

Laboratorijska dijagnostika hemokromatoze u KBC Split (2014. -2023.)

Kunjašić, Nadia

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:001418>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Nadia Kunjašić

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA HEMOKROMATOZE
U KBC SPLIT (2014. – 2023.)**

Završni rad

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Nadia Kunjašić

**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA HEMOKROMATOZE
U KBC SPLIT (2014. – 2023.)**

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF HEMOCHROMATOSIS
IN KBC SPLIT (2014. – 2023.)**

Završni rad / Bachelor's Thesis

Mentor:

Prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman

Split, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Sveučilišni prijediplomski studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

Znanstveno područje: biomedicina i zdravstvo
Znanstveno polje: kliničke medicinske znanosti

Mentor: prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA HEMOKROMATOZE U KBC SPLIT (2014. – 2023.)

Nadia Kunjašić, 0346012573

SAŽETAK: Hemokromatoza je nasljedna bolest koja uzrokuje prekomjerno nakupljanje željeza u tijelu, što može dovesti do oštećenja organa, primarno jetre. Postoje različiti genotipovi bolesti, ovisno o mutaciji na genu *HFE*. Cilj ovog rada bio je prikupiti i obraditi podatke molekularnog testiranja pacijenata s dijagnosticiranom mutacijom u genu *HFE* te njihove nalaze feritina, željeza te saturacije transferina. U istraživanje je bilo uključeno 179 pacijenata, koji su prošli molekularno testiranje na Odjelu za molekularnu patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Na Zavodu za medicinsko – laboratorijsku dijagnostiku KBC Split prikupljeni su njihovi podatci o vrijednostima feritina, saturacije transferina te željeza. Rezultati su pokazali da je većina ispitanika srednje ili starije životne dobi (raspon 46 – 58 godina). Najzastupljeniji genotip među ispitanicima je bio onaj bez mutacije u genu *HFE* (49,72%), dok je najrjeđi bio C282Y homozigot (1,68%). Vrijednosti feritina (20 – 5114 ng/mL), željeza (7 – 73 $\mu\text{mol/L}$) i saturacije transferina (12 – 98%) bile su iznad referentne vrijednosti za sve genotipove s mutacijom. Dobiveni rezultati naglašavaju važnost molekularne i biokemijske dijagnostike u interdisciplinarnom i individualiziranom pristupu dijagnostici i liječenju hemokromatoze.

Ključne riječi: hemokromatoza, HFE, željezo, feritin, saturacija transferina

Rad sadrži: 28 stranica; 5 slika; 5 tablica

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
University Department for Health Studies
University undergraduate study of medical laboratory diagnostics

Scientific area: biomedicine and health care

Scientific field: clinical medical sciences

Supervisor: Prof. Irena Drmić Hofman, PhD

LABORATORY DIAGNOSTICS OF HEMOCHROMATOSIS IN KBC SPLIT (2014. – 2023.)

Nadia Kunjašić, 0346012573

SUMMARY

Hemochromatosis is a hereditary disease that causes excessive accumulation of iron in the body, which can lead to organ damage, primarily to the liver. There are different genotypes of the disease, depending on the mutation in the *HFE* gene. The aim of this study was to collect and analyze molecular testing data of patients diagnosed with a *HFE* gene mutation, as well as their ferritin, iron and transferrin saturation levels. The study included 179 patients who underwent molecular testing at the Department of Molecular Pathology, Forensic Medicine, and Cytology at KBC Split. These ferritin, transferrin saturation, and iron values were collected at the Department of Medical Laboratory Diagnostics at KBC Split. The results showed that the majority of participants were middle – aged or older (46 – 58 years). The most prevalent genotype among the participants was the one *HFE* wild – type gene (49,72%), while the rarest was the C282Y homozygote (1,68%). The values of ferritin (20 – 5114 ng/mL), iron (7 – 73 $\mu\text{mol/L}$), and transferrin saturation (12 – 98%) were above the reference values for all genotypes with a mutation. The obtained results emphasize the importance of molecular and biochemical diagnostics in an interdisciplinary and individualized approach to the diagnosis and treatment of hemochromatosis.

Keywords: hemochromatosis, *HFE*, iron, ferritin, transferrin saturation

Thesis contains: 28 pages; 5 figures; 5 tables

Original in: Croatian

SADRŽAJ

SADRŽAJ	III
1. UVOD	1
1.1. ŽELJEZO U ORGANIZMU	1
1.1.1. Metabolizam željeza.....	2
1.1.2 Regulacija homeostaze željeza	2
1.2. HEMOKROMATOZA	4
1.2.1. Klasifikacija hemokromatoze	4
1.3. GEN <i>HFE</i>	5
1.4. EPIDEMIOLOGIJA HEMOKROMATOZE	6
1.5. KLINIČKA SLIKA HEMOKROMATOZE	6
1.6. DIJAGNOSTIKA HEMOKROMATOZE	7
1.7. LIJEČENJE HEMOKROMATOZE	9
2. CILJ RADA	11
3. ISPITANICI I METODE	12
4. REZULTATI	13
4.1 UČESTALOST GENOTIPOVA U GENU <i>HFE</i>	13
4.2 DOB ISPITANIKA I GENOTIPOVI <i>HFE</i>	14
4.3 RAZINE FERITINA I GENOTIPOVI <i>HFE</i>	16

4.4 VRIJEDNOSTI SERUMSKOG ŽELJEZA I GENOTIPOVI <i>HFE</i>	18
4.5 VRIJEDNOSTI SATURACIJE TRANSFERINA I GENOTIPOVI <i>HFE</i>.....	20
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČAK.....	25
7. LITERATURA.....	26
8. ŽIVOTOPIS.....	28

1. UVOD

1.1. ŽELJEZO U ORGANIZMU

Elementi u tragovima važni su za rast, obavljanje metaboličkih procesa u tijelu i normalnu funkciju živih bića. Jedan od značajnijih elemenata u toj skupini je željezo. Ono ima važnu ulogu u mnogim biološkim procesima u organizmu, uključujući transport kisika, stanični rast i metabolizam energije. (1)

Najviše željeza u organizmu nalazi se u hemoglobinu, primarnom proteinu za prijenos kisika od pluća do tkiva. Jetra je glavno skladište željeza, a manji dio se pohranjuje u slezeni i u mišićima gdje sudjeluje u stvaranju mioglobina. Mioglobin igra ključnu ulogu u skladištenju i oslobađanju kisika u mišićnim stanicama tijekom fizičke aktivnosti. (2)

