




# Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza

## Croatian Hematology Society and CROHEM guidelines for the treatment of iron deficiency anemia

Ivo Radman<sup>1,2,3</sup>, Marijo Vodanović<sup>1,2,3</sup> , Inga Mandac-Rogulj<sup>3,4</sup>, Jelena Roganović<sup>3,5,6</sup>, Duška Petranović<sup>3,6,8</sup>, Toni Valković<sup>3,6,8</sup>, Slobodanka Ostojić Kolonić<sup>3,4,7</sup>, Vlatko Pejša<sup>3,7,9</sup>, Rajko Kušec<sup>3,7,9</sup>, Igor Aurer<sup>1,3,7</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>2</sup> Zdravstveno veleučilište Zagreb

<sup>3</sup> Hrvatsko društvo za hematologiju HLZ-a

<sup>4</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

<sup>5</sup> Odjel za hematologiju i onkologiju, Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka

<sup>6</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>7</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>8</sup> Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka

<sup>9</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

### Deskriptori

SIDEROPENIČNA ANEMIJA – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; ŽELJEZO – manjak, metabolizam, terapijska primjena; SMJERNICE; HRVATSKA

### Descriptors

ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – diagnosis, drug therapy, etiology; IRON – deficiency, metabolism, therapeutic use; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

**SAŽETAK.** Anemija uzrokovana manjkom željeza ili sideropenična anemija (SA) važan je javnozdravstveni problem. Gotovo 30% čovječanstva (> 2 milijarde) pati od manjka željeza. Posebno su ugroženi predškolska djeca, trudnice i žene u generativnoj dobi. Liječenje sideropenične anemije nalaže timski rad jer je važno pravodobno otkriti uzrok koji je doveo do gubitka željeza i liječiti anemiju pripravcima željeza. Funkcionalni manjak željeza jest stanje nedovoljne apsorpcije i fiziološkog iskorištavanja željeza, dok su rezerve željeza očuvane ili čak povećane. Ovaj poremećaj tipičan je za anemiju kod kronične bolesti, kronične upalne bolesti, kroničnoga srčanog popuštanja i maligne bolesti. Pri liječenju sideropenične anemije rabimo oralne i parenteralne pripravke željeza. Noviji parenteralni pripravci daju se u visokoj dozi (jedna ili dvije aplikacije), veoma su djelotvorni i sigurni za primjenu.

**SUMMARY.** Iron deficiency anemia (IDA) is an important public health problem. Almost 30% of the world's population (> 2 billion) has iron deficiency (ID) with or without anemia. Treatment of IDA requires teamwork. It is important to treat anemia and the underlying cause of anemia. Functional iron deficiency (FID) is a state with insufficient iron absorption and incorporation into erythroid precursors, whereas iron stores (ferritin) are normal or increased. FID is associated with anemia of chronic disease (ACD), chronic kidney disease, inflammatory bowel disease, chronic heart failure and malignant diseases. Oral and parenteral iron preparations can be used for the treatment of IDA. Novel iron parenteral preparations allow rapid normalization of total body iron even with a single infusion, with high effectiveness and safety.

Anemija uzrokovana manjkom željeza ili sideropenična anemija (SA) važan je javnozdravstveni problem. Gotovo 30% svjetske populacije (> 2 milijarde) ima manjak željeza povezan s anemijom ili bez nje. Manjak željeza nalazi se u oko 40% predškolske djece, 30% žena reproduktivne dobi i 38% trudnica.<sup>1,2</sup> SA javlja se u razvijenim zemljama u 2 – 5% odraslih muškaraca i žena u menopauzi. U nerazvijenijim zemljama manjak željeza i SA nastaju ponajprije zbog nedovoljnog unosa željeza hranom, gubitka krvi i parazitoza, dok su im u razvijenim zemljama najčešći uzrok vegetarijanska prehrana, kronično krvarenje i malapsorpcija.<sup>3,4</sup> Prosječno se iz hrane apsorbira 1 – 2 mg željeza na dan.<sup>5,6</sup>

Važno je rano prepoznati skupine s rizikom od razvoja sideropenije i anemije. Dijagnostika se temelji na rutinskim pretragama (kompletna krvna slika, serumsko željezo, transferin i feritin). Potrebno je tražiti uzrok anemije, što nalaže timski rad, te ga liječiti pripravcima željeza. Funkcionalni manjak željeza javlja se uz kronične ili upalne bolesti (autoimunostne bolesti,

### Adresa za dopisivanje:

Dr. Marijo Vodanović, <https://orcid.org/0000-0001-6170-7358>  
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb „Rebro“, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb;  
e-mail: [marijo.vodanovic@gmail.com](mailto:marijo.vodanovic@gmail.com)

Primljeno 25. srpnja 2018., prihvaćeno 3. prosinca 2018.

