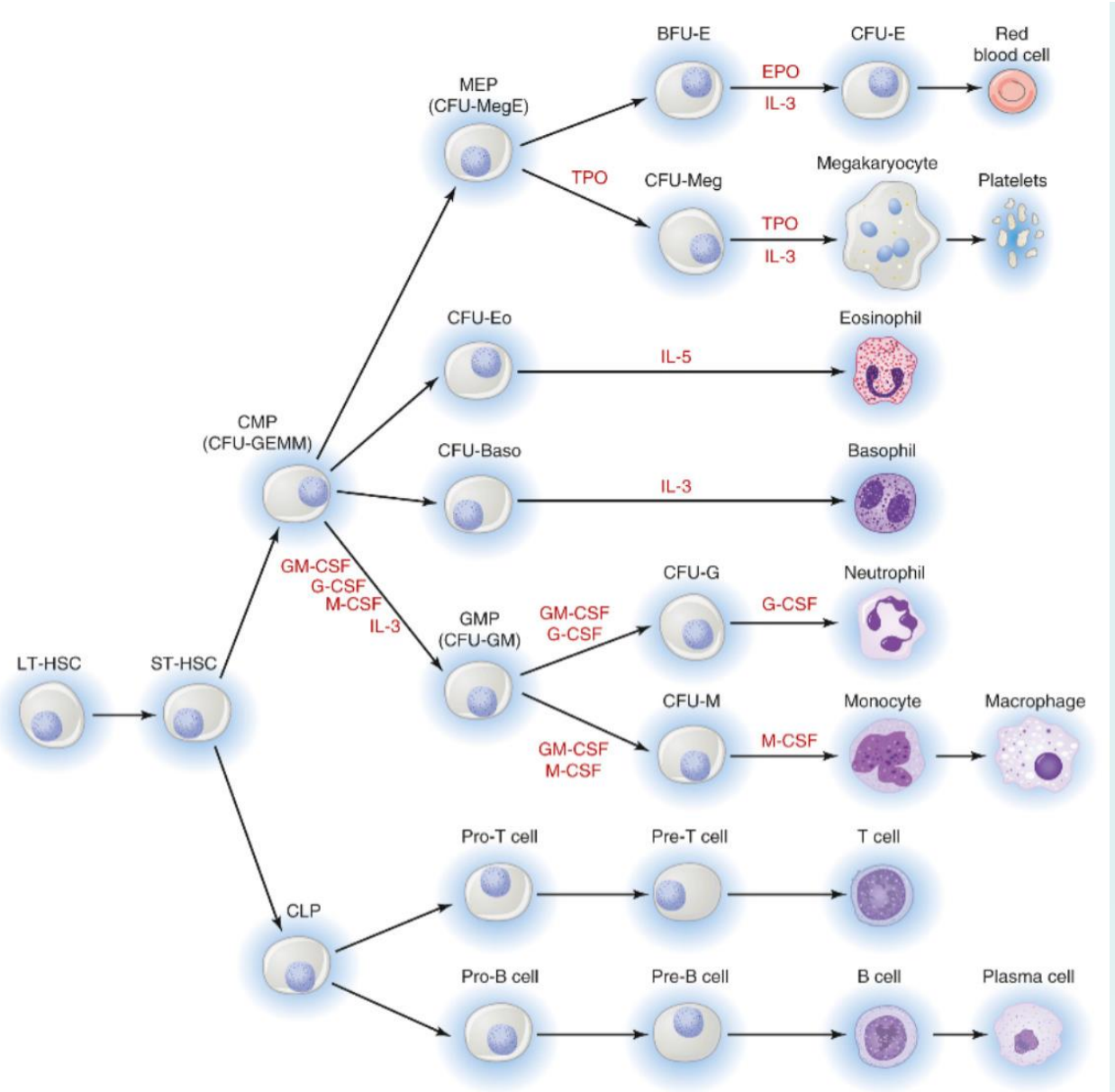
- Granulocytární a makrofágy stimulující faktor
- Po transplantacích kostní dřeně
- Některé akutní leukémie
- (sargramostim)

G-CSF, M-SCF

- Granulocytární kolonie stimulující faktor
- Makrofágové kolonie stimulující faktor
- Vývoj osteoklastů (M-CSF)
- Prevence/léčba neutropenie (filgrastim)

IL-3, IL-5

- Játra a ledviny (IL-3)
- Aktivované T buňky (IL-3) – imunitní odpověď



Přibližně 75 % buněk kostní dřeně patří k myeloidní řadě, pouze 25 % odpovídá maturujícím erytrocytům.

LT - long time, ST - short time, HSC - hematopoietic stem cells, CMP - multipotent common myeloid progenitor, MEP - megakaryocyte–erythroid progenitor cell

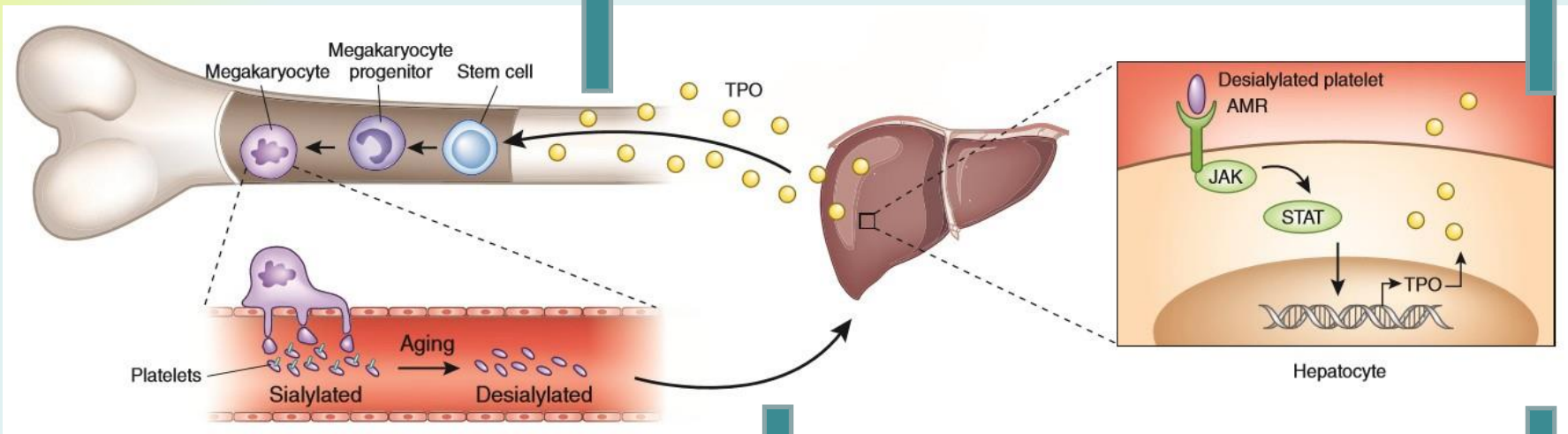
Faktor	Místo vzniku – Cílový účinek	Regulace
G-CSF	Endoteliální buňky, makrofágy, fibroblasty – stimulace přežívání, proliferace a diferenciace progenitorů neutrofilů	Počet neutrofilů, prozánětlivé stimuly (TNF-a, IL-1a) (+)
GM-CSF	Endoteliální buňky, fibroblasty, makrofágy, T lymfocyty, eozinofily, neutrofily, dendritické buňky – na počátku vývoje stimulace prakticky všech progenitorů	Prozánětlivé cytokiny (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-12,) (+) IL-4, IFN-γ, IL-10 (-)
M-CSF	Endoteliální buňky, fibroblasty, hladkosvalové buňky, osteoblasty, makrofágy – stimulace tvorby monocytů a makrofágů	IL-1 a IL-4, TNF-a, interferon g (+) Prostaglandiny (-)
TPO	Tvorba v játrech, ledvinách a kostní dřeni – stimulace tvorby trombocytů na všech úrovních včetně megakaryocytů	Počet trombocytů, resp. jejich eliminace z cirkulace (+) zpětnovazebný mechanismus (-)
EPO	Tvorba v ledvinách a minoritně v játrech – stimulace erytropoézy na všech úrovních	Dominantně hypoxie, androgeny (+)
IL-3	Aktivované T-lymfocyty, monocyty, makrofágy a bazofily – stimulace diferenciace multipotentních kmenových buněk do myeloidní a lymfoidní řady	Aktivace T-lymfocytů v imunitní odpovědi

Trombopoetin

- Vazba TPO na R (c-Mpl) destiček a megakaryocytů
- Internalizace receptorů
- „clearance“ TPO a snížení hladiny cirkulujícího TPO

Charakteristika
- Glykoprotein
- Játra, ledviny (PCT), kostní dřeň, kosterní svalstvo

- Konstitutivní produkce TPO



- Snížení počtu trombocytů = zvýšení hladiny cirkulujícího TPO

Klinické aspekty
- Rekombinantní TPO
- Neimunogenní TPO mimetika – romiplostim, eltrombopag

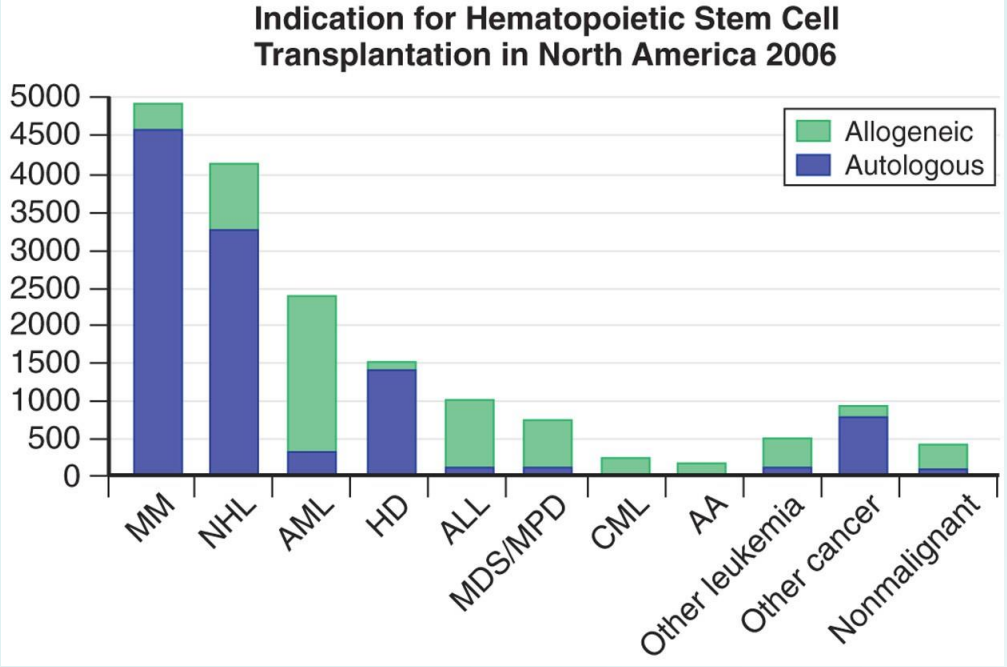
- Stárnutí trombocytů = desialylace
- Desialylace v důsledku infekce?
- „odhalení“ Gal oligosacharidových zbytků
- AMR receptor

Kostní dřeň – klinické aspekty

- Vyšetření kostní dřeně – punkce (kosti osového skeletu)
- Onemocnění kostní dřeně
  - Myelodysplastický syndrom
  - Akutní leukémie
  - Chronické leukémie
  - Polycytemia vera
  - Esenciální trombocytémie
  - Primární myelofibróza
- Dárcovství kostní dřeně
  - HLAs! (Human Leucocyte Antigen)
  - HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ

Transplantace kostní dřeně

- Autologní versus alogenní, případně syngenní
- „odsátí“ versus separace (aferéza)
- Význam imunosuprese
- Registry dárců kostní dřeně



FORMOVANÉ ELEMENTY KREVNÍ

Buňka	Buňky/μl (průměr)	Normální rozmezí	Procento z celkového počtu leukocytů
Leukocyty (celkem)	9000	3600 - 9600	Diferenciální bílý obraz krevní
Granulocyty Neutrofily	5400	3000 - 6000	42 – 75
Eozinofily	275	150 - 300	1 - 4
Bazofily	35	0 - 100	0,4
Agranulocyty Lymfocyty	2750	1200 - 3400	20 - 50
Monocyty	540	110 - 590	1,7 – 9,3
Erytrocyty ženy		$4{,}2 – 5{,}4 . 10^6$	
muži		$4{,}5 - 6{,}3 . 10^6$	
Trombocyty	300 000	140000 – 440000	

FORMOVANÉ ELEMENTY KREVNÍ

Buňka	Životnost	Funkce
Leukocyty (celkem)		
Granulocyty Neutrofily	6 – 7 hod. 1 – 4 dní (tkáně)	Pohlcování bakterií
Eozinofily	8 – 12 hod. 8 – 12 dní (tkáně)	Fagocytóza (imunokomplexy), parazité, alergické reakce
Bazofily	Hodiny až dny	Zánětlivé reakce, alergické reakce, parazité
Agranulocyty Lymfocyty	Týdny až roky	Specifická imunita, přirozená imunita
Monocyty	Hodiny až dny, makrofágy až měsíce až roky	Makrofágy, dendritické buňky; přirozená imunita, specifická imunita
Erytrocyty	100 – 120 dní	Přenos dýchacích plynů
Trombocyty	8 – 12 dní	Srážení krve

Mezi základní funkce Ery patří přenos kyslíku ke tkáním, přenos oxidu uhličitého od tkání do plic a podíl na udržování stabilního pH.