Željezo primarno unosimo hranom, a preporučena dnevna količina iznosi 5 – 20 mg. U organizmu se nalazi oko 58 – 78 mmol (3,5 – 4,5 g) željeza. Različiti čimbenici utječu na apsorpciju željeza u crijevima, pa hrana treba sadržavati dovoljno željeza kako bi se zadovoljile dnevne potrebe organizma. Njegove vrijednosti u serumu značajno variraju pa su tako koncentracije ujutro čak do 70% veće nego navečer. Razlikuju se s obzirom na spol i dob pacijenta. (1)

Nedostatak željeza u tijelu može dovesti do sideropenične anemije, stanja u kojem je smanjena sposobnost prijenosa kisika zbog smanjene proizvodnje hemoglobina. To može biti uzrokovano različitim čimbenicima, poput nedovoljnog unosa željeza hranom, gubitka krvi zbog menstruacije, smanjene apsorpcije željeza u crijevima ili povećane potrebe za željezom tijekom trudnoće. Najčešći simptomi su: vrtoglavica, umor, bljedilo kože, smanjena koncentracija i ubrzan rad srca. (3)

Stanje u kojem je organizam preopterećen željezom bez oštećenja tkiva naziva se hemosideroza. Hemokromatoza je stanje u kojem tijelo akumulira previše željeza iz više razloga, koje se taloži u jetri, srcu i gušterači. To može dovesti do oštećenja tih organa i konačno dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema poput zatajenja srca, ciroze jetre i dijabetesa. (1)

1.1.1. Metabolizam željeza

Uneseno željezo se apsorbira u stanicama tankog crijeva, uglavnom u dvanaesniku i početnom dijelu jejunuma. Željezo se reducira iz trovalentnog, netopivog oblika (Fe^{3+}) u dvovalentni, topivi oblik (Fe^{2+}) uz pomoć enzima citokrom B. Željezo u obliku Fe^{2+} prolazi kroz membranu uz pomoć dvovalentnog metalnog transportera 1 (DMT1), koji se nalazi na vanjskoj površini stanice crijeva. Nakon ulaska u enterocite, jedan dio željeza se oksidira u Fe^{3+} i vezuje na feritin. Dio Fe^{2+} u enterocitima prenosi se u cirkulaciju pomoću transportera feroportina 1 (FPN1), gdje se kasnije i oksidira u Fe^{3+} . (4)

Transferin je u organizmu prisutan u dva oblika, ovisno je li za njega vezano željezo. Apotransferin je neaktivna forma u plazmi (bez željeza). Jedna molekula apotransferina ima dva vezujuća mjesta za željezo. Vezanjem željeza za slobodna mjesta na molekuli, formira se kompleks holotransferin koji može prenositi željezo u tijelu. Saturacija transferina je omjer između količine željeza za koju je vezan transferin i ukupne količine transferina u krvi. (5)

Željezo se skladišti u dva oblika, kao feritin i hemosiderin. Feritin je protein molekularne mase 440 kDa te je sastavljen od 24 podjedinice teških i lakih lanaca. Feritin se nalazi najviše u koštanoj srži, skeletnim mišićima, jetri i slezeni, a može vezati tri do četiri tisuće atoma željeza u obliku Fe^{3+} i oslobađati ga u tijelu prema potrebama. Kada razina željeza u tijelu poraste, feritin veže višak željeza i skladišti ga u obliku feritina u stanicama. Kada je u organizmu manjak željeza, feritin se razgrađuje i tako oslobađa željezo. Hemosiderin je netopljiv u vodi i nalazi se također u stanicama slezene, koštane srži i jetre. (1)

Izlučivanje željeza iz organizma održava ravnotežu u tijelu i primarno se odvija putem gastrointestinalnog sustava, pri čemu se uklanja neapsorbirano željezo iz hrane. U žena je ipak značajniji put gubitka željeza menstruacija. (2)

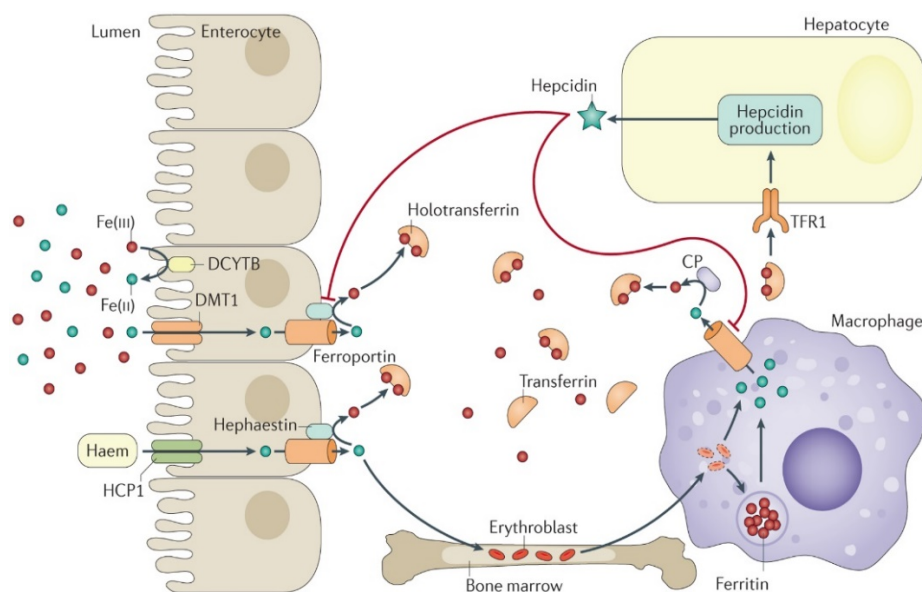
1.1.2 Regulacija homeostaze željeza

Hepcidin je peptidni hormon građen od 25 aminokiselina kojega izlučuju hepatociti. Ovaj hormon je glavni regulator homeostaze željeza u organizmu koji kontrolira unos,

uporabu i skladištenje željeza. Kada je željezo u suvišku, hepcidin se pretjerano izlučuje iz hepatocita, te tako ograničava daljnju apsorpciju i oslobađanje željeza iz zaliha. U slučaju kada je razina željeza snižena, hepatociti smanjuju proizvodnju hepcidina, što povećava unos željeza u plazmu. Hepcidin djeluje tako da inhibira ferroportin, protein koji omogućuje izlazak željeza iz stanica u plazmu. (6,7)

Transferinski receptori TFR1 i TFR2 zajedno s membranskim proteinom HFE djeluju kao senzori za željezo koje se nalazi izvan stanice. Niska razina željeza potiče njihovu aktivnost povećavajući apsorpciju željeza iz crijeva i njegovo oslobađanje iz pohranjenih rezervi u jetri. (8)