TABLICA 1. STUPNJEVI PREPORUKE

TABLE 1. CLASSES OF RECOMMENDATIONS

| Stupnjevi preporuke<br>Classes of recommendations | Definicija/Definition   |
|---|---|
| Stupanj I/Class I                                 | Dokaz ili opći konsenzus da su navedeno liječenje ili zahvat korisni, učinkoviti<br>/Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective   |
| Stupanj II/Class II                               | Suprotstavljeni (divergentni) dokazi ili mišljenja o korisnosti/učinkovitosti danog liječenja ili zahvata<br>/Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure               |
| Stupanj IIA/Class IIA                             | Težina dokaza/mišljenja u prilog koristi/učinkovitosti<br>/Weight of usefulness/opinion is in favor of usefulness/efficacy  |
| Stupanj IIB/Class IIB                             | Korist/učinkovitost manje poznata prema dokazu/mišljenju<br>/Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion   |
| Stupanj III/Class III                             | Dokaz ili opći konsenzus da navedeno liječenje ili zahvat nisu korisni/učinkoviti; u nekim slučajevima mogu biti štetni/Evidence or general agreement that given treatment or procedure is not useful/effective; and in some cases may be harmful |

TABLICA 2. RAZINA DOKAZA

TABLE 2. LEVEL OF EVIDENCE

|   |   |
|---|---|
| Razina dokaza A<br>/Level of evidence A | Podaci dobiveni iz višestrukih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili metaanaliza/Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses                              |
| Razina dokaza B<br>/Level of evidence B | Podaci dobiveni iz jednoga randomiziranog kliničkog ispitivanja ili velikih nerandomiziranih studija/Data derived from single randomized clinical trial or large non-randomized studies |
| Razina dokaza C<br>/Level of evidence C | Konsenzus eksperata ili manje studije, retrospektivne studije, registri/Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries                     |

bubrežna bolest, upalna bolest crijeva, srčano popuštanje, rak).

Smjernice se odnose na klasifikaciju i dijagnostiku sideropenične anemije te njezino liječenje koje provodi niz liječnika specijalista/supspecijalista: liječnici obiteljske medicine, pedijatri, internisti i supspecijalisti pojedinih internističkih struka (hematolozi, gastroenterolozi, nefrolozi, klinički imunolozi, kardiolozi), zatim ginekolozi, onkolozi i anesteziolozi. Dijagnoza SA jedna je od najčešćih u ambulantama liječnika obiteljske medicine. Stoga su Hrvatsko društvo za hematologiju i Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti (KROHEM) prepoznali važnost pravodobnog dijagnosticiranja i liječenja SA te su u ovom tekstu preporuke prilagođene svakodnevnoj kliničkoj praksi. Preporuke su temeljene na razini dokaza utvrđenoj u objavljenim smjernicama brojnih stručnih društava.

### Razvoj smjernica

Razvoj smjernica za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza započela je Hrvatska kooperativ-

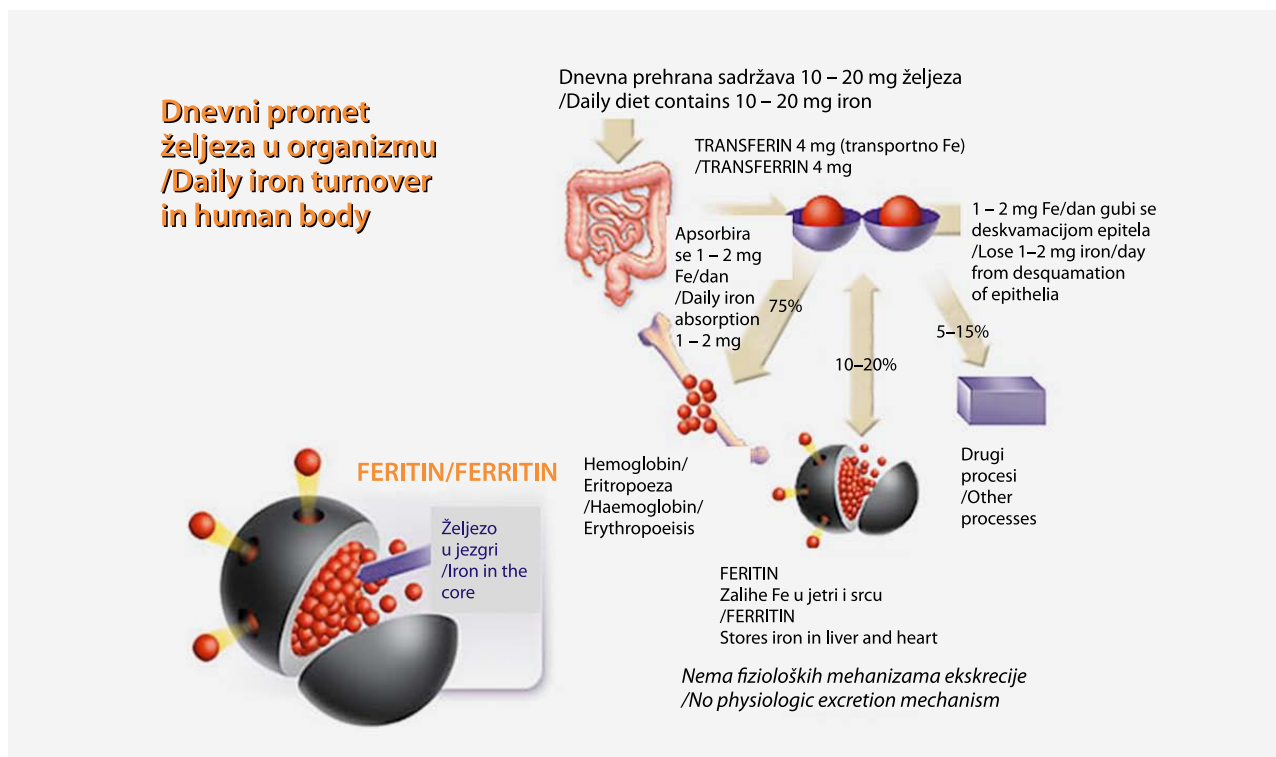
na grupa za hematološke bolesti (KROHEM) uz potporu i inicijativu Hrvatskog društva za hematologiju (HDH) Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ). Ciljevi su smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimizacija pravodobne dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s anemijom uzrokovanom manjkom željeza. Ostvarivanje navedenih ciljeva poboljšat će kvalitetu zdravstvene zaštite i smanjiti potrošnju krvnih pripravaka dovodeći na kraju do uštede sredstava. Smjernice su donesene na osnovi principa metodologije AGREE (engl. *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*).<sup>7</sup> Izradu smjernica nisu financijski potpomogle tvrtke, institucije ni udruge, a svi autori poriču sukob interesa. Radna skupina za izradu smjernica sastala se 1. prosinca 2017. Moderator su bili prof. dr. sc. S. Ostojić Kolonić (KB Merkur), prim. dr. I. Radman (KBC Zagreb) i prof. dr. sc. R. Kušec (KB Dubrava). U Radnoj skupini sudjelovali su najistaknutiji hematolozi iz više bolnica u RH.

