

Kompletna krvna slika – značaj za stomatologa

Katarina Kelić¹, Sanja Matić¹
doc.dr.sc. Vlaho Brailo²

[1] studentice 5. godine

[2] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu



Slika 1. Hiperplazija gingive kod akutne mijeloidne leukemije



Slika 1a. Hiperplazija gingive kod akutne mijeloidne leukemije

Krvne stanice čine 2/5 ukupnog volumena krvi dok ostatak čini plazma. Krvne stanice dijele se na: eritrocite, leukocite i trombocite. Bijele krvne stanice se dalje dijele na: granulocite, monocite i limfocite. Tijekom intrauterinog života hematopoeza se odvija u jetri, slezeni i limfnim čvorovima. Nakon rođenja koštana srž preuzima funkciju jetre i postaje glavni izvor krvnih stanica.

Kompletna krvna slika (KKS) je rutinska laboratorijska pretraga kojom se dobiva uvid u koncentraciju krvnih stanica, hemoglobina i hematokrita.

Snižanje, odnosno povišenje parametara KKS može biti uzrokovano različitim poremećajima koji svoja očitovanja imaju u usnoj šupljini i zbog toga je KKS važna pretraga kako za liječnika opće medicine tako i za stomatologa. Osim toga, manjak određenih krvnih parametara može dovesti do različitih komplikacija stomatološkog liječenja kao što su infekcija, krvarenje, otežano cijeljenje rana i sl. (1, 2).

Kompletna krvna slika uključuje sljedeće parametre, čije su prosječne normalne vrijednosti navedene niže (1):

- Eritrociti – M: 4.2-5.4 x 10¹²/L ; Ž: 3.6-5.0 x 10¹²/L
- Leukociti – M: 5.0-10.0 x 10⁹/L; Ž: 5.0-10.0 x 10⁹/L
- Trombociti - 140-400 x 10⁹/L
- Hemoglobin (Hgb) – M: 140-180 g/L; Ž: 120-160 g/L
- Hematokrit – M: 42-52 %; Ž: 36-48 %
- MCV (prosječni volumen eritrocita) – M: 84-96 fL; Ž: 84-96 fL
- MCH (prosječni sadržaj hemoglobina u eritocitu) – 28-34 pg
- MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u L eritrocita) – 320-360 g/L

Eritrociti

Broj crvenih krvnih stanica (RBC test – Red Blood Cell Test) predstavlja ukupan broj eritrocita u litri krvi. Obzirom na rezultate RBC testa, poremećaji eritrocita mogu se očitovati kao povećanje ukupnog broja (policitemija) i smanjenje ukupnog broja (anemija). U dijagnostici poremećaja crvenih krvnih stanica također su bitni parametri hematokrit i

hemoglobin. Hematokrit je mjera volumena eritrocita u punoj jedinici krvi i izražava se u postocima. Snižanje hematokrita vezano je uz anemiju, a povišenje uz policitemiju. Vrijednosti hemoglobina se koriste u dijagnostici bolesti povezanih s anemijom, zatim za određivanje intenziteta anemije, za praćenje anemije tijekom liječenja te za dijagnozu policitemije (1).

Policitemija

Policitemija predstavlja poremećaj u kojem dolazi do izrazitog porasta broja eritrocita u perifernoj krvi koja je obično povezana s porastom hemoglobina i hematokrita. Može biti apsolutna i relativna (lažna). Apsolutna policitemija definira se kao stvarno povećanje broja/mase eritrocita dok relativna (lažna) policitemija nastaje zbog smanjenja količine plazme (velike opekotine, proljevi, dehidracija).

U krvnoj slici vidljiv je povećan broj eritrocita koji iznosi 6-12 x 10¹²/L, a koncentracija hemoglobina je od 180-240 g/L (3, 4).

Promjene u usnoj šupljini

Ljubičastocrvene diskoloracije sluznice vidljive su na jeziku, obrazima i usnicama. Također se može vidjeti crvenilo gingive i spontana krvarenja. Ako uz policitemiju postoji i poremećaj trombocita mogu se vidjeti i petehije i ekhimoze. Varikoziteti koji su česti na donjoj strani jezika, u ovom poremećaju su jače izraženi (3).