TFR1 ima visok afinitet za protein transferin koji transportira željezo u krvi. Kada se željezo veže za transferin nastaje holotransferin koji se veže za TFR1 na staničnoj membrani. Taj kompleks ulazi u stanicu gdje se holotransferin razgradi i željezo se oslobodi. TFR2 ima složeniju ulogu od TFR1, a posebno je važan u jetri gdje sudjeluje u regulaciji homeostaze željeza. Djeluje kao receptor za transferin, a sudjeluje i u regulaciji hepcidina. Aktivacija TFR2 može rezultirati povećanom ekspresijom hepcidina, što dovodi do smanjenja apsorpcije željeza iz crijeva i smanjenja njegove dostupnosti u krvi. (8)



Slika 1. Prijenos željeza u tijelu. Preuzeto i prilagođeno iz:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775623/#R216>

1.2. HEMOKROMATOZA

Hemokromatoza je nasljedna bolest koja se prenosi autosomno recesivno, uzrokujući prekomjerno nakupljanje željeza u organizmu. Prvi ju je opisao francuski liječnik Trousseau 1865. godine, nazivajući ju „brončani dijabetes“, zbog postojanja dijabetesa, pigmentirane ciroze jetre i brončane kože. Nešto kasnije, 1889. godine, njemački patolog Von Recklinghausen je uveo pojam „hemokromatoza“. Engleski liječnik Sheldon je 1935. godine u knjizi „Hemokromatoza“ opisao ovu bolest kao urođeni metabolički poremećaj, promijenivši dotadašnje mišljenje da je bolest uzrokovana pretjeranom konzumacijom alkohola. (9,10)

1.2.1. Klasifikacija hemokromatoze

Postoji nekoliko tipova hemokromatoze, od kojih su neki nasljedni, dok su drugi posljedica drugih stanja ili bolesti. Sekundarne hemokromatoze mogu se javiti kao posljedica drugih bolesti ili stanja, poput anemije uzrokovane nedostatkom željeza, talasemije, kroničnih bolesti jetre ili ponavljajućih transfuzija krvi. Svaki od ovih tipova zahtijeva različite pristupe liječenju i upravljanju. (11)

Tip 1 nasljedne hemokromatoze je klasični tip bolesti, a povezuje se s genom *HFE*. Za 95% slučajeva su odgovorne homozigotne C282Y i heterozigotne C282Y/H63D mutacije. Ovaj tip bolesti karakterizira prekomjerna apsorpcija željeza iz hrane. (11)

Tip 2 nasljedna hemokromatoza ili juvenilna hemokromatoza dijeli se na tip 2A i tip 2B. (11)

Tip 2A hemokromatoze uzrokovan je mutacijama gena *HJV* (od engl. *hemojuvelin*), čiji protein ima važnu ulogu u regulaciji metabolizma željeza, posebno u regulaciji izlučivanja hepcidina. Mutacije u genu *HJV* ometaju normalnu funkciju hemojuvelina, što

može rezultirati prekomjernom apsorpcijom željeza iz crijeva i nakupljanjem u različitim tkivima i organima tijela. (12)

Tip 2B hemokromatoze uzrokovan je mutacijama gena *HAMP* (od engl. *hepcidin antimicrobial peptide*). Mutacije u genu *HAMP* mogu dovesti do smanjene proizvodnje hepcidina ili smanjene aktivnosti, što rezultira nesputanom aktivnošću FPN i transporta željeza. (12)

Tip 3 nasljedne hemokromatoze je uzrokovan mutacijom gena *TFR2* (od engl. *transferrin receptor 2 gene*) koji se nalazi na kromosomu 7q22. Iako rijedak, može uzrokovati poremećaj u regulaciji interakcije između kompleksa željezo – transferin i njegovog receptora. To dovodi do smanjenja transkripcije gena *HAMP* i rezultira smanjenom proizvodnjom hepcidina. (11)

Tip 4 nasljedne hemokromatoze povezan je s heterozigotnim mutacijama gena *SLC40A1* (od engl. *solute carrier family 40 member 1*). Ovaj gen kodira protein feroportin za izlučivanje željeza iz tjelesnih stanica. Mutacije u genu *SLC40A1* mogu dovesti do smanjene funkcije feroportina ili promijeniti njegovu sposobnost transportiranja željeza, što rezultira povećanom apsorpcijom i nakupljanjem željeza u tijelu. (11)

1.3. GEN *HFE*

Gen *HFE* se nalazi na kratkom kraku kromosoma 6 (6p21.3) i sudjeluje u regulaciji apsorpcije željeza iz crijeva. Mutacije u genu *HFE* mogu poremetiti proces regulacije, što dovodi do prekomjerne apsorpcije željeza iz crijeva i nakupljanja željeza u organizmu. (1)

Dvije mutacije u genu *HFE*, koje se najčešće povezuju s nasljednom hemokromatozom su C282Y i H63D. Mutacija C282Y dovodi do zamjene aminokiseline cisteina s tirozinom na poziciji 282 proteina *HFE*. Kada je ova mutacija prisutna u homozigotnom obliku, veći je rizik od razvoja teških oblika bolesti. (13)

Mutacija H63D uzrokuje zamjenu aminokiseline histidina s aspartatom na poziciji 63 proteina HFE te također doprinosi razvoju hemokromatoze, ali manje od mutacije C282Y. (13)

Mutacija S65C, u kojoj dolazi do zamjene aminokiseline serina i cisteina na položaju 65 u proteinu HFE je rijetka, ali također može biti povezana s nasljednom hemokromatozom. (14)

1.4. EPIDEMIOLOGIJA HEMOKROMATOZE

Nasljedna hemokromatoza je najčešći nasljedni poremećaj u populacijama europskog podrijetla, a prevalencija varira među različitim etničkim skupinama. Mutacija C282Y, koja se smatra glavnim uzrokom ove bolesti, datira iz otprilike 4000 godina pr. Kr. i najrasprostranjenija je u sjevernoj Europi, posebno među populacijama irskog i skandinavskog podrijetla. Hemokromatoza se rijetko javlja među ljudima azijskog, afričkog i latinoameričkog podrijetla te stanovnicima Pacifičkih otoka. (15)

Istraživanje provedeno u Hrvatskoj u razdoblju od 2003. do 2008. godine obuhvatilo je 175 pacijenata koji su bili primljeni na Odjelu za gastroenterologiju KBC Rijeka sa sumnjom na hemokromatozu, te kontrolnu skupinu koju je činilo 350 zdravih darivatelja krvi. Istraživanje je pokazalo da je 20% ispitanika imalo genetske varijante povezane s hemokromatozom. (16)

1.5. KLINIČKA SLIKA HEMOKROMATOZE

Hemokromatoza je nasljedna bolest karakterizirana nakupljanjem željeza u jetri jer krv koja sadržava željezo prvenstveno prolazi kroz jetru. Nakon značajnog nakupljanja željeza u jetri, može doći i do nakupljanja u drugim organima, poput srca i endokrinih organa. Klinička

slika može varirati ovisno o težini bolesti, stupnju nakupljanja željeza, dobi bolesnika i prisutnosti drugih zdravstvenih stanja.