ČERVENÉ KRVINKY (ERYTROCYTY)

		Muži	Ženy
Hematokrit (Hct) (%)		47	42
Erytrocyty (RBC) (10^6/ml)		4,5 - 6,3 x10^6	4,2–5,4x10^6
Hemoglobin (Hb) (g/l)		140 - 180	120 - 160
Průměrný objem ery (MCV) (fl)	= Hct x 10 / RBC (10^6/ml)	82 - 97	82 - 97
Průměrný obsah Hb v ery (MCH) (pg)	= Hb x 10 / RBC (10^6/ml)	27 - 33	27 - 33
Průměrná koncentrace Hb v ery (g/100ml)	= Hb x 100 / Hct	32 - 36	32 - 36
Střední průměr ery (MCD) (mm)		7,5	7,5

ČERVENÝ OBRAZ KREVNÍ

1.Počet erytrocytů

normocytémie

erytrocytopenie (oligocytémie) polyglobulie (polycytémie)

2. Koncentrace hemoglobinu

anémie

3. Hematokrit

Klinické aspekty

- Primární polycytémie – abnormality kostní dřeně
- Sekundární polycytémie
  - Fyziologické – adaptační mechanismy, perfuze tkání
  - Patofyziologické – některá nádorová onemocnění, anabolické steroidy
- Relativní polycytémie
  - Dehydratace, hypovolémie

HEMATOKRIT

Poměr objemu červených krvinek
ku celkovému objemu krve

♂ 0,39 – 0,49

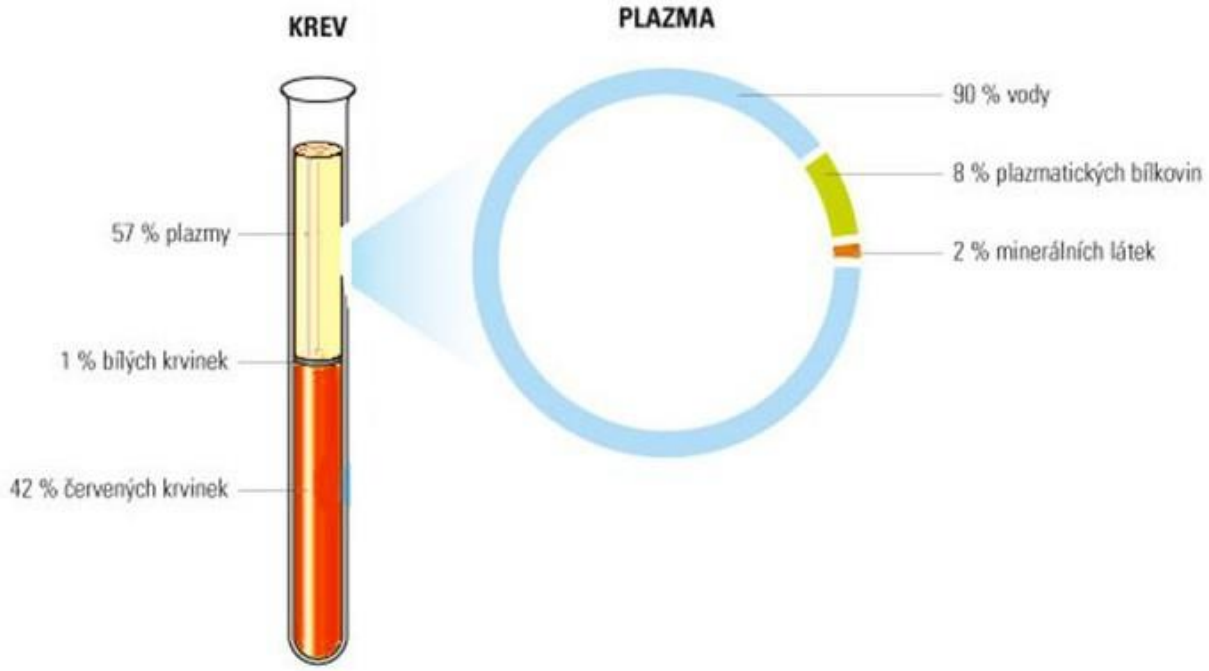
♀ 0,35 – 0,43

DETEKCE:

Heparinovaná zkumavka

Centrifugace

3 min / 12 000 RPM



TVAR A VELIKOST ČERVENÝCH KRVINEK

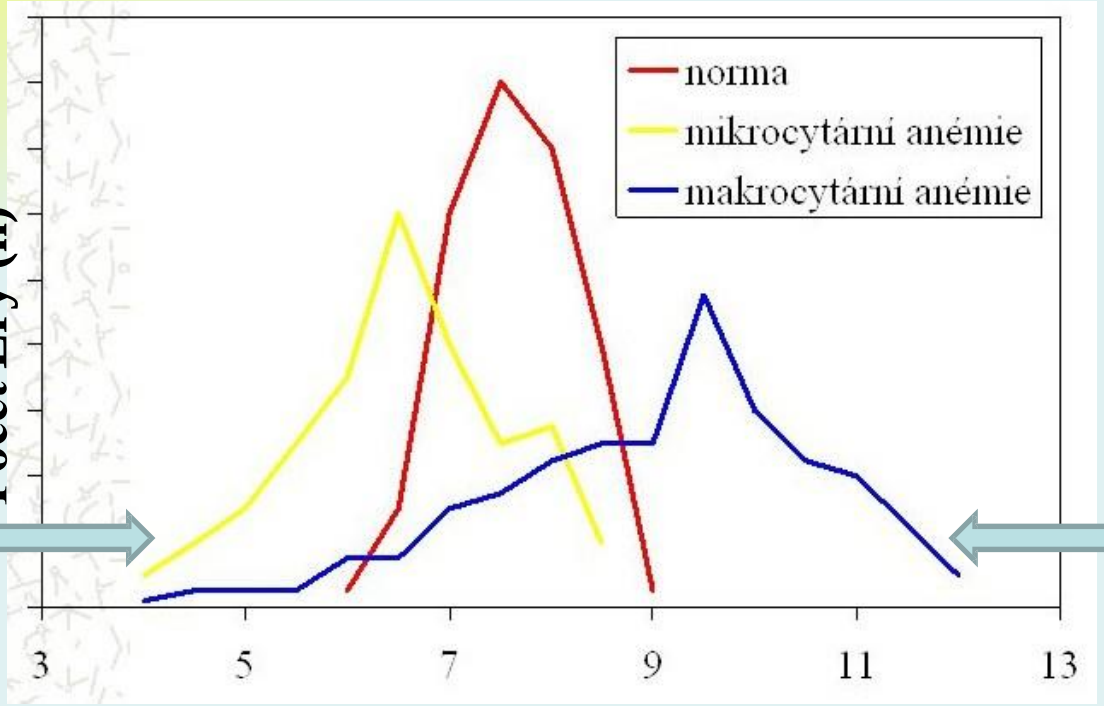
Tvar: bikonkávní disk
OPTIMÁLNÍ POMĚR POVRCHU K OBJEMU!!!
O 30% větší povrch než stejně velká buňka kulovitého tvaru!!!
Anizocytoza – fyziologická, patologická. Křivka Price-Jones.

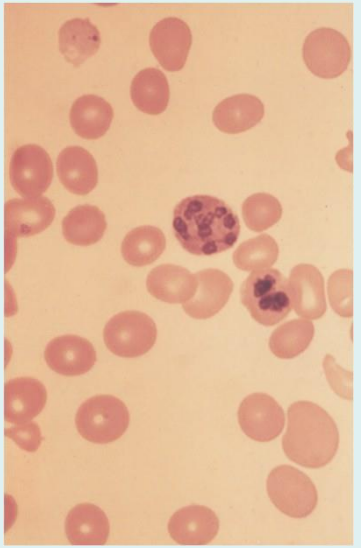
Velikost: 7,5 μm v průměru, 2 μm tloušťka – normocyty.
Mikrocyty (-oza): průměr pod 6 μm, objem pod 80 fl
Makrocyty (-oza), megalocyty: průměr nad 8.2 μm, objem nad 95 fl

Barevnost: hypochromie (pod 27 pg Hb/ery), normochromie, hyperchromie

Deformovatelnost. Fahraeus-Lindqvistův efekt.

TVAR A VELIKOST ČERVENÝCH KRVINEK – křivka Price-Jones

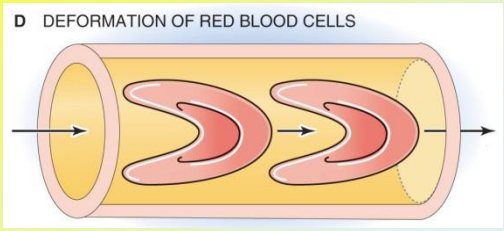


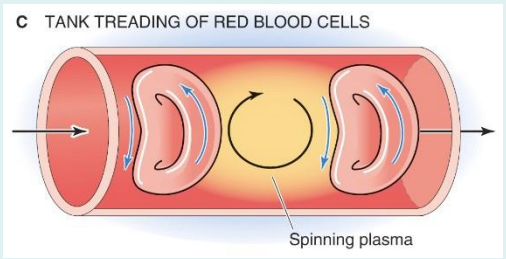


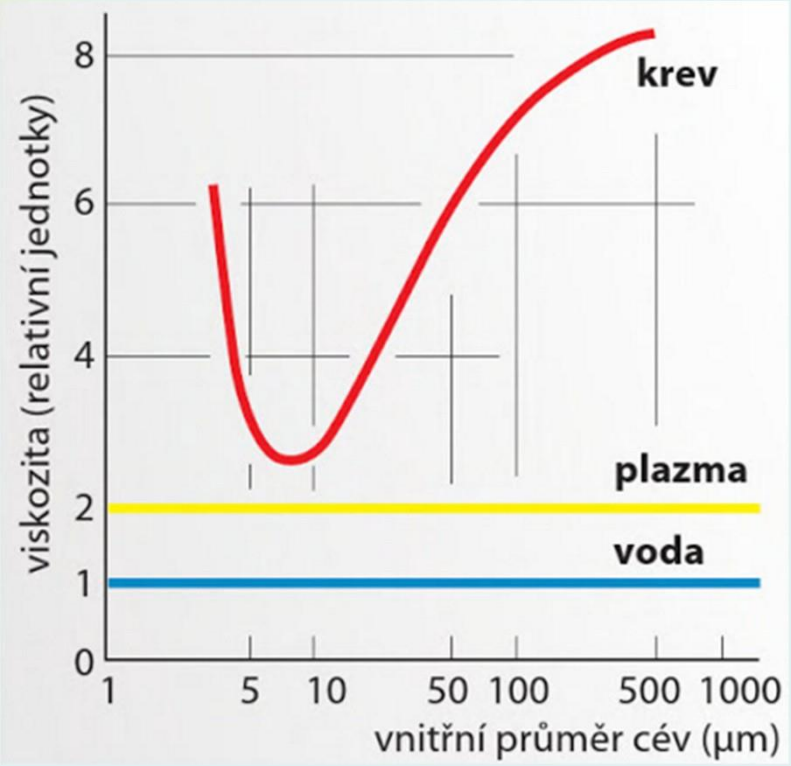
nedostatek železa
- ztráty krve
- zvýšené nároky na železo
- nedostatečný příjem železa
- nedostatečná resorpce železa