Anemija

Anemija (an-ne, haima-krv) nije bolest već skup simptoma karakteriziran smanjenjem kapaciteta krvi za prijenos kisika. Radi se o smanjenju broja pojedinih krvnih elemenata, a ne njihovom nedostatku. Može nastati kao posljedica:

- Smanjene proizvodnje crvenih krvnih stanica (nedostatak željeza, vitamina B12, folne kiseline)
- Gubitak krvi
- Povećanog razaranja crvenih krvnih stanica (hipersplenizam, autoimuno razaranje)

Simptomi i promjene u usnoj šupljini

Dominantan klinički znak svih anemija u usnoj šupljini je bljedoća sluznice. Također dolazi do gubitka jezičnih papila i jezik postaje gladak, ćelav. Može se vidjeti angularni heilitis i afte. Izraženi su simptomi glosopiroze i stomatopiroze. Ako je sideropenična anemija udružena s angularnim heilitisom i disfagijom stanje se naziva Plummer Winsonov sindrom. U pernicioznoj anemiji (uslijed nedostatka vitamina B12) nastaje tzv. Hunterov glositis – jezik je vatrenocrven i gubi papile.

U hemolitičkim anemijama (npr. anemija srpastih stanica) uz bljedilo, može se vidjeti i žutica oralne sluznice, posebno u uznapredovalim stadijima bolesti. Žutica je uzrokovana povećanim odlaganjem bilirubina iz raspadnutih eritrocita. Na RTG snimci izraženi su trabekularni prostori koji se očituju jačim prosvjetljenjem zbog poticaja koštane srži na stvaranje povećanog broja eritrocita. Trabekule između zubi imaju karakterističan oblik "ljestvi".

Osim navedenog, u pacijenata s anemijom srpastih stanica često se javlja zakašnjelo nicanje i hipoplazija zubi (3, 5, 6, 7, 8).

Ako stomatolog primijeti da postoje znakovi i simptomi anemije, pacijenta bi trebalo uputiti da napravi kompletnu krvnu sliku. Pozornost bi trebalo obratiti na koncentraciju hemoglobina, hematokrit, MCV, MCH i MCHC. Anemiju se dijagnosticira ako je Hb <120 g/L za žene, odnosno Hb <130 g/L za muškarce.

Anemiju se ovisno o veličini eritrocita klasificira kao mikrocitna (MCV <80 μm^3), normocitna (MCV 80-96 μm^3) i makrocitna (MCV >96 μm^3). Ovisno o koncentraciji hemoglobina anemija se klasificira kao hipokromna (snižene vrijednosti MCH < 28 pg; MCHC < 320 g/L), normokromna (MCH 28-34 pg; MCHC 320-360 g/L) i hiperkromna (MCH > 34 pg/L; MCHC > 360 g/L) (1, 3, 5).

Stomatološki zahvati

Najčešće komplikacije stomatoloških zahvata u bolesnika s anemijom su usporeno cijeljenje rana i sklonost krvarenju (zbog niskog tlaka kisika koji utječe na zgrušavanje). Minimalan rizik za komplikacije stomatološkog zahvata imaju pacijenti s koncentracijom hemoglobina višom od 110 g/L i bez izraženih kliničkih znakova bolesti. Rizik je povećan u pacijenata koji imaju izraženu dispneju, hemoglobin niži od 110 g/L, abnormalan puls ili zasićenje krvi kisikom <91%. U takvim slučajevima zahvate bi trebalo odgoditi dok se stanje ne popravi.

Jedna od anemija s povećanim rizikom za razvoj komplikacija je anemija srpastih stanica koja se češće javlja u Afroamerikanaca i za koju je potreban poseban oprez. Zahvati bi se trebali obavljati u mirnoj fazi bolesti. Svi zahvati bi trebali što kraće trajati kako bi se reducirao stres koji može potaknuti reaktivaciju bolesti. Za rutinske zahvate preporučuje se upotreba anestezika bez vazokonstriktora a za opsežnije kirurške zahvate upotreba anestetika s adrenalinom u koncentraciji 1:100 000 (5, 9, 10).

Opasno stanje predstavlja aplastična anemija koja je uzrokovana zatajenjem koštane srži. Glavne komplikacije stomatoloških zahvata u ovih pacijenata su infekcija i krvarenje. Modifikacije stomatoloških zahvata iste su kao i kod pacijenata s leukemijom (dalje u tekstu).

Leukociti

Bijele krvne stanice-leukociti predstavljaju zaštitu organizma od infekcija uzrokovanih različitim vrstama mikroorganizama. Dijele se u dvije glavne grupe – granulociti i agranulociti.

Tri su oblika granulocita: neutrofil, eozinofil i bazofil. Eozinofili imaju slabu fagocitnu i baktericidnu sposobnost, dok bazofili sudjeluju u alergijskim reakcijama. Neutrofil su najbrojniji i čine više od polovice svih leukocita.