### Pregled literature, stupnjevi preporuka i razine dokaza

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sustavnom pregledu literature. Pretražene su ove baze podataka na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: *Pubmed/Medline, Evidence-Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*, zatim smjernice stručnih društava (Američko hematološko društvo, Britansko društvo gastroenterologa, Australско ginekološko društvo), stručni članci s analizama retrospektivnih studija o temi dijagnostike i liječenja sideropenične anemije te rezultati randomiziranih studija (tablice 1. i 2.)

### Definicija anemije

Općenito je prihvaćena definicija Svjetske zdravstvene organizacije koja anemiju određuje kao vri-



\* Na dan se hranom unese 10 – 20 mg željeza. Od toga se apsorbira 1 – 2 mg željeza, koliko se i gubi fiziološki deskvamacijom stanica mukoze, menstruacijom. Na transferin se vežu 4 mg željeza, najveći dio željeza (75%) iskorištava se u eritropoezi, 10 – 20% željeza pohranjuje se u obliku feritina kao zaliha u jetri i srcu, a 5 – 15% u makrofagima i retikuloendotelnom sustavu. Željezo je nužno za stanični metabolizam i aerobno disanje. Preopterećenje stanica i organizma željezom dovodi do toksičnosti i stanične smrti zbog stvaranja slobodnih radikala i peroksidacije lipida, što nalaže dobro usklađenu regulaciju. / The body absorbs 1 to 2 mg of 10-20 mg dietary iron a day and this is balanced with losses physiologically via sloughed intestinal mucosal cells, menstruation. Most of the iron in the body is distributed between red blood cell haemoglobin (75%), ferritin (10-20%) – iron storage in the liver, heart, muscle and 5-15% in macrophages of the reticuloendothelial system. Whilst iron is essential for cellular metabolism and aerobic respiration, cellular iron overload leads to toxicity and cell death via free radical formation and lipid peroxidation and thus iron homeostasis requires tight regulation.

SLIKA 1. METABOLIZAM I DNEVNI PROMET ŽELJEZA U ORGANIZMU\* (PRILAGOĐENO PREMA REF. 12.)

FIGURE 1. METABOLISM AND DAILY IRON TURNOVER IN THE HUMAN BODY\* (DATA ADAPTED FROM REF. 12)

jednost hemoglobina (Hb) < 130 g/L za muškarce, < 120 g/L za žene i < 110 g/L za trudnice.<sup>8,9</sup>

Svaki stupanj sideropenične anemije zaslužuje dijagnostički pristup u traženju uzroka anemije (IIA). Kod muškaraca s Hb < 120 g/L i žena u menopauzi < 100 g/L potrebno je što hitnije dijagnosticirati uzrok anemije, radi isključenja predležućih težih bolesti (IA).<sup>10</sup>

### Fiziologija željeza u organizmu čovjeka

Željezo je važno u brojnim fiziološkim funkcijama poput disanja, stvaranja energije u obliku adenozin trifosfata (ATP) u mitohondrijima, sinteze deoksiribonukleinskih kiselina (DNK) te stanične proliferacije.<sup>10,11</sup> Zbog manjka željeza oslabljena je učinkovitost organa, smanjen kapacitet za vježbanje, rad, kognitivne sposobnosti i ponašanje, povišene su stope morbiditeta i mortaliteta. Hranom se prosječno unosi 10 – 20 mg željeza na dan, a svega se 1 – 2 mg apsorbira (slika 1.).<sup>11</sup>