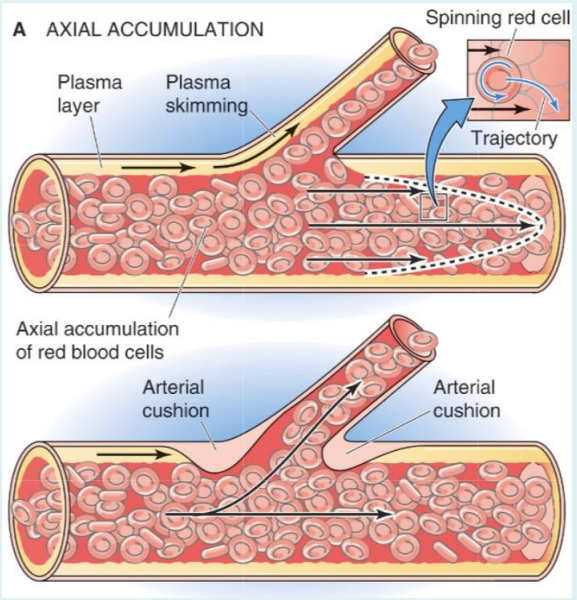
megaloblastické anémie
- deficience vitamínu B12
- deficience folátů
- poruchy syntézy DNA

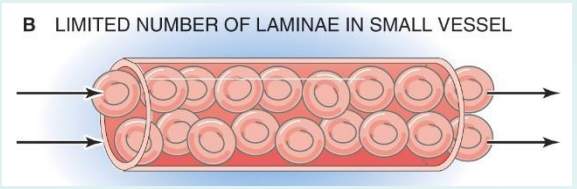
VISKOZITA KRVE











Fahraeus-Lindqvistův efekt

Plná krev vykazuje anomální viskozitu.

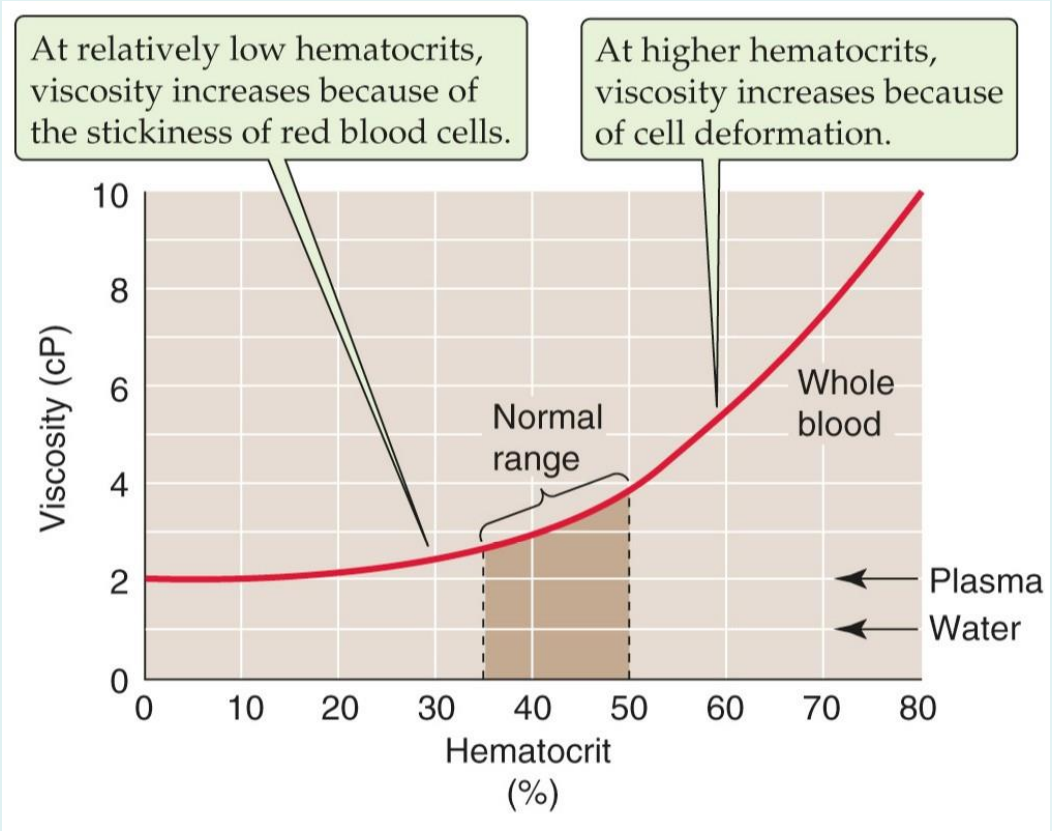
FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VISKOZITU KRVE

Fibrinogen

- Interakce s Ery (nenewtonowská kapalina)
- Spolu s LDL
- Hyperfibrinogenémie – shlukování Ery
- Pozn. - věk, kouření

Hematokrit

- Vliv na přímé a nepřímé interakce mezi Ery a mezi Ery a fibrinogenem
- Zvýšený hematokrit – těsnější interakce mezi Ery = zvýšení viskozity



FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VISKOZITU KRVE

Průměr cévy

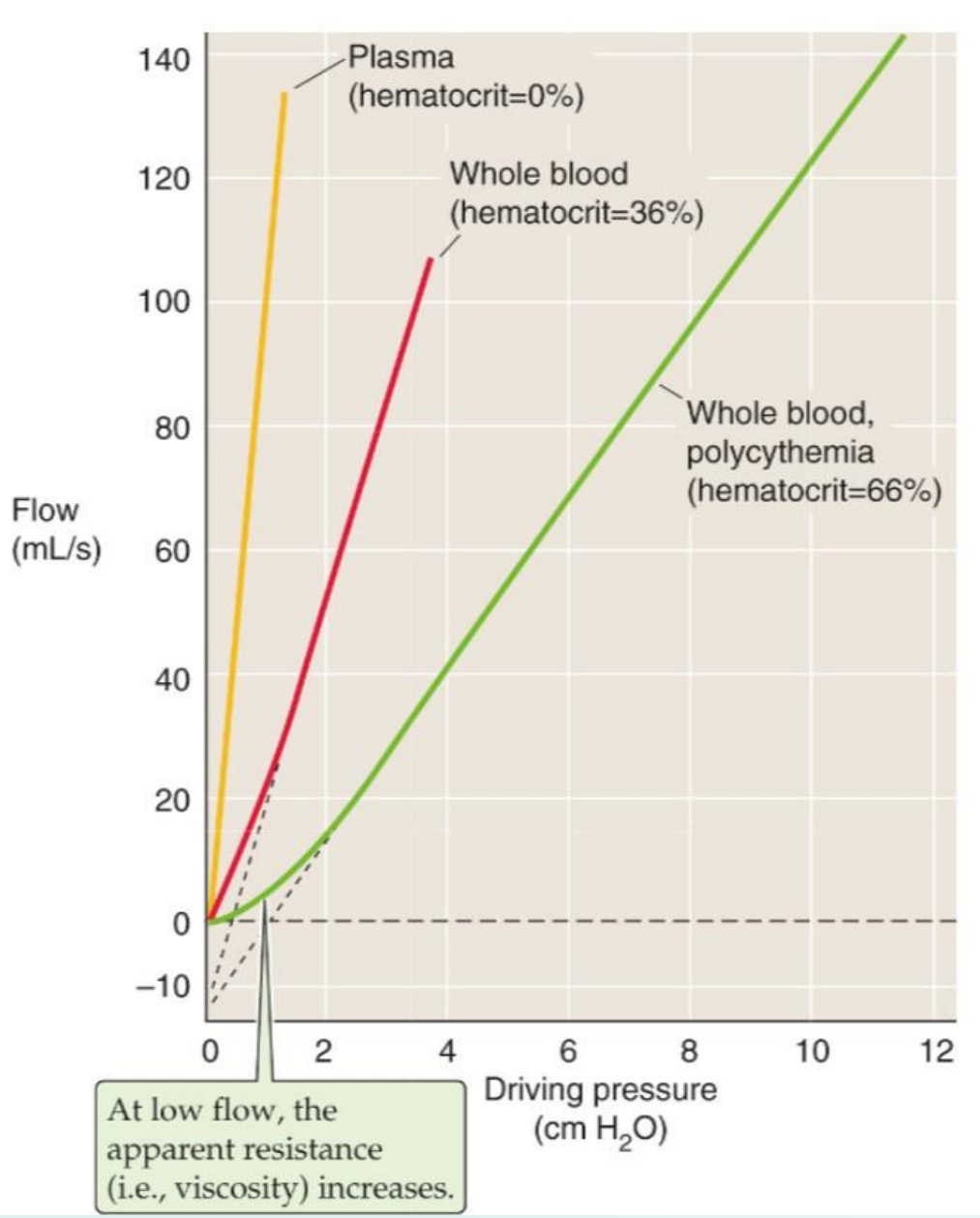
- Fahraeus-Lindqvistův efekt
- Axiální akumulace Ery – lokální změny viskozity
- Chování plazmy ve vztahu ke stěně cévy