Iako liječnici sve više prepoznaju ovu bolest, ona ponekad ostaje nedijagnosticirana. Kod većine oblika ne – HFE hemokromatoze simptomi se ne javljaju do adolescencije ili mlade odrasle dobi, dok kod hemokromatoze povezane s genom *HFE* simptomi se mogu pojaviti tek između 30. – 40. godine u muškaraca i 40. – 50. godine u žena. Ova razlika među spolovima najvjerojatnije je posljedica menstruacije i gubitka željeza tijekom trudnoće. (5)

Rani simptomi mogu uključivati umor, slabost, bol u desnom gornjem kvadrantu abdomena, simptome zatajenja srca ili dijabetes. Nakupljanje željeza u zglobovima može uzrokovati oštećenje hrskavice i upalu zglobova, što može dovesti do boli i otjecanja. (17)

Nakupljanje željeza u srcu može smanjiti kontraktilnosti srčanog mišića, oštetiti srčani mišić i povećati rizik za fibrilaciju atriya ili ventrikularnu aritmiju. U težim slučajevima, nakupljanje željeza može dovesti do zatajenja srca. (18)

Oštećenje gušterače za posljedicu može imati smanjenu proizvodnju inzulina, što može dovesti do povećane razine glukoze u krvi i razvoja dijabetesa. (18)

Jedan od karakterističnih znakova hemokromatoze je promjena boje kože. Bolesnici mogu razviti brončanu ili sivkastu pigmentaciju kože, posebno na izloženim područjima kao što su vrat, lice i ruke, obično u kasnijoj fazi bolesti. Sumnja na bolest se postavlja kod pojave nekih od navedenih simptoma, kao i kod nalaza povećane jetre, posebno uz prisutnost ciroze. (18)

1.6. DIJAGNOSTIKA HEMOKROMATOZE

Hemokromatoza se često dijagnosticira slučajno i ostane neprimijećena u ranim fazama. Dijagnostički postupak uključuje niz koraka koji omogućuju liječnicima utvrđivanje prisutnosti prekomjernog željeza u tijelu i procjene stupnja oštećenja organa. (5)

Kod sumnje na hemokromatozu potrebno je napraviti detaljnu pretragu medicinske povijesti pacijenta i njegove obitelji. Zatim se napravi fizički pregled pacijenta gdje se mogu

utvrditi karakteristični znakovi bolesti kao što su brončana pigmentacija kože te povećana jetra ili slezena. (19)

Ključni dio dijagnostike hemokromatoze je laboratorijsko testiranje krvi, odnosno biokemijske analize razina željeza, feritina, transferina, nezasićenog kapaciteta vezanog željeza (UIBC) te ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC). Inicijalni test je zasićenost transferina (TSAT), veća ili jednaka 45%, koja se računa po formuli: $\text{serumsko željezo/TIBC} \times 100$. (5)

Povećana razina feritina najvažnija je pretraga kod dijagnostike hemokromatoze, ali je bitno isključiti druge uzroke povećana feritina, poput akutne upale, metaboličkog sindroma, alkoholizma i izražene citolize. Razine feritina veće od 200 ng/ml u žena te 250 ng/ml u muškaraca ukazuju na preopterećenje organizma željezom. (17)

U slučaju postojanja sumnje na hemokromatozu, a biokemijske pretrage su potvrdile povišene vrijednosti feritina i zasićenost transferina veću od 45%, za potvrdu dijagnoze indicirano je genetičko testiranje. Najčešće korištena metoda za genetičko testiranje hemokromatoze je RT – PCR (engl. *real – time polymerase chain reaction*). Dijagnoza bolesti potvrđuje se ukoliko se molekularno dokaže postojanje mutacija C282Y, H63D i/ili S65C. Ako kod pacijenta postoji sumnja na nasljednu hemokromatozu, ali rezultati genotipizacije gena *HFE* su negativni, provodi se testiranje na ne – HFE mutacije, najčešće direktnim sekvenciranjem DNA po Sangeru. Druga korištena metoda je sekvencioniranje novije generacije (NGS, od engl. *next generation sequencing*), koja omogućuje brže i učinkovitije sekvenciranje cijelog genoma ili ciljanih dijelova genoma. (20)

Biopsija jetre omogućuje direktno ispitivanje tkiva radi procjene razine željeza i prisutnosti fibroze te za isključivanje drugih jetrenih abnormalnosti. Iako se ova metoda prije smatrala najboljom metodom za dijagnozu hemokromatoze, danas su je zamijenile neinvazivne pretrage poput ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonance koje pomažu u procjeni stupnja oštećenja organa i praćenju progresije bolesti. (19)

Za bolesnike s hemokromatozom bitno je redovno testiranje na komplikacije povezane s ovom bolešću poput dijabetesa, problema sa zglobovima ili srčanih problema. To može uključivati testiranje razine glukoze u krvi, elektrokardiogram (EKG) ili druge kardiološke pretrage. (18)

1.7. LIJEČENJE HEMOKROMATOZE

Liječenje hemokromatoze temelji se na smanjenju razine željeza u tijelu kako bi se spriječile komplikacije i očuvalo zdravlje. Primarno liječenje uključuje terapijsku venepunkciju flebotomiju, kako bi se smanjila količina željeza u organizmu. Provodi se jednom do dva puta tjedno, u pacijenata s povišenim razinama serumskog feritina (>500 ng/ml) ili zasićenjem transferina većim od 45% te dokazanog nakupljanja željeza u parenhimskim organima. (20)

Postupak se temelji na izazivanju anemije, smanjenjem razine željeza u tijelu uklanjanjem viška crvenih krvnih stanica, pri čemu se pacijentima redovito prati razina željeza prije i nakon venepunkcije kako se ne bi izazvala ozbiljna anemija (vrijednosti hemoglobina trebaju biti veće od 110 g/L). Tijekom jednog postupka ukloni se 500 mL pune krvi koja sadržava oko 200 do 250 mg željeza. (11)

Učestalost flebotomije ovisi o stanju pacijenta te koliko dobro podnosi terapiju. U početku se flebotomija češće provodi dok razina feritina u krvi ne postigne vrijednosti od 50 do 150 ng/ml. Kada se postignu ciljane vrijednosti, provodi se flebotomija održavanja kako bi se održala razina feritina oko 50 ng/ml i saturacija transferina ispod 40% te spriječilo ponovno nakupljanje željeza. (12)

Mnogi simptomi hemokromatoze mogu se poboljšati flebotomijom. Može se stabilizirati bolest jetre, poboljšati srčana funkcija i smanjiti pigmentacija kože. Međutim, neće pomoći kod već postojećeg dijabetesa, ciroze i oštećenja zglobova. (12)