Centralni regulator metabolizma željeza jest 25-aminokiselinski polipeptid hepcidin, koji nastaje cijepa-

njem biološkog inaktivnog 84-aminokiselinskog peptida, prohepcidina. Proizvodi se u jetri, manjim dijelom u srcu i ostalim organima (bubrezi, makrofagi, adipociti, beta-stanice gušterače).<sup>12,13</sup> Razina hepcidina niža je u žena reproduktivne dobi nego u muškaraca i žena u menopauzi. U sideropeničnoj anemiji sinteza hepcidina znatno se smanjuje da bi se olakšala apsorpcija željeza u tankom crijevu putem dvovalentnoga metalnog transportera tipa 1 (DMT1) koji raste aktivacijom HIF-2 $\alpha$  (engl. *hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$* ). Proizvodnja hepcidina smanjena je, a mobilizacija i iskorištavanje željeza rastu pri hipoksiji, pojačanoj eritropoezi, nedostatku željeza.<sup>14</sup> S druge strane, proizvodnja hepcidina povećana je kod visokih zaliha željeza, infekcija, upalnih bolesti i povišenog interleukina 6 (IL-6), što dovodi do smanjene mobilizacije i iskorištavanja željeza.<sup>15</sup>

### Manjak željeza

Apsolutni manjak željeza karakterizira sideropeničnu anemiju (SA), dok je funkcionalni manjak želje-

za obilježje anemije pri kroničnoj ili upalnoj bolesti (tablica 3.).

Laboratorijski nalazi za dijagnozu i razlikovanje apsolutnog manjka željeza od funkcionalnog manjka jesu parametri željeza. Snižena saturacija transferina (omjer Fe/TIBC) pouzdaniji je parametar sideropenije od koncentracije serumskog željeza (Fe) i transferina (TIBC). U anemiji pri kroničnoj bolesti (AKB) feritin je uredan ili povišen.<sup>9,16,17</sup> Hipokromija (snižen MCH) i mikrocitoza (snižen MCV) pouzdani su parametri nedostatka željeza u odsutnosti kronične bolesti, manjka vitamina B12 ili folne kiseline (IA). Povišena vrijednost raspodjele eritrocita prema volumenu (engl. *Red cell distribution width* – RDW) upućuje na potencijalni nedostatak vitamina B12 i folne kiseline uz sideropeniju.<sup>10,18</sup>

TABLICA 3. KARAKTERISTIKE I RAZLIKE IZMEĐU APSOLUTNOG MANJKA ŽELJEZA I FUNKCIONALNOG MANJKA

TABLE 3. CHARACTERISTICS AND DIFFERENCIES BETWEEN ABSOLUTE IRON DEFICIENCY (ID) AND FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY (FID)

|   |  |
|---|--|
| Apsolutni nedostatak željeza /Absolute iron deficiency      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sniženo serumsko željezo/Low serum iron</li> <li>• Nizak feritin ili manja zasićenost topljivih transferinskih receptora TSAT* &lt; 20% /Low ferritin, or low saturation of soluble transferrin receptors</li> <li>• Snižen hepcidin/Low hepcidin</li> </ul>  |
| Funkcionalni nedostatak željeza /Functional iron deficiency | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nezadovoljavajuće iskorištavanje Fe unatoč normalnim zalihama željeza /Insufficient iron utilization in spite of adequate body iron stores</li> <li>• Feritin &lt; 100 ili (100 – 300 µg/L) ako je TSAT* &lt; 20% (Fe/TIBC)/Ferritin &lt;100 or (100-300 µg/L), if TSAT* &lt;20% (Fe/TIBC)</li> <li>• Normalan ili povišen hepcidin /Normal or elevated hepcidin</li> </ul> |

\*TSAT – zasićenost transferina / transferrin saturation

**Apsolutni manjak željeza** podrazumijeva snižene razine Fe i Fe/TIBC, nizak feritin i nizak hepcidin. Pri anemiji uzrokovanoj manjkom željeza najosjetljiviji i najpouzdaniji test za detekciju nedostatka željeza i rezerva u tijelu jest feritin, posebno u odsutnosti kronične bolesti (IA). Najčešće je feritin ispod 15 µg/L (djeca i žene), međutim, feritin < 30 µg/L dijagnostički je pokazatelj apsolutnog nedostatka željeza (IA).<sup>13</sup> Snižena razina željeza i povećana sinteza transferina koreliraju sa stupnjem sideropenije i SA. Zasićenost transferinskog receptora (TfR) manja je od 20%, a često i ispod 10%. Drugi testovi poput cink-protoporfirina (ZPP) i sTfR-a (topljivi transferinski receptori) teže su primjenjivi u svakodnevnoj praksi. Eritrocitni parametri (MCV, MCH) pouzdani su ako nema anemije pri kroničnoj bolesti (AKB) ili hemoglobinopatije.<sup>10,19</sup>