Rychlost proudění krve

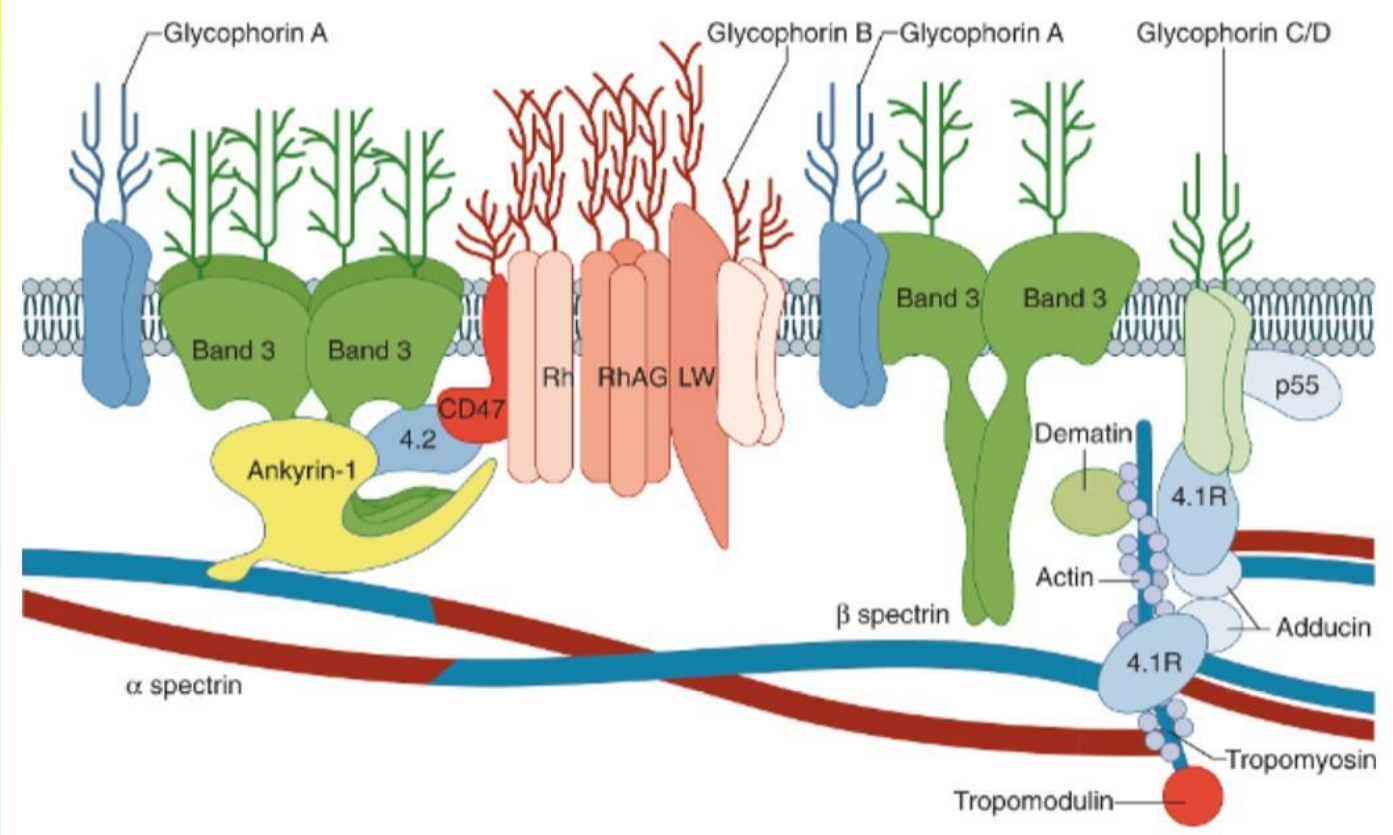
- Chování krve jako nenewtonowské kapaliny
- „prahová síla“ nutná k uvedení plné krve do pohybu
- Laminární proudění a transport Ery středem cévy

Teplota

- Za fyziologických podmínek zanedbatelný parametr
- Pozn. kryoglobuliny (HBC)



MEMBRÁNA ERYTROCYTŮ



Zajišťuje

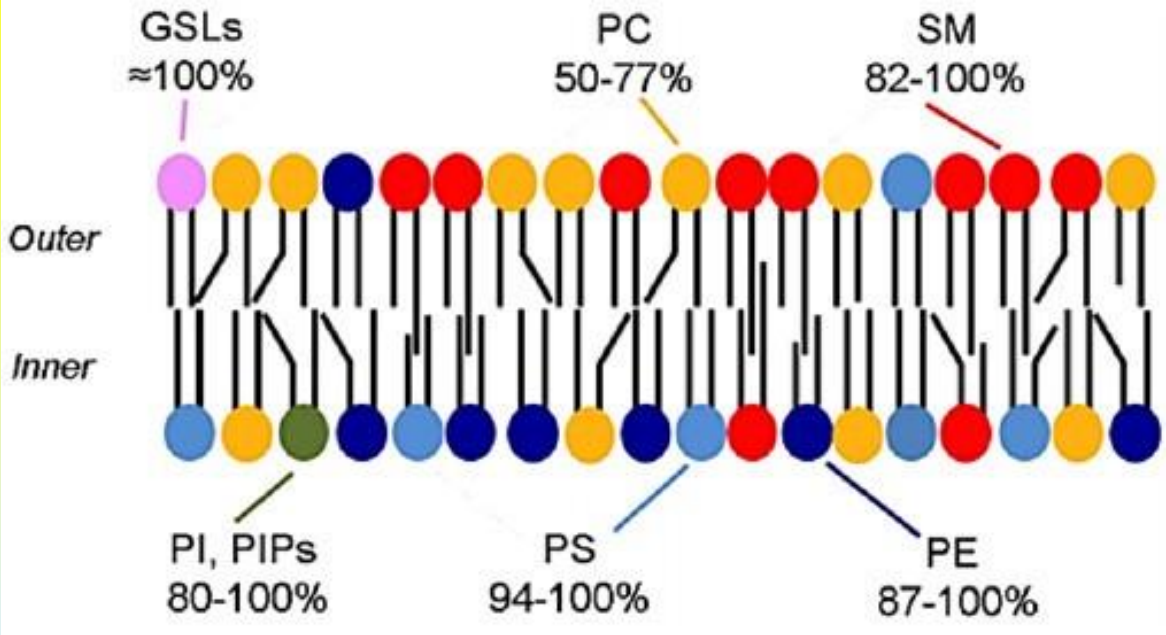
- Deformabilitu Ery
- Potřebnou stabilitu (cirkulace)

MP cca -9.0 mV

Stres Ery

- Arteriální systém
- Mikrocirkulace (změna tvaru, deformace, kapiláry pod 7.5 μm)
- Změny tonicity, pH a pO_2

MEMBRÁNA ERYTROCYTŮ



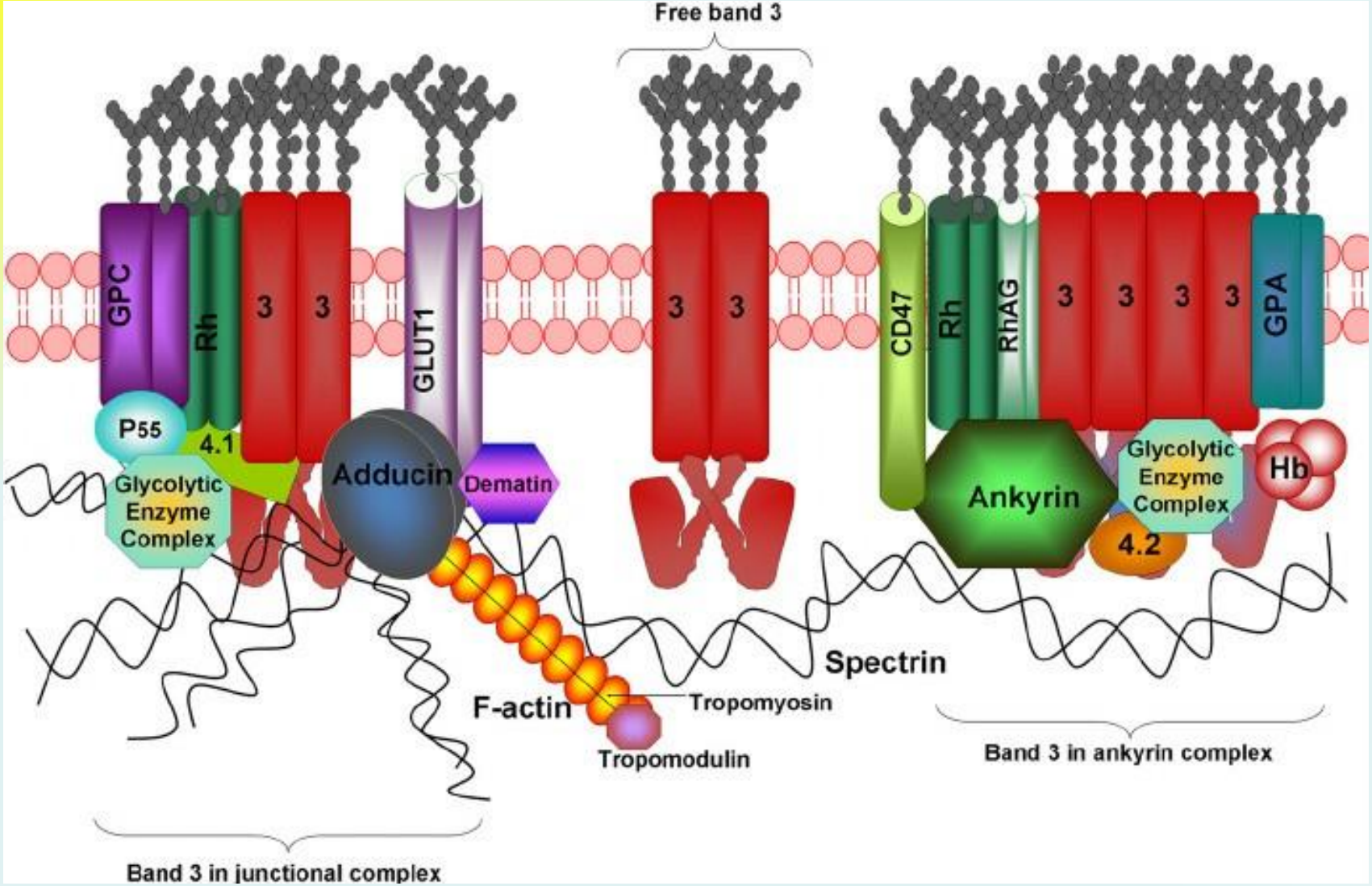
Membránové lipidy

- Fosfolipidová dvojvrstva + glykolipidy + cholesterol
- Asymetrická distribuce
  - Vnější – fosfatidylcholin, sfingomyelin
  - Vnitřní – fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin
- Cukerné složky směřující ven – antigenní struktury

Klinický přesah

- Ztráta asymetrie membrány Ery
  - Aktivace konverze protrombinu na trombin
  - Signál pro makrofágy – eliminace Ery
  - Thalasémie, diabetes mellitus

MEMBRÁNA ERYTROCYTŮ



Membránové proteiny

- Cca 12 majoritních a 100 minoritních; integrální a periferní

MEMBRÁNA ERYTROCYTŮ

Integrální

- Band 3
  - Transport iontů (chloridový šift)
  - Strukturální funkce (vazba glykolytických enzymů, hemoglobinu a proteinů cytoskeletu)
- Glykoforiny
  - Negativní náboj (interakce Ery-Ery, Ery-cévní stěna)
- GLUT1, AQP1, Na^+/K^+-ATPáza, Ca^{2+}-ATPáza, Mg^{2+}-ATPáza
- Kinázy, fosfatázy, acetylcholinesteráza
- Proteiny komplementu
- Receptory pro transferrin, inzulin, IGF-1, hormony štítné žlázy, parathormon, α-AR, ceruloplasmin a další

Periferní

- Spektrin
  - Hlavní komponenta cytoskeletu
  - heterodimer
  - – α a β podjednotky
  - Vysoká flexibilita – řada konformací
- Protein 4.1 – stabilita membrány Ery
- Protein 4.2 – spojení cytoskelet – lipidová dvojvrstva
- Ankyrin – vazba spektrinu k vnitřní membráně Ery

Funkce a stabilita membrány Ery je dána jak kvantitativním, tak i kvalitativním zastoupením jednotlivých proteinů a jejich vertikálními i horizontálními interakcemi.