Eritrocitafereza je postupak kojim se uklanja višak eritrocita, a time i višak željeza u pacijenata s hemokromatozom. Ovaj postupak je ograničen cijenom i dostupnošću te je stoga flebotomija češća metoda liječenja. Razlikuje se od flebotomije po tome što se uklanjaju samo crvene krvne stanice, dok se ostali sastojci (plazma) vraćaju u tijelo pacijenta. (17)

Kelacija željeza je postupak koji uključuje primjenu kelacijskih agensa koji se vezuju za višak željeza i omogućuju njegovo izlučivanje preko bubrega ili probavnog sustava. Najbolji kelator je deferoksamin koji je jako skup, a ima dosta značajnih nuspojava. Iako kelacija željeza može biti korisna u određenim slučajevima hemokromatoze, obično se koristi kao alternativa ili dodatna terapija u slučajevima kada flebotomija nije moguća ili nije

dovoljno učinkovita, a najčešće u nestabilnih pacijenata s nasljednom ili sekundarnom hemokromatozom. (17)

Bolesnici s hemokromatozom trebaju ograničiti unos vitamina C jer on poboljšava apsorpciju željeza iz hrane. Stoga, pacijenti trebaju izbjegavati namirnice poput agruma, bobičastog voća i paprike. Kalcij koji se nalazi u mliječnim proizvodima i fitati koji se nalaze u mahunarkama i cjelovitim žitaricama mogu inhibirati apsorpciju željeza iz hrane i tako pomoći u smanjenju apsorpcije željeza. Važno je da se bolesnici pridržavaju uravnotežene prehrane i redovito bave tjelesnom aktivnošću. (21)

2. CILJ RADA

Ciljevi ovog rada su:

1. Prikupiti i analizirati rezultate biokemijskog testiranja krvi pacijenata sa sumnjom na hemokromatozu, čiji su uzorci testirani u Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 2014. do 2023. godine.
2. Prikupiti i analizirati rezultate molekularnog testiranja pacijenata (mutacije u genu *HFE*) na Odjelu za molekularnu patologiju na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju u razdoblju od 2014. do 2023. godine.
3. Usporediti dobivene podatke s podacima iz literature i procijeniti značenje laboratorijske dijagnostike u dijagnostici i liječenju hemokromatoze.

3. ISPITANICI I METODE

U ovo istraživanje uključeno je 179 pacijenata, kod kojih je postojala sumnja na dijagnozu nasljedne hemokromatoze, u razdoblju od siječnja 2014. godine do prosinca 2023. godine. Na Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split prikupljeni su podatci o vrijednostima feritina, željeza i saturaciji transferina. Podatci su prikupljeni iz laboratorijskog informatičkog sustava (LIS). Na Odjelu za molekularnu patologiju na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju prikupljeni su nalazi pacijenata koji su pristupili molekularnom testiranju mutacija u genu *HFE*. Iz istraživanja su isključeni svi pacijenti kojima su nedostajali podatci u LIS-u. Prikupljeni podatci statistički su analizirani u programu Microsoft Excel.

Za ovo istraživanje dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva KBC-a Split (Klasa: 520-03/24-01/114; Ur. broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02).

4. REZULTATI

U razdoblju od 2014. do 2023. godine, 179 pacijenata pristupilo je molekularnom testiranju na hemokromatozu. Na Odjelu za molekularnu patologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju prikupljeni su nalazi svih pacijenata, kojima je napravljena molekularna dijagnostika mutacija u genu *HFE*. Nadalje, na Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split prikupljeni su njihovi podaci o vrijednostima feritina, saturaciji transferina i željeza.

4.1 UČESTALOST GENOTIPOVA U GENU *HFE*

Kod obrađenih pacijenata prisutno je sedam mutacija u genu *HFE*, kao i genotip kod koje nema mutacije odnosno normalni ili divlji tip (engl. *wild type*). Najzastupljeniji je genotip u genu *HFE* divlji tip (49,72%), dok je najslabije zastupljen C282Y homozigot (1,68%). Učestalost mutacija u genu *HFE* prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. Učestalost genotipova mutacija u genu *HFE* (N=179)

Genotip	Broj ispitanika (N)	Postotak (%)
C282Y homozigot	3	1,68%
H63D homozigot	10	5,59%
C282Y heterozigot	6	3,35%
H63D heterozigot	52	29,05%
S65C heterozigot	10	5,59%
H63D/C282Y složeni heterozigot	5	2,79%
S65C/H63D složeni heterozigot	4	2,23%
bez mutacije u <i>HFE</i> (wt)	89	49,72%

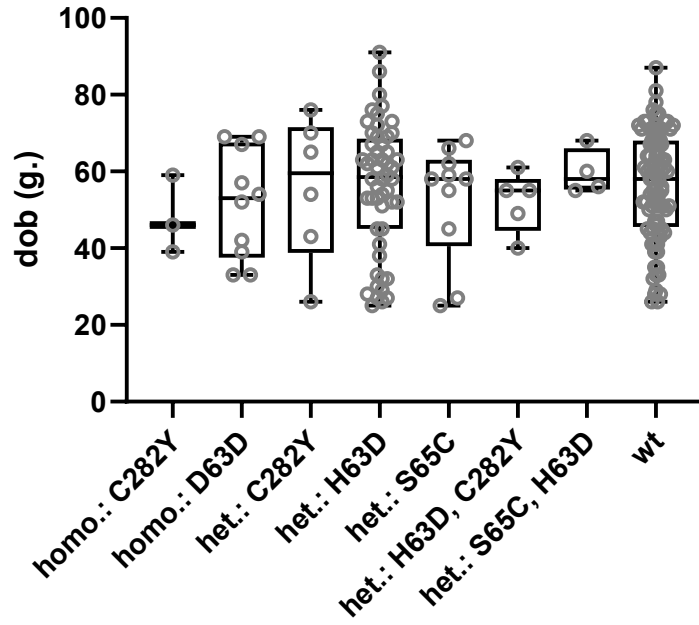
wt – divlji tip gena

4.2 DOB ISPITANIKA I GENOTIPOVI *HFE*

Tablica 2. Usporedba dobi ispitanika s genotipom u genu *HFE*

	C282Y homo	H63D homo	C282Y het	H63D het	S65C het	H63D/ C282Y složeni het	S65C/ H63D složeni het	wt <i>HFE</i>
Broj/ vrijednosti	3	10	6	52	10	5	4	89
Minimum	39,00	33,00	26,00	25,00	25,00	40,00	55,00	26,00
25. kvartil	39,00	37,50	38,75	45,00	40,50	44,50	55,25	45,50
Medijan	46,00	53,00	59,50	58,50	58,00	55,00	58,00	58,00
75. kvartil	59,00	67,50	71,50	68,50	63,00	58,00	66,00	68,00
Maksimum	59,00	69,00	76,00	91,00	68,00	61,00	68,00	87,00
Raspon	20,00	36,00	50,00	66,00	43,00	21,00	13,00	61,00
Srednja vrijednost	48,00	51,50	55,67	56,02	52,30	52,00	59,75	56,47
Standardna devijacija	10,15	14,22	18,70	16,86	15,22	7,94	5,91	14,13
Standardna pogreška srednje vrijednosti	5,86	4,5	7,64	2,34	4,81	3,55	2,96	1,5