**Funkcionalni manjak željeza** javlja se zbog neadekvatne dopreme željeza u koštanu srž usprkos dostatnim rezervama (uredan ili povišen feritin) kod bolesnika s kroničnom ili upalnom bolesti (npr., autoimunske bolesti poput reumatoidnog artritisa, upalna bolest crijeva, bubrežne bolesti, srčano popuštanje, rak). Ova anemija najčešće je normokromna i normocitna, blaga do umjerena. Feritin je uglavnom iznad 100 µg/L, često 100 – 300 µg/L, rijetko iznad 800 µg/L, a zasićenost transferina manja je od 20%.<sup>3,20,21,22</sup> Drugi parametri koji se mogu iskoristiti u anemiji s funkcionalnim manjkom željeza jesu: postotak hipokromnih eritrocita ≤ 6% (engl. *Percentage of hypochromic red cells* – % HRC), Zn-protoporfirin, sadržaj hemoglobina u retikulocitu (engl. *Reticulocyte hemoglobin content* – CHr), retikulo-hemoglobinski ekvivalent (Ret-He), međutim, u svakodnevnom se radu rijetko određuju. Ret-He < 25 pg upućuje na sideropeniju i AKB te potencijalno povoljan odgovor na terapiju željezom (IB) (tablica 4.).<sup>23</sup>

TABLICA 4. USPOREDBA I RAZLIKE U DIJAGNOSTICI ANEMIJA UZROKOVANIH MANJKOM ŽELJEZA, FUNKCIONALNIM MANJKOM ŽELJEZA, KRONIČNOM BOLESTI

TABLE 4. LABORATORY TESTS TO EVALUATE THE IRON STATUS IN IRON DEFICIENCY ANEMIA, FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY AND CHRONIC DISEASE

|                  | Funkcionalni manjak željeza /Functional iron deficiency | Sideropenična anemija /Iron deficiency anemia | AKB/ACD* | Manjak željeza i AKB /Iron deficiency and ACD* | Normalne vrijednosti (odrasli) /Normal values (adults) |
|------------------|---|---|----------|--|--|
| Željezo/Iron     | ↓/N   | ↓   | ↓        | ↓  | 10 – 30 µmol/L   |
| TSAT %           | ↓/N   | ≤ 16  | ↓/N      | ↓/N  | > 16 < 45  |
| Feritin/ferritin | N   | < 12  | > 100    | < 100  | Ž/F 15 – 200, M 30 – 400                               |
| Hb (g/L)         | N   | ↓   | ↓        | ↓  | Ž/F < 120 g/L, M < 130 g/L                             |
| MCV (fL)         | N   | < 80  | N/↓      | ↓  | 80 – 95 fL   |
| MCH              | N   | < 27  | N/↓      | ↓  | 27 – 34 pg   |
| sTfR             | ↑   | ↑   | N/↑      | Varijabilan/Variable                           |  |
| ZPP              | ↑   | ↑   | ↑        | ↑  |  |
| Hepcidin         | ↓   | ↓↓  | ↑        | N/↑  |  |

\* anemija kronične bolesti/anemia of chronic disease



## Dijagnostika anemije uzrokovane manjkom željeza

**Anamneza i status.** Bolesnici sa sideropenijom i/ili anemijom navode simptome koji su posljedica hipoksije: umor, smanjenu tjelesnu izdržljivost, netoleranciju napora, manjak koncentracije, gubitak kose, nedostatak zraka, palpitacije, nepodnošenje hladnoće, slabost noktiju, pagofagiju (jedenje leda). U anamnezi je važno pitati za prehrambene navike (vegetarijanci), lijekove (nesteroidni antireumatici – NSAR, antitrombotici, npr., acetilsalicilna kiselina i antikoagulansi). Vrijedi isključiti i druge uzroke anemije (npr., hemoglobinopatiju/talasemiju), a u obiteljskoj anamnezi pitati za poremećaje hemostaze. U osobnoj anamnezi potrebno je pitati za kirurške zahvate, simptome koji upućuju na bolesti gastrointestinalnog ili genitourinarnog sustava, životne funkcije. U kliničkom statusu možemo vidjeti bljedilo kože, manjak kose, koilonihiju, auskultirati šum nad prekordijem, tahikardiju, eventualno palpirati tumorsku masu u abdomenu, krv u stolici ili melenu. Uzroci sideropenične anemije prikazani su na tablici 5.

**Laboratorijska dijagnostika anemije uzrokovane manjkom željeza.** U dijagnostici sideropenične anemije (SA) rabimo laboratorijske testove za dijagnozu same anemije te dodatne testove i nelaboratorijsku kliničku obradu za utvrđivanje diferencijalne dijagnoze (slika 2.).