Agranulociti se sastoje od limfocita i monocita. Limfociti su primarno imunološke stanice i dijele se na limfocite

ovisne o timusu – limfociti T te limfocite neovisne o timusu – limfociti B. Monociti su nezrele stanice koje u doticaju s tkivom sazrijevaju i pretvaraju se u makrofage koji imaju niz funkcija poput aktivacije i mobilizacije drugih leukocita, stvaranja lizosoma, stvaranja antigena na koji se potiče limfocitni odgovor te niz drugih.

Broj leukocita u perifernoj krvi iznosi 5.0 – 10.0 x 10⁹/L. Životni vijek im se kreće od 13 – 20 dana nakon čega se uništavaju u limfatičkom sustavu, a dio ih se izlučuje iz tijela probavnim sustavom (1, 3, 5).

Kvantitativni poremećaji leukocita predstavljaju promjenu broja leukocita koji može biti povišen i naziva se neutrofilija ili leukocitoza, ili smanjen i naziva se neutropenija ili leukopenija.

Neutrofilija ili leukocitoza mogu nastati kao posljedica infekcije, nekroze tkiva, malignih neoplazmi, upalnih bolesti te stanja koja povećavaju oslobađanje adrenalina. Leukocitoza kod koje je apsolutni broj leukocita iznad 30,0 x 10⁹/L s prisutnošću nezrelih stanica naziva se leukemoidna reakcija. Razlikuje se od leukemije po tome što postoji normalno sazrijevanje i proliferacija svih ostalih krvnih komponenata u koštanoj srži, dok kod leukemije zloćudno promijenjene stanice dominiraju u koštanoj srži, suprimiraju rast ostalih krvnih komponenata te dovode do anemije, trombocitopenije i manjka zrelih i funkcionalnih leukocita.

Neutropenija ili leukopenija definiraju se kao smanjeni broj leukocita. Blaga neutropenija se javlja kad je broj neutrofila od 1,0-2,0 x 10⁹/L, umjerena od 0,5-1,0 x 10⁹/L, a teška neutropenija se javlja kad je broj neutrofila <0,5 x 10⁹/L u perifernom razmazu krvi. Neutropenija nije bolest, nego predstavlja znak nekog poremećaja. Najčešće nastaje kao posljedica toksičnog djelovanja lijekova koji utječu na sintezu DNA, sintezu bjelančevina ili mitozu te kao posljedica idiosinkratske reakcije (nasljedna nesposobnost metaboliziranja lijeka). Toksičnu neutropeniju uzrokuju citostatici, benzen i alkohol, a idiosinkratska reakcija se javlja kod uzimanja fenotiazida, fenilbutazona, sulfonamida i kloramfenikola (3).

Povećanja ili smanjenja broja određenih stanica mogu uputiti stomatologa na uzrok poremećaja. Tako povećani broj neutrofila govori u prilog bakterijske infekcije, a povećani broj limfocita može upućivati na virusnu infekciju, sifilis ili tuberkulozu. Ako se javi povećani broj monocita možemo posumnjati na infekciju protozoima, a u slučaju povećanog broja eozinofila na alergijsku reakciju. Na leukemiju



Slika 2. Povećanje tonzila kod kronične limfocitne leukemije

upućuje povećan broj nezrelih leukocita u KKS (1, 3, 5).

Simptomi i promjene u usnoj šupljini Ciklička neutropenija

Javlja se u napadima te se očituje padom neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/L$. Bolesnik je potpuno zdrav između napada koji se pojavljuju u pravilnim razmacima i to približno svakih 21 dan. Klinički se javlja febrilitet te ulceracije sluznice usne šupljine i parodontna bolest koja može varirati od marginalnog gingivitisa pa sve do brzonapredujućeg gubitka kosti (3, 4, 5).

Leukemija

Leukemija je maligna bolest bijelih krvnih stanica. Radi se o proliferaciji mijeloidnih ili limfoidnih stanica koja se može pojaviti u akutnom i kroničnom obliku. Izrazito je bitna za stomatologa jer se prve kliničke manifestacije mogu pojaviti u području glave i vrata.

Dominantan klinički znak akutne leukemije u usnoj šupljini je generalizirano povećanje gingive koje nastaje zbog infiltracije gingive leukemijskim stanicama (slika 1 i 1a). Povećanje gingive javlja se u 36% pacijenata s akutnom leukemijom. Osim povećanja gingive javljaju se oralne ulceracije i infekcije kao posljedica manjka normalnih funkcionalnih leukocita te petehije, ekhimoze i gingivalna krvarenja uslijed trombocitopenije (3, 4, 5, 11, 12, 13).