homo- homozigot, het- heterozigot, wt- divlji tip



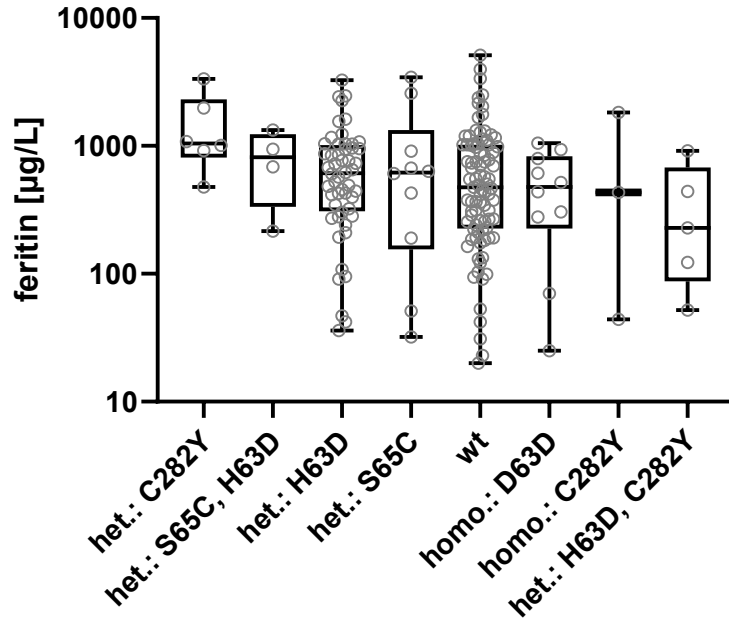
Slika 2. Grafički prikaz odnosa dobi ispitanika i genotipova u genu *HFE* (homo – homozigot, het – heterozigot, wt – divlji tip gena)

4.3 RAZINE FERITINA I GENOTIPOVI *HFE*

Tablica 3. Usporedba vrijednosti feritina s genotipom u genu *HFE*

	C282Y homo	H63D homo	C282Y het	H63D het	S65C het	H63D/ C282Y složeni het	S65C/ H63D složeni het	wt <i>HFE</i>
Broj/ vrijednosti	3	10	6	52	10	5	4	89
Minimum	44,00	25,00	477,0	36,00	32,00	52,00	216,0	20,00
25. kvartil	44,00	226,0	810,0	308,0	155,3	87,50	333,8	225,5
Medijan	432,0	478,5	1044	611,5	619,5	228,0	815,5	475,0
75. kvartil	1827	831,3	2317	1014	1327	677,5	1235	1020
Maksimum	1827	1049	3341	3270	3436	915,0	1332	5114
Raspon	1783	1024	2864	3234	3404	863,0	1116	5094
Srednja vrijednost	767,7	502,6	1467	762,7	953,8	351,6	794,8	752,9
Standardna devijacija	937,7	348,8	1040	664,3	1137	347,3	468,1	846,0
Standardna pogreška srednje vrijednosti	541,4	110,2	424,7	92,17	359,5	155,3	234,1	89,7

homo- homozigot, het- heterozigot, wt- divlji tip



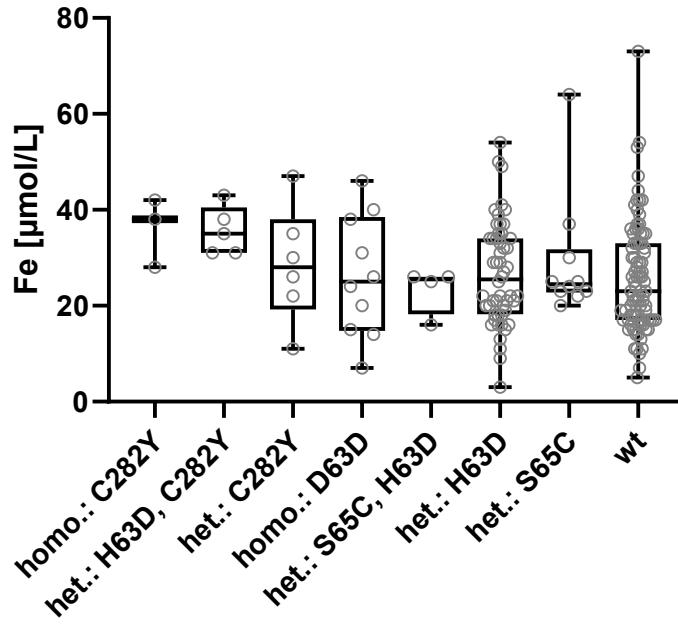
Slika 3. Grafički prikaz odnosa vrijednosti feritina i genotipa u genu *HFE* (homo – homozigot, het – heterozigot, wt – divlji tip gena)

4.4 VRIJEDNOSTI SERUMSKOG ŽELJEZA I GENOTIPOVI *HFE*

Tablica 4. Usporedba vrijednosti željeza s genotipom u genu *HFE*

	C282Y homo	H63D homo	C282Y het	H63D het	S65C het	H63D/ C282Y složeni het	S65C/ H63D složeni het	wt <i>HFE</i>
Broj/ vrijednosti	3	10	6	52	10	5	4	89
Minimum	28,00	7,000	11,00	3,000	20,00	31,00	16,00	5,000
25. kvartil	28,00	14,75	19,25	18,25	22,75	31,00	18,25	17,00
Medijan	38,00	25,00	28,00	25,50	24,50	35,00	25,50	23,00
75. kvartil	42,00	38,50	38,00	34,00	31,75	40,50	26,00	33,00
Maksimum	42,00	46,00	47,00	54,00	64,00	43,00	26,00	73,00
Raspon	14,00	39,00	36,00	51,00	44,00	12,00	10,00	68,00
Srednja vrijednost	36,00	26,10	28,50	26,69	29,30	35,60	23,25	25,61
Standardna devijacija	7,21	12,61	12,18	10,79	13,12	5,08	4,86	11,48
Standardna pogreška srednje vrijednosti	4,16	3,99	4,97	1,5	4,15	2,27	2,43	1,22