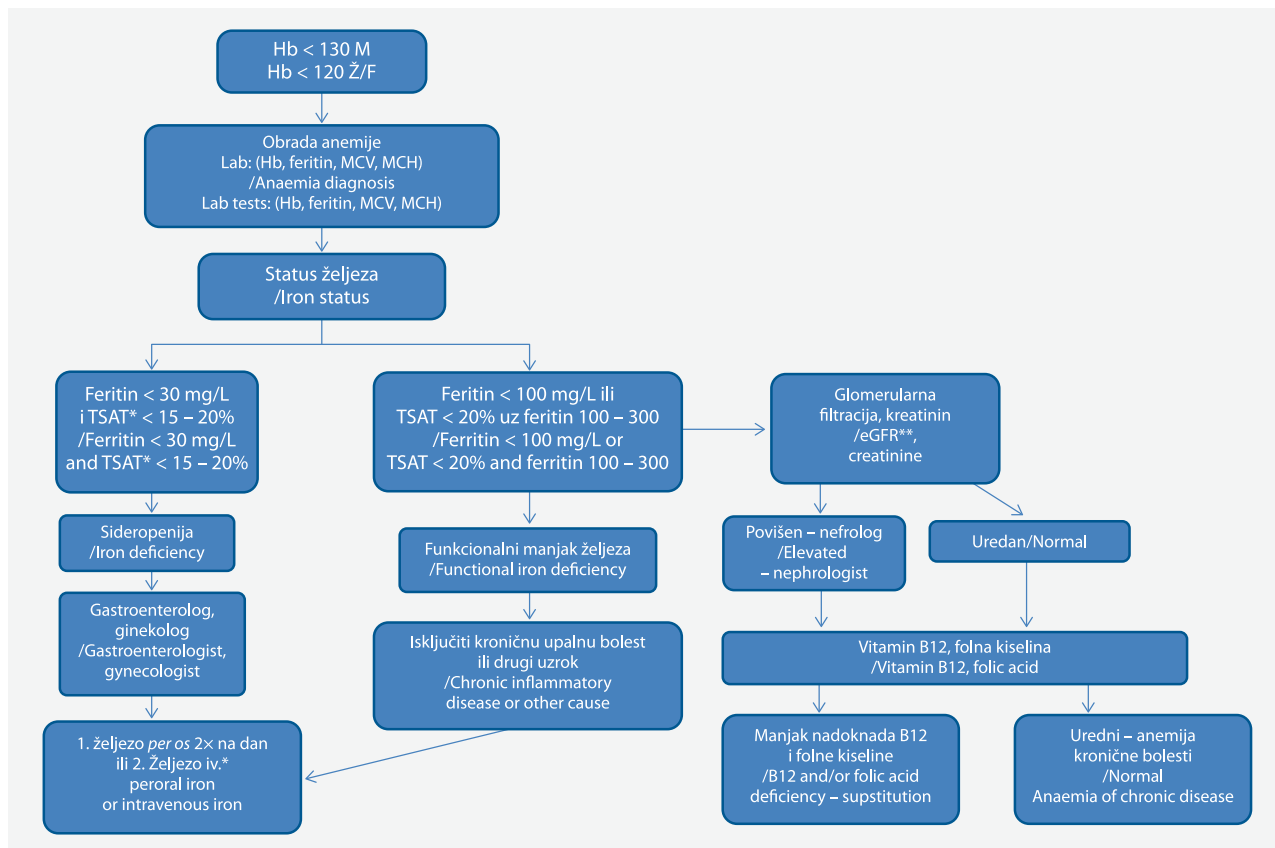
Od laboratorijskih testova rabimo: parametre željeza (Fe, TIBC; feritin, TfR, sTfR, sTfR/log); parametre eritrocita (Er, Rtc, MCV, MCH, RDW, ZPP). U standardnoj svakodnevnoj dijagnostici dovoljni su MCV, RDW, Fe, TIBC, omjer Fe/TIBC, feritin za razlikovanje sideropenične anemije i anemije pri kroničnoj bolesti (IB). Postoji li sumnja na nedostatak željeza kod normocitne anemije, važno je odrediti koncentraciju vitamina B12, folne kiseline, antieritrocitna protutijela, bilirubin, laktat dehidrogenazu (LDH), retikulocite (Rtc), elektroforezu proteina (IB).<sup>10,20</sup> Od drugih testova možemo odrediti urin, jer se prisutnost eritrociturije i anemije javljaju u trećine bolesnika s karcinomom bubrega (IIA).<sup>24</sup> Kod SA vrijednost feritina je < 30 µg/L, a sniženi su MCV i MCH.<sup>24</sup> Retikulociti