Osobe s kroničnom leukemijom su asimptomatske dugi niz godina te se bolest najčešće otkriva slučajno. Od simptoma se najčešće javljaju malaksalost, umor, gubitak na težini, bol u abdomenu a jedini patološki znak je splenomegalija. Dominantan oralni nalaz je bljedilo oralne sluznice. Osim toga može se ja-

viti povećanje vratnih limfnih čvorova ili tonzila (5) (slika 2).

Stomatološki zahvati

Osobe kod kojih postoje navedeni znakovi i simptomi potrebno je uputiti hematologu kako bi se što prije postavila dijagnoza i započelo s liječenjem bolesti. Pacijenti s dijagnosticiranom leukemijom zahtijevaju modificiran pristup stomatologa. Prvo je potrebno, u komunikaciji s liječnikom, dobiti informaciju o stadiju bolesti i općem stanju bolesnika. U bolesnika koji su u akutnoj fazi bolesti i/ili u lošem općem stanju treba odgoditi sve stomatološke zahvate. Hitne stomatološke zahvate, koji se ne mogu odgoditi, preporučljivo je obaviti u bolničkom okruženju. Stomatološka sanacija preporučuje se prije početka kemoterapije, kako za vrijeme terapije, kada dolazi do snažne supresije koštane srži, ne bi došlo do razvoja infekcije. To često nije moguće jer se pacijenti (posebno oni s akutnom leukemijom) počnu liječiti par dana nakon postavljanja dijagnoze. U tom slučaju stomatološko liječenje i sanacija usne šupljine odgađa se nakon kemoterapije, a prije transplantacije koštane srži kada se bolest stavi pod kontrolu. Stomatološko liječenje podrazumijeva sanaciju svih potencijalnih žarišta infekcije: ekstrakcije zuba koji se ne mogu liječiti, endodontsko liječenje avitalnih zuba, sanaciju karijesa i inicijalnu parodontološku terapiju. Ekstrakcije su indicirane ako postoji parodontni džep $> 5\text{mm}$, opsežna periapikalna upala ili ako pacijent nije suradljiv i ne provodi dobru oralnu higijenu. Prije početka bilo kakvog invazivnog zahvata stomatolog mora imati uvid u najnoviju krvnu sliku pacijenta kako bi na vrijeme detektirao manjak trombocita i neutro-

fila i poduzeo mjere predostrožnosti. Za izvođenje manjih kirurških zahvata broj trombocita bi trebao biti iznad $50 \times 10^9/L$. U slučaju da je broj trombocita manji, potrebna je transfuzija trombocita. Ako je broj leukocita ispod $2 \times 10^9/L$ ili broj neutrofila ispod $0,5-1 \times 10^9/L$ potrebno je zaštititi pacijenta antibioticima. Ne postoji jedinstven stav o vrsti antibiotika i dozi. Najčešće se ordinira 2 g amoksicilina jedan sat prije zahvata i 500 mg svakih 8 sati tijekom tjedan dana. Pacijentima je potrebno dati detaljne upute o održavanju oralne higijene tijekom kemoterapije (3, 5).

Za vrijeme kemoterapije ili neposredno nakon transplantacije koštane srži (prvih 100 dana) rade se samo hitni, neodgodivi zahvati. Ako tijekom liječenja dođe do razvoja mukozitisa preporučuje se upotreba bezalkoholnih antiseptičkih otopina i topikalnih anestetika. U slučaju razvoja infekcije liječenje treba biti usmjereno k eliminaciji uzročnika. Sukladno tome, u obzir dolaze antibiotici, antivirusni lijekovi i antimikotici. Infekcije su često maskirane neutropenijom i mogu biti uzrokovane netipičnim patogenima poput *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli* što dovodi do teže identifikacije. Česta oportunistička infekcija je i pseudomembranozna kandidijaza (5, 13, 14, 15).

Zahvati nakon liječenja ovise o stanju pacijenta i njegove bolesti. Ako je bolest u remisiji, većina zahvata je indicirana, no ako je bolest uznapredovala kompleksni zahvati su kontraindicirani (5).

Trombociti

Trombociti su krvne stanice diskoidnog oblika koje ne sadrže jezgru i nemaju mogućnost dijeljenja. Stvaraju se u ekstravaskularnom području u koštanoj srži iz megakariocita. Veći dio trombocita se nalazi u krvotoku (otprilike 2/3), a ostatak u slezeni. Prosječan životni vijek trombocita je 8-12 dana, a kod onih dobivenih transfuzijom iznosi 4-5 dana. Trombociti se razgrađuju u slezeni, jetri i koštanoj srži. Izrazito su važni u procesu zgrušavanja krvi. Njihov dodir sa stjenkom krvne žile započinje niz kaskadnih reakcija koje rezultiraju stvaranjem ugruška.