homo- homozigot, het- heterozigot, wt- divlji tip



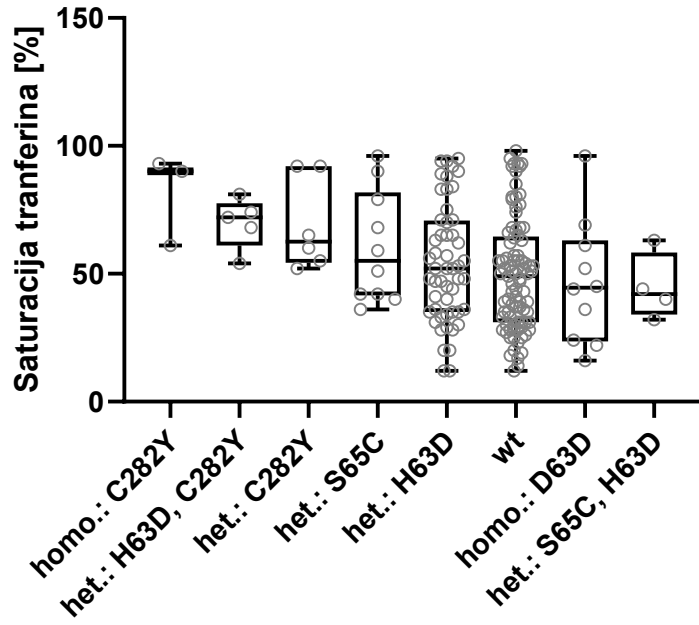
Slika 4. Grafički prikaz odnosa vrijednosti željeza i genotipova u genu *HFE* (homo – homozigot, het – heterozigot, wt – divlji tip gena)

4.5 VRIJEDNOSTI SATURACIJE TRANSFERINA I GENOTIPOVI *HFE*

Tablica 5. Usporedba vrijednosti saturacije transferina s genotipom u genu *HFE*

	C282Y homo	H63D homo	C282Y het	H63D het	S65C het	H63D/ C282Y složeni het	S65C/ H63D složeni het	wt <i>HFE</i>
Broj/ vrijednosti	3	10	6	52	10	5	4	89
Minimum	61,00	16,00	52,00	12,00	36,00	54,00	32,00	12,00
25. kvartil	61,00	23,50	54,25	35,00	41,50	61,00	34,00	31,00
Medijan	90,00	44,50	62,50	52,00	55,00	72,00	42,00	49,00
75.kvartil	93,00	63,00	92,00	70,75	81,75	77,50	58,25	64,50
Maksimum	93,00	96,00	92,00	95,00	96,00	81,00	63,00	98,00
Raspon	32,00	80,00	40,00	83,00	60,00	27,00	31,00	86,00
Srednja vrijednost	81,33	46,50	69,33	53,77	60,30	69,80	44,75	49,71
Standardna devijacija	17,67	24,39	18,11	22,86	21,92	10,01	13,15	21,99
Standardna pogreška srednje vrijednosti	10,20	7,71	7,39	3,17	6,93	4,48	6,58	2,33

homo- homozigot, het- heterozigot, wt- divlji tip



Slika 5. Grafički prikaz odnosa vrijednosti saturacije transferina i genotipova u genu *HFE* (homo – homozigot, het – heterozigot, wt – divlji tip gena)

5. RASPRAVA

U ovom radu sudjelovalo je ukupno 179 pacijenata, kojima je dijagnosticirana hemokromatoza u KBC Split između 2014. do 2023. godine, bolest prekomjernog nakupljanja željeza. Prikupljeni su podaci o dobi pacijenta, molekularnim testiranjima te biokemijskim nalazima feritina, željeza i saturacije transferina. Molekularna testiranja su provedena radi analize prisutnosti mutacija C282Y, H63D i S65C u *HFE* genu. Na temelju biokemijskih nalaza napravljene su statističke analize, koje su obuhvatile minimum, 25. percentilu, medijan, 75. percentilu, maksimum i raspon biokemijskih parametara za svaki genotip.

Najzastupljeniji genotip u skupini ispitanika (tablica 1.) je genotip bez mutacija na *HFE* genu (divlji tip), prisutan u 89 ispitanika (49,72%), dok heterozigoti H63D čine 29,05% (52 ispitanika), dok H63D homozigoti i S65C heterozigoti čine po 5,59% (10 ispitanika). C282Y heterozigoti su zastupljeni s 3,35% (6 ispitanika), dok H63D/C282Y složene heterozigote čini skupina od 5 ispitanika (2,79%), a složene S65C/H63D heterozigote ukupno 4 ispitanika (2,23%). Najmanje zastupljen genotip u ovom istraživanju je C282Y homozigot (1,68%).

Medijan dobi za različite genotipove (tablica 2.) pokazuje razlike: za C282Y heterozigote iznosi 59,50, a za H63D heterozigote 58,50, dok za S65C heterozigote, S65C/H63D složene heterozigote te skupinu bez mutacija iznosi 58 godina. Složeni heterozigoti H63D/C282Y imaju medijan dobi od 55 godina, H63D homozigoti 53 godine, a C282Y homozigoti 46 godina.

U dijagnozi hemokromatoze povišene razine feritina mogu ukazivati na prisutnost bolesti. Statistička analiza feritina (tablica 3.) pokazuje referentne vrijednosti za muškarce (30 – 300 ng/mL) i žene (10 – 100 ng/mL). Vrijednosti feritina ispitivane skupine variraju od 20,00 do 5114 ng/mL. Srednja vrijednost feritina je najviša u C282Y heterozigota (1467 ng/mL), a slijede S65C heterozigoti (953,8 ng/mL) i složeni S65C/H63D heterozigoti (794,8 ng/mL). Sve srednje vrijednosti feritina premašuju referentne vrijednosti.

Referentne vrijednosti željeza za žene su 8 – 30 $\mu\text{mol/L}$, a za muškarce 11 – 32 $\mu\text{mol/L}$. Dobivena minimalna vrijednost željeza je 7,00 $\mu\text{mol/L}$ kod H63D homozigota, dok je maksimalna 73,00 $\mu\text{mol/L}$ u ispitanika bez mutacija *HFE*. Najvišu srednju vrijednost željeza

imaju C282Y homozigoti (36,00 $\mu\text{mol/L}$). Srednje vrijednosti željeza kod C282Y homozigota i složenih H63D/C282Y heterozigota prelaze referentne vrijednosti (tablica 4.).

Saturacija transferina, koja normalno iznosi 20 – 50%, također je analizirana (tablica 5.). Dobivena minimalna vrijednost za ispitanike je bila 12%, a maksimalna 98%. Najvišu srednju vrijednost saturacije transferina imaju C282Y homozigoti (81,33%). Više saturacije od referentnih vrijednosti zabilježene su u C282Y homozigota, složenih H63D/C282Y heterozigota, C282Y heterozigota, S65C heterozigota i H63D heterozigota.