MEMBRÁNA ERYTROCYTŮ A TVAROVÉ ZMĚNY ERYTROCYTŮ

Poikilocyty – hruškovité nebo kapénkovité erytrocyty

Schizocyty – fragmentované erytrocyty

Sférocyty – objem normální, průměr menší, tloušťka větší

Eliptocyty – elipsoidní tvar

Leptocyty – tenké, uprostřed nakupení hemoglobinu

(u thalasémie, po splenektomii)

Akantocyty – ostnaté výběžky

Abnormal RBC Morphology	Cartoon Image	May be associated with
Microcytic RBC		Pyridoxine deficiency Thalassemia Iron deficiency anemia Chronic disease anemia (sometimes) Sideroblastic anemia (sometimes)
Macrocytic RBC		Vitamin B12 or Folate deficiency Liver Disease MDS Chemotherapy (e.g. methotrexate)
Spurr Cell RBC (Acanthocyte)		Abetalipoproteinemia Liver disease McLeod blood group phenotype Post-splenectomy Etc.
Burr Cell RBC (Echinocyte)		Artifact Uremia Liver disease Etc.
Schistocyte		Microangiopathic Hemolytic Anemia Mechanical valve induced Etc.
Bite Cell RBC		G6PD deficiency Unstable hemoglobin disorders Oxidative drugs
Elliptocyte		Hereditary elliptocytosis Severe iron deficiency anemia
Spherocyte		Hereditary spherocytosis Autoimmune hemolytic anemia
Stomatocyte		Hereditary stomatocytosis Liver disease
Target Cell RBC		Thalassemia Hemoglobinopathies Post-splenectomy Liver disease Artifact
Sickle Cell RBC		Hemoglobin SS disease Hemoglobin SC disease Hemoglobin SD disease S-beta thalassemia
Teardrop		Myelofibrosis Underlying marrow process/infiltrate Etc.
Hemoglobin C Crystals		Hemoglobin C disease Hemoglobin SC disease
Red Cell Agglutinate		Cold autoimmune hemolytic anemia Paroxysmal cold hemoglobinuria IgM associated lymphoma Multiple myeloma
Rouleaux		Chronic liver disease Malignant lymphoma Multiple myeloma Chronic inflammatory diseases

METABOLISMUS ERYTROCYTŮ A JEJICH ZVLÁŠTNOSTI

Postrádají organely
(prakticky nulová schopnost obnovy, žádná proteosyntéza)

Vystavení ROS
(autooxidace hemoglobinu, deformace Ery jako zdroj ROS, lipidová peroxidace)

Karboanhydráza I a II (CA I a II - interkonverze CO_2 a HCO_3^-)

ATP jako vazodilatační působek

Glykolýza jako zdroj ATP a 2,3-BPG
(90 % spotřeby Glu)

Pentózová dráha
jako zdroj NADPH
(10% spotřeby Glu)

Syntéza GSH
(až 2mM konc., GSH/GSSG, GR – antioxidační systém)

FRAGILITA ČERVENÝCH KRVINEK

Hemolýza – rozpad membrány červených krvinek.

Druhy hemolýzy:
a) fyzikální
b) chemická
c) osmotická
d) biologická (toxická)
e) imunologická

Délka života erytrocytů: **120** dní, úloha sleziny (dvojí krevní oběh), splenektomie.
Retikulocyty.

Sférocytóza
(poruchy cytoskeletu odpovědné za tvar a pružnost erytr. membrány – aktin, ankyrin, spektrin).
Poruchy glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

SEDIMENTACE ERYTROCYTŮ

Sedimentační rychlost je nepřímo úměrná suspenzní stabilitě krve.

John Hunter (1728–93)

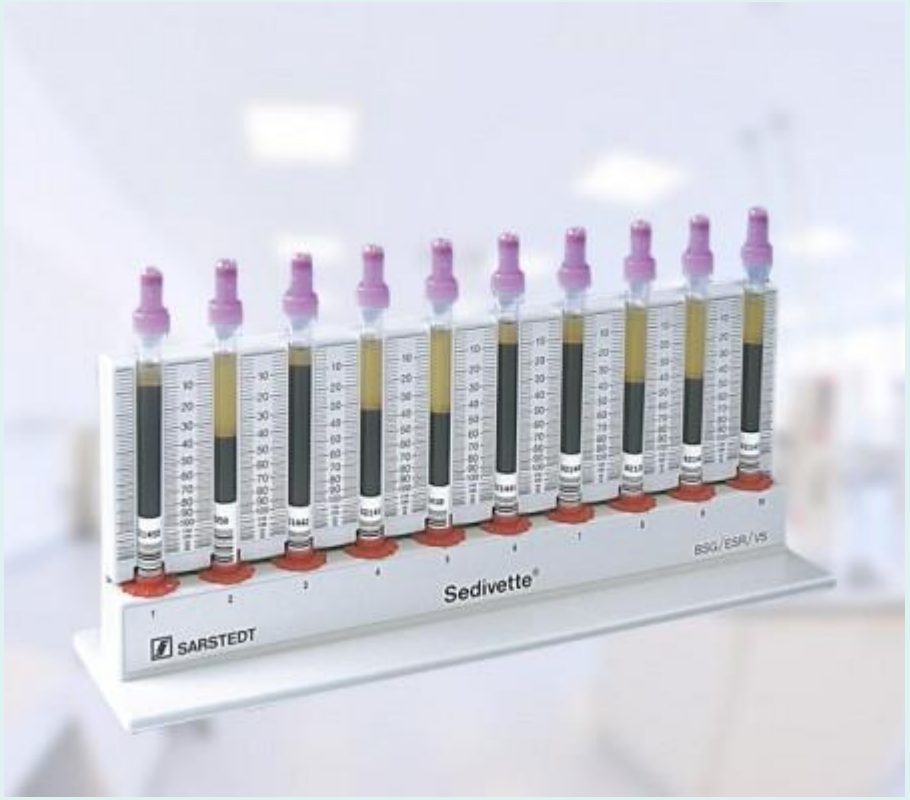
Edmund Faustyn Biernacki (1866–1911)

Metoda Fahraeus-Westergren (FW).
Fyziologické hodnoty:
- muž 2 – 5 mm/h
- žena 3 – 8 mm/h

Vyjádření: mm/10 min, 1 hod, 2 hod, 24 hod

Příčiny fyziologicky zvýšené sedimentace.
Příčiny patologicky zvýšené sedimentace.

Rychlost sedimentace erytrocytů je nespecifický marker.

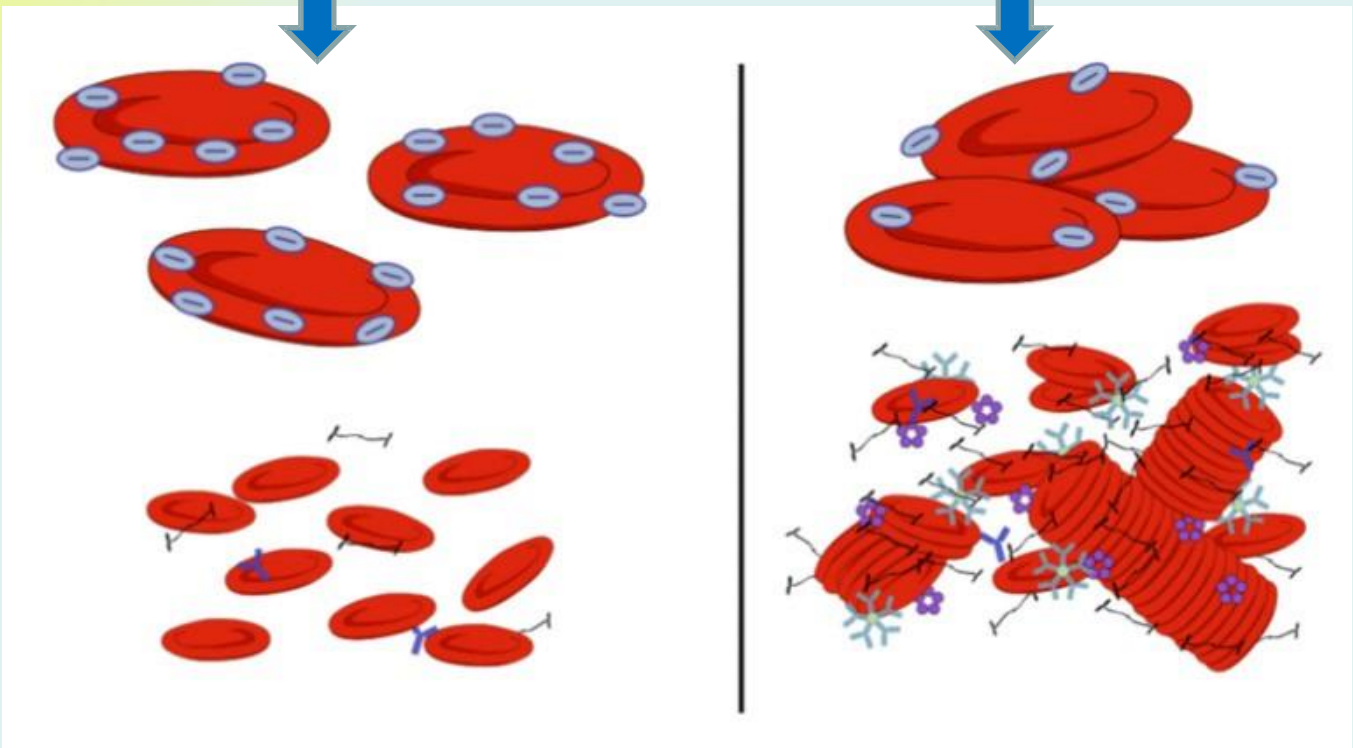


Vliv:
- Viskozity krve
- Fibrinogenu a γ-globulinů
- Paraproteinů a dalších proteinů
- Počtu krevních elementů (Ery) a jejich velikosti

SEDIMENTACE ERYTROCYTŮ

Fyziologické podmínky

Zánět



Penízkovatění Ery – agregace a sedimentace Ery – tvorba velkých shluků Ery

SEDIMENTACE ERYTROCYTŮ

Věk	Průměr muži	Průměr ženy	Limit muži	Limit ženy
18-30	3.1	5.1	7.1	10.7
31-40	3.4	5.6	7.8	11.0
41-50	4.6	6.2	10.6	13.2
51-60	5.6	9.4	12.2	18.6
61-70	5.6	9.4	12.7	20.2
Nad 70	5.6	10.1	30	35

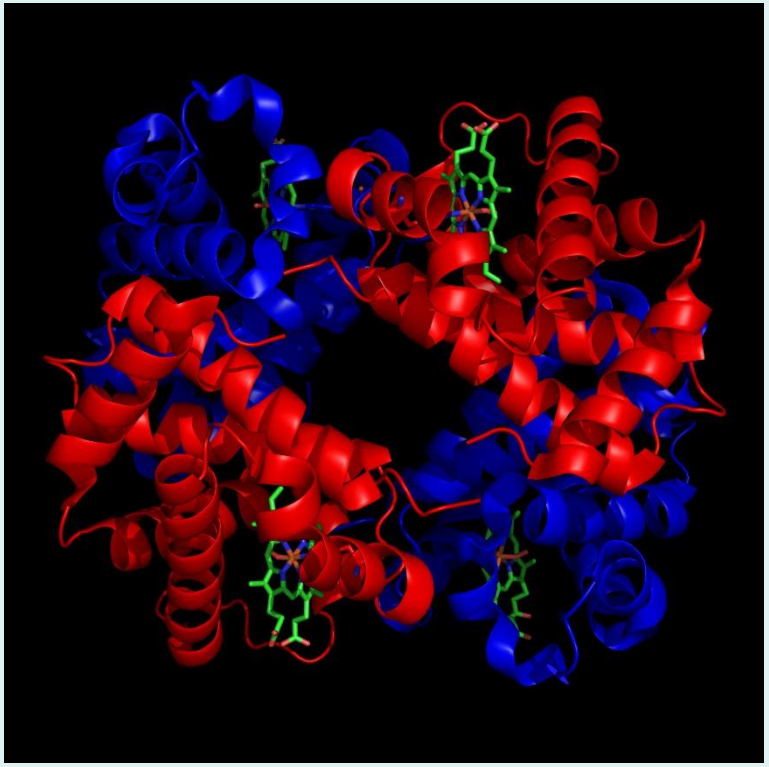
Rychlost sedimentace je vyšší u žen v porovnání s muži a s věkem se zvyšuje.