Normalni broj trombocita kreće se u rasponu od $140-400 \times 10^9/L$. Odstupanja od normalnih vrijednosti mogu se očitovati kao povećanje (trombocitoza) ili smanjenje broja trombocita (trombocitopenija).

Trombocitoza

Trombocitoza se definira kao poremećaj u kojem dolazi do povećanog stvaranja trombocita čiji broj nerijetko može doseći



Slika 3. Spontano krvarenje uslijed trombocitopenije. Preuzeto iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

vrijednosti između $500-800 \times 10^9/L$. Trombocitoza može biti primarna (esencijalna) ili sekundarna. Primarna trombocitoza nastaje kod mijeloproliferativne bolesti dok se sekundarna javlja tijekom infekcija ili u stresnim stanjima, kod splenektomije i nekih trauma, te kod anemija. Klinički se može očitovati trombozom te mikrovaskularnim poremećajima. Glavobolje i parestezije nastaju kao posljedica začepljenja malih krvnih žila trombima.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je poremećaj karakteriziran smanjenjem broja trombocita ispod vrijednosti od 150×10^9 . Trombocitopenija se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna trombocitopenija je nasljedni poremećaj dok sekundarna može biti uzrokovana zračenjem, autoimunim bolestima, infekcijama i malignim bolestima (leukemija). Trombocitopenija također može biti uzrokovana različitim lijekovima kao što su npr. heparin, penicilin i zlato koji pokreću autoimunu reakciju s posljedičnim razaranjem trombocita.


Najčešći klinički znak trombocitopenije su petehije i ekhimoze kože i sluznica (4, 5, 18, 19).

Stomatološki zahvati

Ako vrijednost broja trombocita padne ispod $20 \times 10^9/L$ povećava se mogućnost za pojavu spontanog krvarenja (slika 3). Pri tim vrijednostima potrebno je odgoditi rutinske stomatološke zahvate koji uključuju i minimalne ozljede tkiva, dok je u hitnim slučajevima indicirana transfuzija trombocita. Ekstrakcija zuba moguća je kad su vrijednosti trombocita iznad $50 \times 10^9/L$ dok bi za opsežnije kirurške zahvate broj trombocita trebao biti iznad od $80-100 \times 10^9/L$.

Za kontrolu boli preporučuje se koristiti preparate paracetamola. Kod osoba s težim oblicima trombocitopenije preporučuje se stomatološko liječenje u bolničkim uvjetima u suradnji s hematologom (3, 5, 18).

Zaključak

Gotovo sve krvne bolesti imaju svoje manifestacije u usnoj šupljini a stomatološko liječenje tih bolesnika može rezultirati različitim komplikacijama. Stomatolog mora poznavati osnovne elemente krvne slike kako bi na vrijeme identificirao pacijenta koji ima povećan rizik za razvoj komplikacija i modificirao svoju terapiju da se taj rizik svede na minimum. 

Slike 1-3 iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta. Ljubaznošću doc. dr. sc. Vlahu Braila

LITERATURA

1. Fischbach, F. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 10th Ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
3. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje. Deseto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
4. Topić B, Arifhodžić F, Cekić-Arambašin A, Čokorilo N, Dautović S, Dedić A, et al. Oralna medicina. Sarajevo: Stomatološki fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2001.
5. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patient. 7th Ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008.
6. da Fonseca M, Oueis HS, Casamasimo PS. Sick cell anemia: a review for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.* 2007;29(2):159-69.
7. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. [Clinical manifestations of hematological non-neoplastic diseases in Dentistry.]. *Med Clin (Barc).* 2011 Dec 22.
8. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(6):667-73.
9. Smith HB, McDonald DK, Miller RI. Dental management of patient with sickle cell disorders. *J Am Dent Assoc.* 1987;114:85-87.
10. Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med.* 1998;76:581-588.
11. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011.
12. Ivanović M, Jovčić O, Mandić J, Bogetić D, Maddalone M. Oral manifestations of acute leukaemia. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(1-2):103-6.
13. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Jan;75(1):41-7.
14. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):704-8.
15. Baliga AM, Brave VR, Vyas HA. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemias and related disorders due to cytotoxic therapy. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 1995 Aug;13(1):25-9.
16. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1997;39(2):67-70.
17. Wahlin YB, Matsson L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand J Dent Res.* 1988;96(2):128-36.
18. Lee M. Basic Skills in Interpreting Laboratory Data. 4th Ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
19. Fischbach F. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.