Na temelju prikupljenih i analiziranih podataka o pacijentima s hemokromatozom u KBC Split između 2014. i 2023. godine, uočene su značajne varijacije u prisutnosti mutacija na genu *HFE* te biokemijskim pokazateljima poput feritina, željeza i saturacije transferina. Najzastupljeniji genotip među ispitanicima bio je divlji tip, dok su najrjeđi bili C282Y homozigoti.

U Hrvatskoj je provedeno i istraživanje 175 pacijenata sa sumnjom na hemokromatozu, koji su bili primljeni u KBC Rijeka u razdoblju od 2003. do 2008. godine. Svim pacijentima su napravljene biokemijske pretrage te su dobivene visoke vrijednosti željeza, saturacije transferina i feritina. Od ukupnog broja pacijenata, njih 35 (20%) imalo je mutaciju u genu *HFE*, dok 71 ispitanik (40%) nije imao mutaciju u genu *HFE*, a u našem istraživanju 49,72%. Istraživanje je pokazalo da je 7,4% ispitanika bilo homozigotno za C282Y (u našem istraživanju 1,68%), dok je 6,3% bilo heterozigotno za C282Y i H63D (u našem istraživanju 2,79%). Od ukupnog broja ispitanika iz Rijeke njih 5,7% bilo je homozigotno za H63D, dok ih je 0,6% bilo heterozigotno za C282Y i S65C. Analiza kliničkih i laboratorijskih podataka pokazala je da su homozigoti za C282Y imali veću učestalost kliničkih simptoma i više razine biokemijskih parametara u usporedbi s ostalima. (16) Ove razlike mogu se objasniti različitim uzorkom ispitanika: u Rijeci su to bili pacijenti hospitalizirani na Odjelu za gastroenterologiju, a u našem ispitivanju pacijenti koji su bili upućeni na laboratorijsku obradu zbog sumnje na hemokromatozu.

U razdoblju od 1991. do 1994. godine u Danskoj je provedeno istraživanje, u kojem je sudjelovalo 9174 ispitanika. Pacijentima su napravljene biokemijske pretrage kako bi se ispitale razine željeza, saturacije transferina i feritina te molekularno testiranje kako bi se otkrila mutacija na genu *HFE*. Rezultati istraživanja su pokazali da su razine željeza, feritina

i saturacije transferina u ispitanika bile povišene u usporedbi s referentnim vrijednostima. Ukupno 6135 pacijenata (66,9%) nije imalo mutaciju u genu *HFE* (divlji tip), dok je 1881 (20,5%) bilo H63D/divlji tip, a 158 (1,7%) bilo H63D/H63D. Nadalje, 846 pacijenata (9,2%) bilo je C282Y/divlji tip, 131 pacijent (1,4%) bio je heterozigotan na C282Y/H63D, a 23 pacijenta (0,25%) bila su homozigotna za C282Y. (22) Razlike u rezultatima dobivenim u našim istraživanjima i onima iz istraživanja provedenog u Danskoj mogu se pripisati podrijetlu ispitanika (sjeverna Europa vs južna Europa) i znatno većem broju ispitanika iz Danske (9174 vs 179).

Dobiveni rezultati potvrđuju važnost molekularne i biokemijske dijagnostike u otkrivanju i praćenju hemokromatoze. Također naglašavaju potrebu za interdisciplinarnim i individualiziranim pristupom u liječenju i upravljanju pacijentima s hemokromatozom, uzimajući u obzir specifične genotipove i biokemijske profile, kako bi se optimiziralo liječenje i poboljšala kvaliteta života oboljelih.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju prikupljenih podataka od 179 bolesnika u KBC Split između 2014. i 2023. godine, uočene su varijacije gena *HFE* i vrijednosti biokemijskih pokazatelja poput feritina, željeza i saturacije transferina kod pacijenata s hemokromatozom. Najčešći genotip bio je divlji tip (49,72%), dok su najrjeđi bili C282Y homozigoti (1,68%).

Statističke analize pokazale su povišene srednje vrijednosti feritina (502,6 - 1467 ng/mL), željeza (23,25 - 36 μ mol/L) i saturacije transferina (44,75% - 81,33%) kod određenih genotipova *HFE*, što naglašava važnost molekularne i biokemijske dijagnostike u dijagnosticiranju i praćenju hemokromatoze. Rezultati ističu potrebu za individualiziranim pristupom liječenju, prilagođenim specifičnim genotipovima i biokemijskim profilima, kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata.

7. LITERATURA

1. Medicinska naklada [Internet]. [cited 2024 May 16]. ŠTRAUSOVA MEDICINSKA BIOKEMIJA. Available from: <https://www.medicinskanaklada.hr/%C5%A1trausova-medicinska-biokemija-2>
2. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014;19(2):164–74.
3. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):640–56.
4. Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4591.
5. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:18016.
6. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*. 2017;8(1):126.
7. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261–77.
8. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, Olynyk JK, Trinder D. Liver iron transport. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4725–36.
9. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 2006;1763(7):700–10.
10. Bacon BR. Hemochromatosis: Discovery of the HFE Gene. *Mo Med*. 2012;109(2):133–6.
11. HeMED - Nasljedna hemokromatoza [Internet]. [cited 2024 May 17]. Available from: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=14440>
12. Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Primary Non-HFE Hemochromatosis: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(4):925–31.
13. Medscape [Internet]. [cited 2024 May 17]. Hereditary Hemochromatosis - Page 2. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/451324>

14. Trifa AP, Popp RA, Militaru MS, Farcaș MF, Crișan TO, Gana I, et al. HFE Gene C282Y, H63D and S65C Mutations Frequency in the Transylvania Region, Romania. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(2):177–80.
15. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(S1):25–30.
16. Milić S, Ristić S, Starčević-Čizmarević N, Brajenović-Milić B, Crnić-Martinović M, Kapović M, et al. Low frequency of HFE gene mutations in Croatian patients suspected of having hereditary hemochromatosis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2011;17(10):CR552–6.
17. Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021;104(2):263–70.
18. Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica.* 2017;102(5):809–17.
19. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Baltim Md.* 2011;54(1):328–43.
20. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med.* 2009;11(5):307–13.
21. Alexander J, Kowdley KV. Hereditary Hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis, and Clinical Management. *Ann Hepatol.* 2005;4(4):240–7.
22. Andersen RV, Tybjærg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004;103(8):2914–9.

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Nadia Kunjašić

Datum i mjesto rođenja: 18.05.2002., Wahroonga, Australija

E-mail adresa: nadia.kunjasic@gmail.com

Obrazovanje:

2009. – 2010. Osnovna škola St Thomas, Sydney, Australija

2010. – 2017. Osnovna škola Blato, Blato

2017. – 2021. Opća gimnazija, Srednja škola Ivo Padovan, Blato

2021. – 2024. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, preddiplomski studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

Strani jezici:

Engleski