ZVÝŠENÁ A SNÍŽENÁ SEDIMENTACE ERYTROCYTŮ

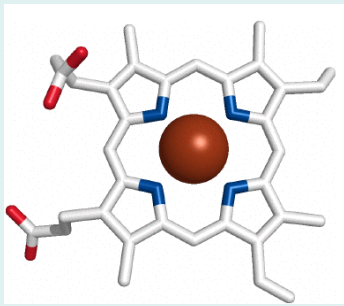
Zvýšená sedimentace	Snížená sedimentace
Menstruace, těhotenství	Hyperglykémie
Některá léčiva	Hyperalbuminémie
Otrava těžkými kovy	Leukocytóza
Nádorová onemocnění	Mikrocytární anémie
Poranění orgánů a tkání	Některá léčiva
Infekce	Srdeční selhání
Zánětlivá onemocnění	Polycytémie
Leukémie	Srpkovitá anémie
Infarkt myokardu	
Makrocytární anémie	
Zvýšená hladina cholesterolu	

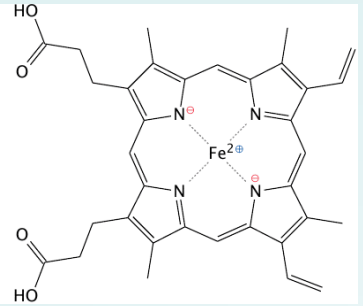
HEMOGLOBIN

Červený pigment přenášející kyslík.
Protein, 64 450, 4 podjednotky.
Hem – derivát porfyrinu obsahující železo, konjugovaný s polypeptidem (globinem).

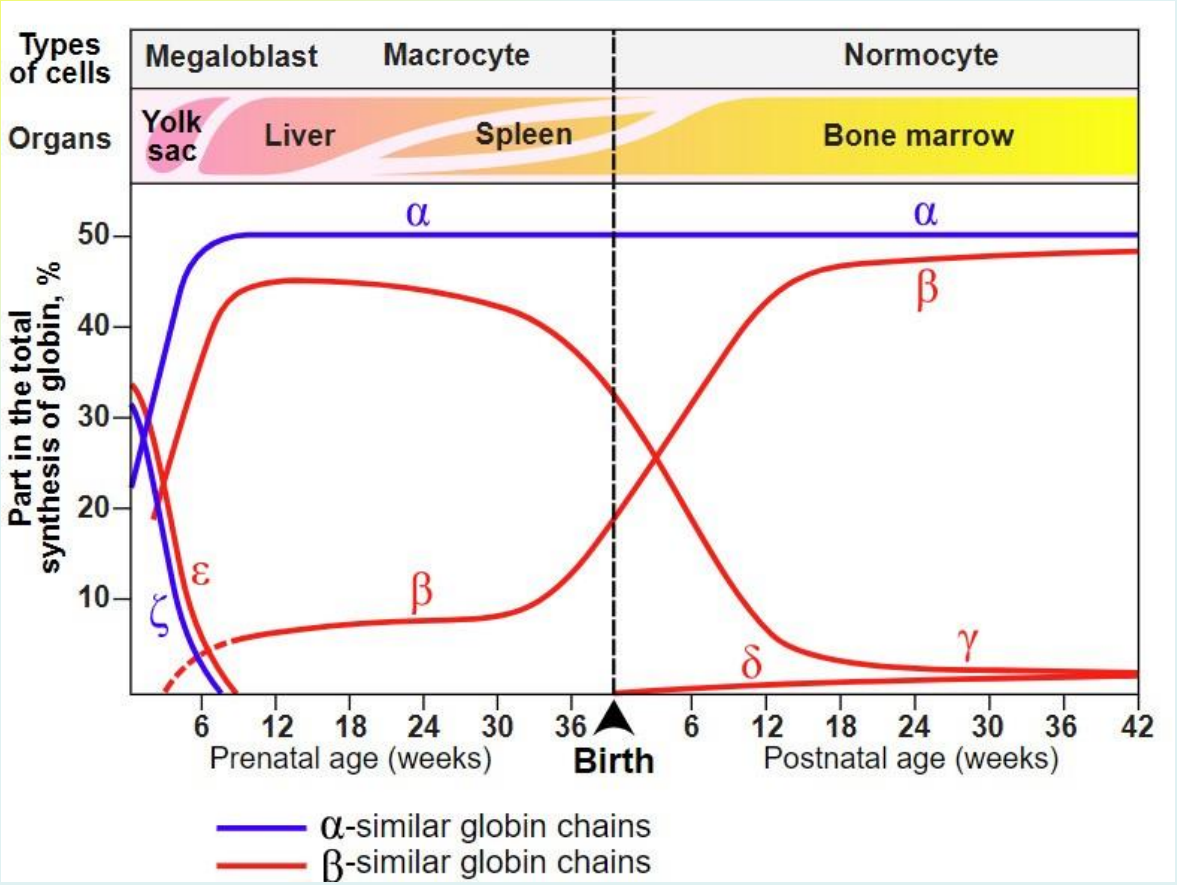


Formy hemoglobinu:
oxyhemoglobin - kyslík
karbaminohemoglobin – oxid uhličitý
methemoglobin – trojmocné železo v hemu
karboxyhemoglobin – oxid uhelnatý





HEMOGLOBIN A JEHO TYPY

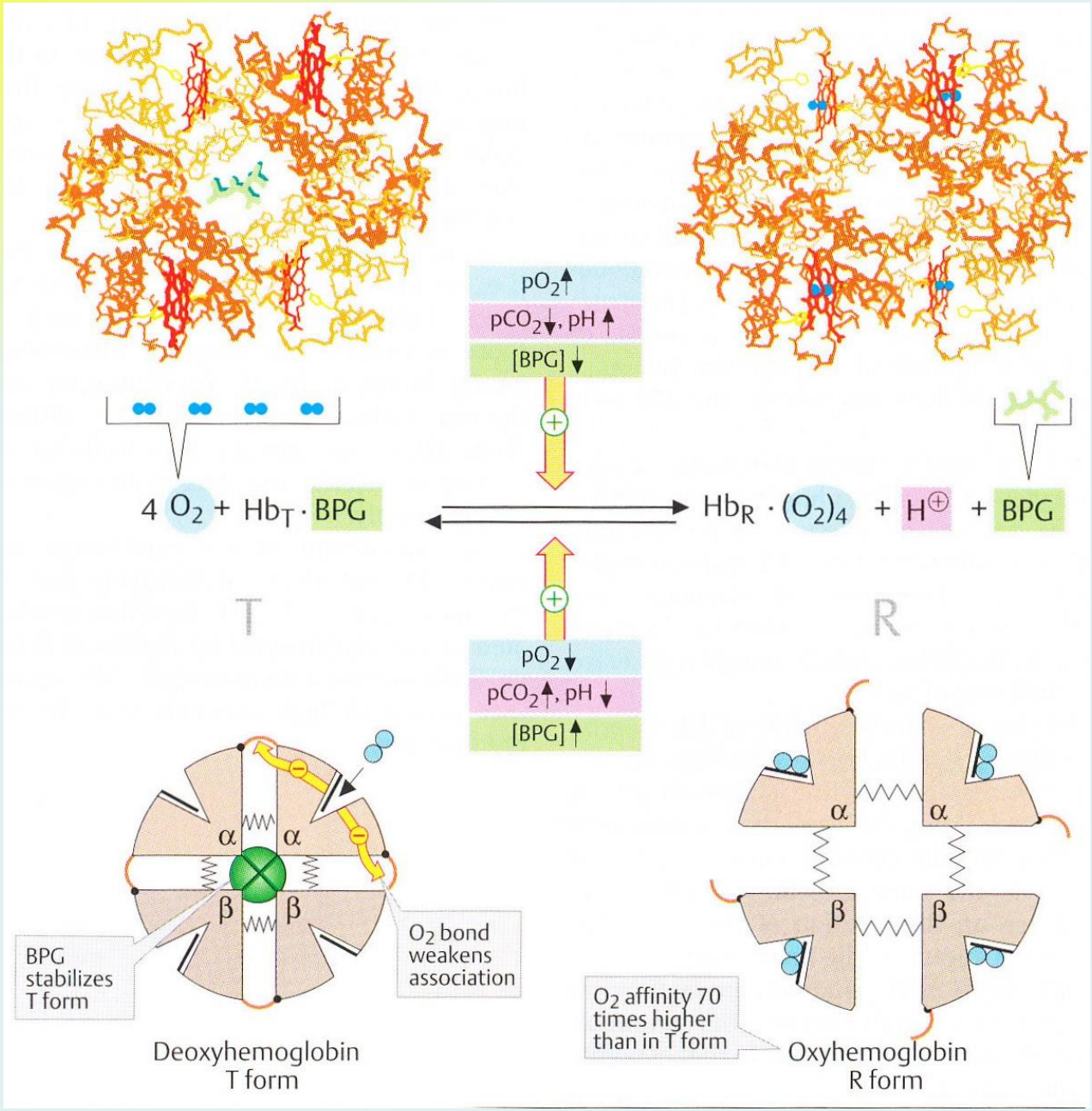


Embryonální hemoglobin: Gower I a Gower II ($\tau 2\varepsilon 2$, $\alpha 2\varepsilon 2$), Portland

Fetální hemoglobin: Hb F, $\beta 2\gamma 2$, nižší vazba 2,3 DPG

Adultní hemoglobin: Hb A, $\alpha 2\beta 2$ (141/146)/Hb A_2 (5 %, $\alpha 2\delta 2$)

HEMOGLOBIN A TRANSPORT KYSLÍKU



HEMOGLOBIN – NĚKOLIK POZNÁMEK

Abnormality tvorby hemoglobinu

hemoglobinopatie (abnormální struktura řetězců)

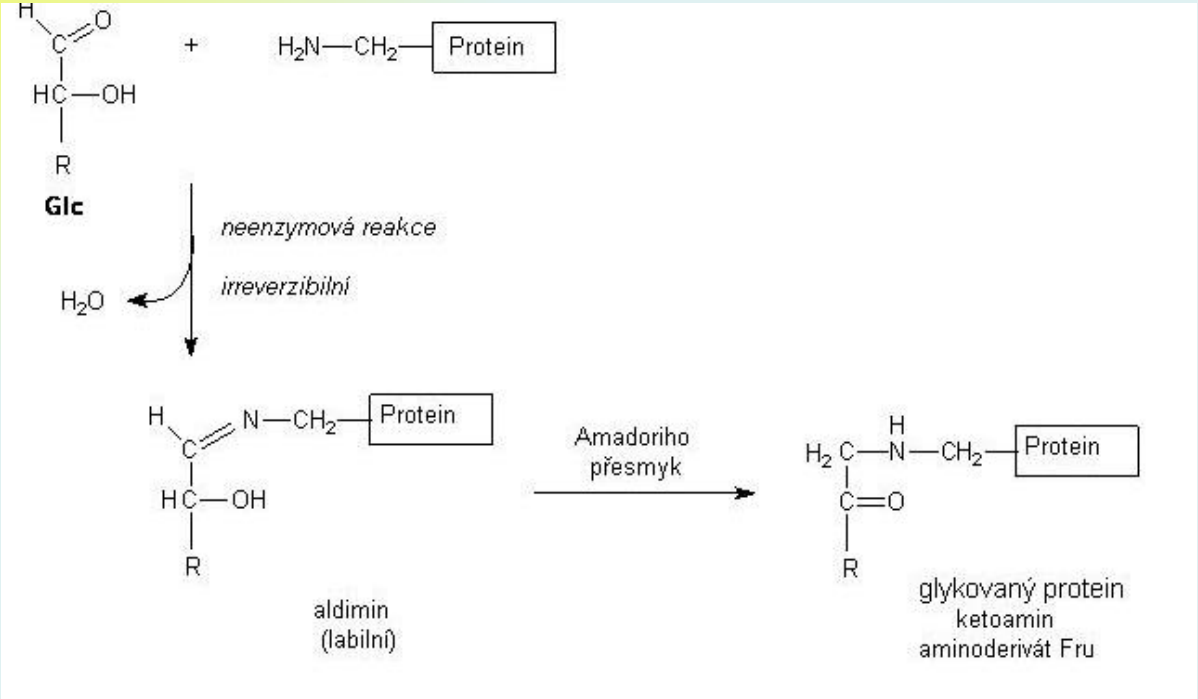
thalasemie (menší produkce normálních řetězců)

srpkovitá anémie (Hb J)

Syntéza a odbourávání hemoglobinu

Hem: glycin a succinyl-CoA
Globin: AMK
Hem - globin: biliverdin, bilirubin (lumirubin – fototerapie), žluč.