TABLICA 5. UZROCI MANJKA ŽELJEZA\*

TABLE 5. CAUSES OF IRON DEFICIENCY\*

| Uzroci manjka željeza/Causes of iron deficiency         |  |
|---|--|
| Uzrok/Cause   | Primjer/Example  |
| Fiziološki/Physiologic                                  |  |
| Povećana potreba /Increased demand                      | Rast i razvoj djece, adolescencija, menstruacija, trudnoća, darivatelji krvi / Infancy, rapid growth (adolescence), menstrual blood loss, pregnancy (second and third trimesters), blood donation  |
| Okolišni/Environmental                                  | Nedovoljan unos, siromaštvo, malnutricija, dijete (npr., vegetarijanci, alkoholičari) / Insufficient intake, poverty, malnutrition, diet (e.g., vegetarian, vegan, iron-poor)  |
| Patološki/Pathologic                                    |  |
| Smanjena apsorpcija /Decreased absorption               | Gastrektomija, duodenalna premosnica, operacije želuca, infekcija s <i>H. pylori</i> , celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva / Gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery, Helicobacter pylori infection, celiac sprue, atrophic gastritis, inflammatory bowel diseases (e.g. ulcerative colitis, Crohn's disease)  |
| Kronični gubitak krvi /Chronic blood loss               | Ezofagitis, erozivni gastritis, ulkusna bolest, divertikulitis, dobroćudni tumori, upalne bolesti crijeva, angiodisplazije, hemoroidi, infestacije parazitima, Meckelov divertikul. Genitourinarni trakt: menoragije, obilne menstruacije, intravaskularna hemoliza (npr., paroksizmalna noćna hemoglobinurija, autoimunosna hemolitička anemija hladnih protutijela, „marš“ hemoglobinurija, oštećeni mehanički zalisci, mikroangiopatska hemoliza). Sistemsko krvarenje (hemoragijska teleangiectazija), schistosomijaza, Münchhausenov sindrom / Esophagitis, erosive gastritis, peptic ulcer, diverticulitis, benign tumors, inflammatory bowel diseases, angiodysplasia, hemorrhoids, hookworm infestation, Meckel diverticulum. Genitourinary system: menorrhagia, heavy menses, intravascular hemolysis (e.g. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia with cold antibodies, march hemoglobinuria, damaged heart valves, microangiopathic hemolysis). Systemic bleeding, including hemorrhagic teleangiectasia, schistosomiasis, Münchhausen's syndrome (e.g. self-induced hemorrhages) |
| Lijekovi/Drug-related                                   | Glukokortikoidi, salicilati, NSAR, blokatori protonske pumpe, antikoagulansi (varfarin, heparin, DOAK), antiagregacijska terapija / Glucocorticoids, salicylates, NSAIDs, proton-pump inhibitors, anticoagulants (warfarin, heparin, DOAC), antiplatelet therapy   |
| Genski/Genetic  | IRIDA – anemija refraktorna na željezo, uzrokovana nedostatkom željeza/Iron-refractory iron deficiency anemia  |
| Smanjeno iskorištavanje /Iron-restricted erythropoiesis | Liječenje eritropoetinom, anemija kod kronične bolesti (autoimunosne, upalne bolesti, maligne bolesti), kronična bubrežna bolest / Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, anemia of chronic disease, chronic kidney disease   |

\*prilagođeno prema ref. 3./data adapted from ref 3



\* TSAT – zasićenost transferina / transferrin saturation; \*\* eGFR – glomerularna filtracija / estimated glomerular filtration rate

SLIKA 2. DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM U ANEMIJU UZROKOVANUJ MANJKOM ŽELJEZA  
FIGURE 2. DIAGNOSTIC ALGORITHM IN IRON DEFICIENCY ANEMIA

(Rtc) sniženi su kod funkcionalnog manjka željeza i davanja eritropoetina ako nedostaje funkcionalno željezo za eritropoezu.<sup>20,23</sup> Nakon primjene intravenskog željeza dolazi do porasta Rtc za 2 – 4 dana. Manjak željeza dovodi do nakupljanja protoporfirina i povećane ugradnje cinka u Zn-protoporfirin. Eritropoetin (EPO) određuje se kod bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti.<sup>25,26</sup> Od drugih testova u SA treba učiniti serološke pretrage na celijakiju (tTG – tkivna transglutaminaza) ili EMA-u (endomizijska protutijela) ako se tTG ne može izvesti (IIA). Pri pozitivnoj serologiji na celijakiju valja učiniti biopsiju tankog crijeva odnosno dvanaesnika.<sup>27</sup>

**Nelaboratorijska dijagnostika anemije s nedostatkom željeza.** Kod muškaraca i žena u menopauzi sa SA važno je učiniti obradu gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog trakta radi isključivanja maligne bolesti. Prisutnost erozivnog ezofagitisa, gastritisa i ulkusa koji aktivno ne krvari ne bi smjela odgoditi izvođenje kolonoskopije (IIA). Potrebno je isključiti upalnu bolest crijeva ako postoji klinička sumnja.<sup>28,29</sup> Test na *H. pylori* neinvazivna je pretraga, ali ne može zamijeniti endoskopske pretrage. Infekcija s *H. pylori* otežava liječenje anemije ako nije postignuta eradikacija bakterije.<sup>30</sup>

### Liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza

Cilj liječenja anemije uzrokovane manjkom željeza jest normalizacija krvne slike (Hb, MCV, MCH) i serumskog željeza, ali još je važnije popuniti rezerve željeza, odnosno feritin (IIA).<sup>31</sup> U liječenju se rabe peroralni i parenteralni pripravci željeza (tablica 6.).