Klinické aspekty - glykovaný hemoglobin (HbA_1)



- Odráží glykémii po dobu života Ery, tj. 120 dní
- Posouzení kompenzace diabetu 4 – 8 týdnů před vyšetřením
- Nejčastěji jako HBA_{1c}
- u zdravých dospělých do hodnoty **39 mmol/mol**, (2,8–4,0 %)
- koncentrace HbA_{1c} do 45 mmol/mol (4,5 %) - vynikající kompenzace diabetu
- do 60 mmol/mol (6,0 %) - přijatelná kompenzace
- vyšší hodnoty - neuspokojivá kompenzace diabetu

METABOLISMUS ŽELEZA

Celkem: 45 – 60 mmol (3,5-5 gramů)

Železo funkční (hemové) a železo transportní a zásobní.
60 – 70% v Hb
10 – 12% funkční železo
16 – 29% zásobní železo (feritin, hemosiderin).

Resorpce železa z potravy:

- *difúzí* - železo v hemu aj. lipofilních látkách
- *aktivně* - sliznicí tenkého střeva (volné Fe^{2+})

Předpoklady pro resorpci:

-Kyselina chlorovodíková žaludeční šťávy (uvolňuje Fe z komplexů, podporuje resorpci Fe^{3+} na začátku duodena)

- nabídka Fe^{2+} (při neutrálním pH lépe rozpustné než Fe^{3+})
- *gastroferin* (glykoprotein žaludeční šťávy, váže Fe^{3+})
- Přebytek se skladuje ve vazbě na *feritin* enterocytů.

Transport železa v plazmě: apotransferin – transferin (=apotransferin + Fe), max. 0,2 mmol. Nebezpečí předávkování Fe!!!

Receptory pro transferin: erytroidní buňky dřeně, syncitiotrofoblast

Skladování železa v organismu

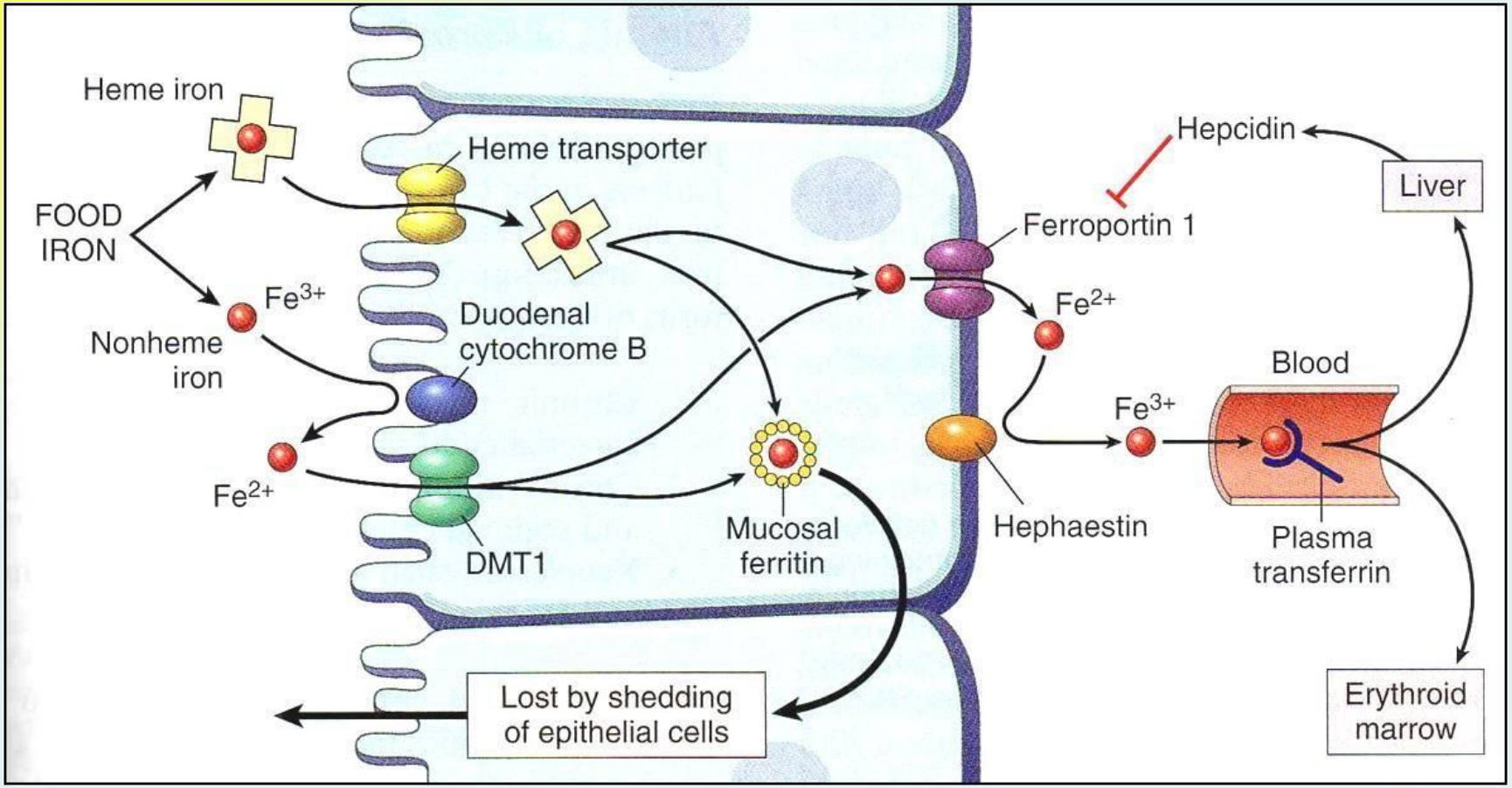
Feritin (střevo, slezina, játra, myokard, kosterní svalstvo, kostní dřeň…). Laufberger, 1936. Stanovení sérového feritinu.
Hemosiderin – pomalu využitelná rezerva

Potřeba železa:

Odpovídá ztrátám – 18 mmol/den. Menstruace, těhotenství, porod.

Ztráty železa: denní vnitřní výměna asi 35 – 38 mg, ztráty 0,5-1,5 mg
Reutilizace. Deskvamace enterocytů, menstruace, těhotenství, porod, traumatická a jiná krvácení.

RESORPCE ŽELEZA



Hepcidin je klíčový regulátor vstupu železa z enterocytů do cirkulace.

Hypoxie koordinuje transport a osud železa v organismu a syntézu EPO.

ERYTROPOETIN

Charakteristika

Glykoprotein, 39 000, α2-globulin.
Terapie - Rekombinantní erytropoetin.
Malé množství v plazmě, moči, lymfě, fetální krvi.
Inaktivace: játra

Syntéza

- Ledviny (85-90%) – endotelové buňky peritubulárních kapilár ledvinné kůry, játra (10-15%)
- Další tkáně – CNS, osteoblasty, kosterní svaly?

Stimulace vyplavení

- tkáňová hypoxie libovolného původu (ledviny)
- alkaloza, soli kobaltu, androgeny, katecholaminy (β-receptory)

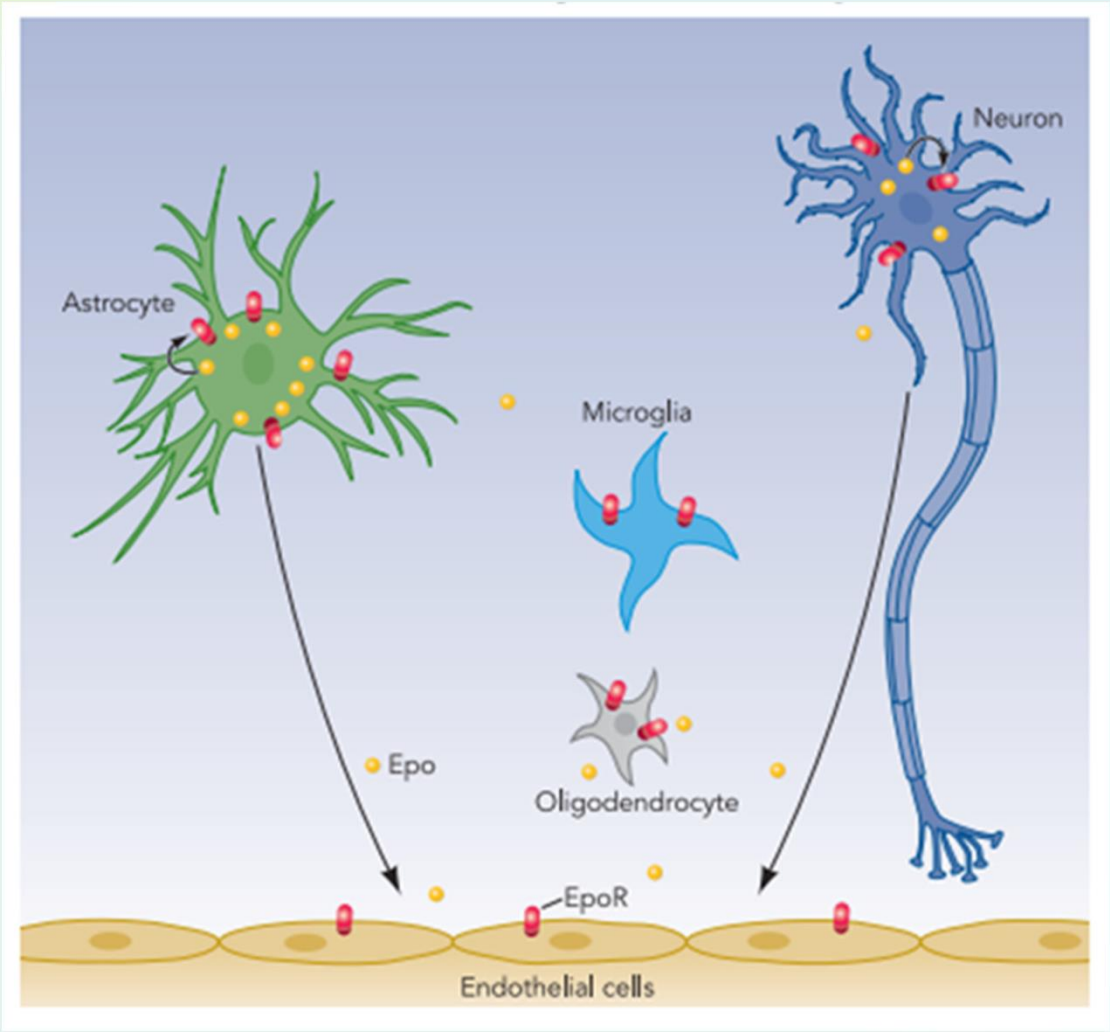
Účinky

Kmenová buňka citlivá na erytropoetin (erythropoetin responsive cell) – diferenciace do erytroidní řady

ERYTROPOETIN A CNS

Syntéza astrocyty a neurony

Funkce EPO v CNS:
- Neuroprotekce
- Neurotrofický faktor
- Protizánětlivý účinek
- Angiogenní účinek
- Regulace cévní permeability



EPO je v těle syntetizován různými buňkami v různých tkáních, působí zde autokrinně a/nebo parakrinně a reguluje lokální fyziologické procesy.

LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ ERYTROPOÉZU

Potřeba mědi

Ceruloplazmin – vazebný protein (α2-globulin) s ferroxidázovou aktivitou.
Oxidace Fe^{2+} na Fe^{3+} je nutná pro vazbu železa na transferin.

Potřeba kobaltu

Součást molekuly vitamínu B12.

Vitamín B12 (kyanokobalamin)

- Produkován bakteriemi GIT.
- Zdroj: játra, ledviny, maso, mléčné výrobky…
- Resorpce: nutný tzv. vnitřní faktor (**intrinsic factor**) secernovaný parietálními buňkami fundu a těla žaludku.
- V krvi vázán na transkobalaminy.
- Uložen v játrech, pankreatu, ledvinách, mozku, myokardu.
- Funkce: syntéza nukleových kyselin, kofaktor při konverzi ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy, tvorba metabolicky aktivní formy kyseliny listové
- POTŘEBA PRO NORMÁLNÍ DĚLENÍ A ZRÁNÍ ELEMENTŮ ČERVENÉ KREVNÍ ŘADY.
- Projevy anémie až po letech!!!
- **Perniciozní anemie.**

Kyselina listová (pteroylglutamová)

Produkována vyššími rostlinami a mikroorganismy.
Zdroj: listová zelenina, droždí, játra, ledviny…
Funkce: součást koenzymů při syntéze DNA, účast při buněčném dělení a diferenciaci
Karence: nevhodná strava, léčba cytostatiky (metotrexát)
Projevy anémie již po několika měsících!!!
Makrocytární hyperchromní anémie.

Ostatní vitamíny

Vitamín B6 (pyridoxin) – metabolismus aminokyselin, syntéza hemu
Vitamín B2 (riboflavin) – součást flavoproteinových enzymů – erytrocytární reduktázy (normální funkce a přežití erytrocytů).
Normocytární anémie se sníženým počtem retikulocytů.
Vitamín C (kyselina askorbová) – nespecifická funkce v erytropoéze.

Hormonální vlivy

Androgeny, estrogeny, hormony štítné žlázy, glukokortikoidy, růstový hormon.

ANÉMIE

chorobný stav, pro který je základním a charakteristickým rysem snížené množství hemoglobinu a zpravidla i hematokritu a počtu červených krvinek v 1 litru krve pod dolní fyziologickou hodnotu

MORFOLOGICKÉ TŘÍDĚNÍ ANÉMIÍ

Hodnocení objemu erytrocytů a koncentrace Hb v erytrocytech.

1.Anémie normocytové
2.Mikrocytové
3.Makrocytové

1.Anémie normochromní
2.Hypochromní

PATOFYZIOLOGICKÁ KLASIFIKACE ANÉMIÍ

Anémie z nedostatečné krvetvorby

- anémie sideropenické – z nedostatku železa
- anémie megaloblastové – z nedostatku vitamínu B_{12} nebo kyseliny listové
- anémie z útlumu krvetvorby
- anémie u chronických onemocnění a symptomatické anémie
- talasémie

Anémie ze zvýšených ztrát

- anémie hemolytické – ze zvýšené destrukce erytrocytů
- chronická posthemoragická anémie
- akutní posthemoragická anémie

ANTIGENNÍ VÝBAVA KREVNÍCH ELEMENTŮ

1) Historie krevních transfůzí.

2)Potransfuzní reakce: aglutinace, hemolýza (okamžitá nebo opožděná), život ohrožující komplikace (žloutenka, poškození ledvin, anurie, smrt – při podání plné krve nebo erytrocytární masy, u podání plazmy – naředění aglutininů!!!)
Autoimunitní onemocnění. Testy paternity, příp. dárcovství orgánů.

***3) Antigenní výbava krevních elementů*:**
a)30 hojně rozšířených antigenních systémů (ABO, Rh, MNSs, Lutheran, Kell, Kidd, Lewis, Diego, P, Duffy…)
b) stovky dalších – „slabých" – antigenů (význam: určování otcovství, transplantace orgánů)

***4) Aglutinogen*:** antigen povrchové membrány buněk
- komplexní oligosacharid
- erytrocyty, slinné žlázy, pankreas, játra, ledviny, plíce, varlata
- sliny, sperma, amniová tekutina, mléko, moč

5)Aglutinin: protilátka proti aglutinogenu, γ-globulin (IgM – systém AB0, IgG – systém Rh), produkován stejným způsobem jako ostatní protilátky
- **po narození téměř nulový titr**
-začátek produkce aglutininů (2-8 měsíců po narození): **antigenní stimulace - antigeny podobné aglutinogenům - v potravě, u střevních bakterií**
- maximální titr protilátek dosažen v 8-10 letech, s věkem postupně klesá

SYSTÉM A-B-O

Genotyp	Krevní skupina	Aglutinogen	Aglutinin
00	0	(H)	anti-A a anti-B
0A nebo AA	A	A	anti-B
0B nebo BB	B	B	anti-A
AB	AB	A a B	-

Objeven počátkem 20. století Landsteinerem (1901, 1930 – Nobelova cena). Janský (1906).

Četnost výskytu jednotlivých skupin v systému ABO:

O	47% (38%)
A	41% (42%)
B	9% (14%)
AB	3% (6,5%)

Podskupiny v krevní skupině A a B.
A_1 (1 milion kopií antigenu na 1 ery), A_2 (250 tisíc kopií).

Dědičnost: A i B se dědí dominantně, mendelovsky (heterozygot, homozygot)

Rh SYSTÉM

Opice *Maccacus rhesus*.
40. léta 20. století, Wiener a Landsteiner.
Četnost výskytu: 85% - Rh^+, 15% - Rh^-.

Antigeny D, C, E, d, c, e. Přítomny **pouze na erytrocytech**.

D – nejsilnější antigen: Rh – pozitivní, Rh – negativní jedinec (tvoří anti-D aglutinin při kontaktu s D-erytrocyty).

Tvorba aglutininů: pouze po kontaktu s D-erytrocyty (transfůze, fetální erytroblastóza).
Vysoký titr anti-D protilátek přetrvává i po létech!!!

FETÁLNÍ ERYTROBLASTÓZA

Rh-negativní matka x Rh-pozitivní plod.

První těhotenství – imunizace matky během porodu (nebo interrupce či potratu!!!).
Další těhotenství – přechod anti-D aglutininů (IgG) do plodu přes placentární oběh (0.1 ml).

Poškození plodu: asi u 17% druhých a dalších těhotenství

- Hemolýza krvinek plodu – hemolytická nemoc novorozence (erythroblastosis fetalis):
  - Anémie, žloutenka, otoky – až hydrops fetalis
  - poškození CNS (jádrový ikterus) – přechod žlučových barviv do mozku (není hematoencefalická bariéra!)
  - odumření plodu *in utero*

***Prevence poškození plodu*:**

1) podávání malých množství anti-D protilátek matce během těhotenství
2) podání jedné dávky anti-D protilátek v poporodním období

Úspěch terapie: až 90%.

TRANSFÚZNÍ PŘÍPRAVKY

1. **Celá krev:** plná krev smíšená s antikoagulačním přípravkem
2) **„Silikonovaná“ krev:** odebraná do nádob s vnitřním povrchem upraveným do nesmáčivé podoby pomocí vrstvy silikonu. Doba expirace: max. 2 dny
3) **Erytrocytová masa („erymasa“)**: hematokrit 0,7-0,75. Nejvhodnější pro aplikaci u většiny diagnóz.
4) **Proprané erytrocyty:** zbavené proteinů (3 x promyté fyziologickým roztokem). Doba expirace: do 24 hodin.
5) **Heparinizovaná krev:** pro použití v mimotělním oběhu. Doba expirace: do 24 hodin.
6) **Konvertovaná krev:** odebraná do ACD roztoku, do heparinu a do calcium chloratum 10%
7) **Trombocytová suspenze a koncentrát:** získává se pomalou a postupnou centrifugací čerstvě odebrané plné krve, nejméně 4-5 konzerv. Doba expirace: 24-48 hodin
8) **Leukocytová suspenze:** příprava pomocí separátoru, aplikuje se alespoň 4 dny po sobě
9) **Tekutá plazma:** získává se separací krve nebo plazmaferesou. Slouží k náhradě ztraceného objemu krve. Doba expirace: 1 rok.
10) **Čerstvě zmrazená plazma:** do 4 hodin po odběru se zmrazí, užití pro substituci faktorů srážení krve (f. VIII u hemofilie A). Doba expirace: 6 měsíců
11) **Sušená plazma:** doba expirace je 5 let
12) **Albumin**
13) **Imunoglobuliny**
14) **Fibrinogen**

TRANSFÚZNÍ PŘÍPRAVKY – KLINICKÉ ASPEKTY

Výpočet množství erytrocytární masy k úpravě hodnoty hemoglobinu:

požadovaná hodnota Hb (g/l) – skutečná hodnota Hb (g/l) x tělesná hmotnost (kg) x 0,3

Výpočet množství erytrocytární masy k úpravě hodnoty hematokritu:

požadovaný hematokrit (%) – skutečná hodnota hematokritu (%) x tělesná hmotnost (kg) x 10

Při použití celé krve musíme konečný výsledek násobit dvěma.

BEZPEČNOST TRANSFÚZE

1) Správná diagnóza
2) Správný výběr přípravku
3) Správné určení krevních skupin
4) Zkouška slučitelnosti (křížový pokus)
5) Biologická zkouška (rychlý převod asi 20 ml, 3 x opakovat)

Kontrola pacienta před transfúzí, během ní i po skončení.
Vzorky po transfúzi se uchovávají po dobu 7 dní.

Urgentní případy: buď stejnoskupinová transfúze nebo transfúze konzervy od tzv. *univerzálního dárce (0 Rh^-)* – jen ve vitálních indikacích.

Autotransfúze: transfúze autologní krve, odběr 1-1,5 litru během 2-3 týdnů, doba uskladnění max. 3 týdny (nelze mrazit erytrocyty!).
Výhody: žádná imunizace příjemce, nulové riziko potransfúzních komplikací, nulové riziko přenosu infekcí
Nevýhody: nelze použít u akutních stavů, u pacientů s hypotenzí a nízkými hodnotami hemoglobinu nelze krev odebírat (muž: pod 130g/l, žena: pod 110 g/l)

KOMPLIKACE A REAKCE PŘI LÉČBĚ KRVÍ

1) **Hemolytická reakce**: při inkompatibilním převodu

2)**Reakce vyvolané protilátkami proti leukocytům a trombocytům:** při opakovaných transfúzích, opakovaných těhotenstvích

3) **Alergické reakce:** protilátky anti-IgA, vzácné

4) **Aloimunizace:** protilátky proti antigenům jiných skupin

5) **Reakce z přetížení oběhu**

6) **Vzduchová embolie**

7)**Přenos infekčních onemocnění transfúzí:** nejčastěji hepatitidy (A, B, non-A, non-B), cytomegalovirosa, toxoplasmosa, infekční mononukleosa, herpes, pohlavní choroby, **HIV)**

KOMPLIKACE A REAKCE PŘI LÉČBĚ KRVÍ

Type of Risk Infections	Estimate of current risk (infection rate per unit)	
	High HDI countries	Low HDI countries
INFECTION		
Viruses		
▪ Human immunodeficiency virus (HIV)	1:1 468 000–1:4 700 000	1:50–1:2578
▪ Hepatitis B virus (HBV)	1:31 000–1:205 000	1:74–1:1000
▪ Hepatitis C virus (HCV)	1:1 935 000–1:3 100 000	1:2578
Bacteria (contamination)	1:2 000–1:8 000 (platelet pools)/ 1:28 000–1:143 000 (red cells)	?
Parasites		
▪ Malaria	1:4 000 000	up to 1:3
Prions		
▪ Variant Creutzfeld-Jacob disease	first two possible transmissions described	?
IMMUNOLOGIC REACTIONS		
Hemolytic Transfusion Reactions		
▪ Acute Hemolytic	1:13 000	?
▪ Delayed Hemolytic	1:9 000	?
▪ Alloimmunization	1:1 600	?
▪ Autoimmunization	? (recently identified as risk)	?
▪ Immunosuppression	1:1	?
▪ Transfusion-related acute lung injury	1:70 000	?
▪ Mistransfusion	1:14 000–1:18 000	?