**Peroralni pripravci željeza.** Primjena peroralnih pripravaka željeza svakako je ugodnija, jeftina i učinkovita u većine bolesnika sa SA. Preporučena doza elementarnog željeza iznosi 100 – 200 mg/dan, a kod djece 3 – 6 mg/kg oralne suspenzije željeza. Dodatak vitamina C poboljšava apsorpciju (2 × na dan 250 – 500 mg). Liječenje prosječno traje 3 – 6 mjeseci. Najčešće nuspojave jesu mučnina, povraćanje, konstipacija, metalni okus u ustima, tamna stolica. Većina žena reproduktivne dobi može postići terapijski učinak s peroralnim pripravcima željeza. Razlozi neuspjeha peroralne terapije željezom jesu nuspojave, prekratko trajanje liječenja ili nesuradljivost bolesnika, ali i protrahirano krvarenje, funkcionalni manjak željeza, primjena EPO-a, intolerancija glukoze, kronični atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, stanje nakon opsežnih kirurških zahvata u abdomenu te IRIDA (engl. *Iron-refractory iron deficiency anemia*).<sup>3,31,32</sup>

TABLICA 6. PERORALNI I PARENTERALNI PRIPRAVCI ŽELJEZA PREMA LISTI HZZO-A

TABLE 6. IRON PREPARATIONS FOR ORAL AND INTRAVENOUS USE ACCORDING TO THE CIHF (CROATIAN INSURANCE HEALTH FUND)

| ATK šifra<br>ATC code | Nezaštićeno ime lijeka<br>Name of the medical product             | Način primjene<br>Method of administration | Proizvođač<br>Marketing authorisation | Zaštićeno ime<br>Brand name | Doza, pakiranje<br>Dose, package   |
|-----------------------|---|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| B03AA02 141           | željezov II-fumarat/iron fumarate                                 | O*   | Alkaloid                              | Heferol                     | kap. 30 × 350 mg/caps. 30×350 mg   |
| B03AB05 222           | željezov III-hidroksi polimaltozat<br>/iron hydroxy polymaltosate | O*   | Sandoz-Lek                            | Ferrum                      | boč. 1 × 100 mL (50 mg/5 mL)<br>/bottle 1×100 mL (50 mg/5 mL)  |
| B03AB05 121           | željezov III-hidroksi polimaltozat<br>/iron hydroxy polymaltosate | O*   | Sandoz-Lek                            | Ferrum                      | tbl. 30 × 100 mg/tab. 30×100 mg  |
| B03AB09 241           | željezov III-proteinsukcinat<br>/iron proteinsuccinate            | O*   | Alkaloid                              | Legofer                     | otop. oral. 150 mL (40 mg/15 mL)<br>/oral solution 150 mL (40 mg/15 mL)  |
| B03AC01 021           | željezova karboksimaltoza<br>/iron carboxymaltose                 | P**  | Vifor France S.A.                     | Ferinject                   | otop. za inj. ili inf. boč. 1 × 10 mL (50 mg/mL)/solution for injection or infusion 1×10 mL (50 mg/mL)         |
| B03AC02 051           | željezov III-oksid saharat<br>/iron sucrose                       | P**  | Sandoz                                | Venofer                     | 1 × 100 mg   |
| B03AC06 061           | željezov (III) izomaltozid 1000<br>/iron isomaltoside             | P**  | Pharmacosmos A/S                      | Monofer                     | otop. za inj./inf., amp./boč. 5 × 1 mL (100 mg/mL)<br>/solution for injection or infusion 5 × 1 mL (100 mg/mL) |
| B03AC06 062           | željezov (III) izomaltozid 1000<br>/Iron isomaltoside             | P**  | Pharmacosmos A/S                      | Monofer                     | otop. za inj./inf., amp./boč. 5 × 5 mL (100 mg/mL)<br>/solution for injection or infusion 5 × 5 mL (100 mg/mL) |

\* oralna primjena/oral use

\*\* parenteralna primjena/intravenous use

**Parenteralni pripravci željeza.** Tijekom povijesti primjenjivali su se s posebnim oprezom zbog reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju) koje su nastajale pojačanim otpuštanjem željeza na mjestu primjene lijeka.<sup>33,34</sup> Prijašnji intravenski pripravci željeza s monosaharidnim ili disaharidnim nosačem (željezov glukonat ili željezova sukroza) primjenjuju se nakon testne doze u maksimalnoj dozi od 125 do 200 mg/dan. Ovi pripravci mogu se primjenjivati svakodnevno, a potrebno je više aplikacija. Novi pripravci željeza (željezova karboksimaltoza i željezov izomaltozid) primjenjuju se bez testne doze jednokratno ili u dvije primjene, što smanjuje broj provedenih dana na odjelu ili u dnevnoj bolnici. Učinkovitost se postiže zahvaljujući stabilnom ugljikohidratnom nosaču, kontroliranom otpuštanju željeza i njegovim visokim iskorištavanjem u SA-u (95 – 99%). Maksimalna ugradnja u koštano srž zbiva se 16 – 23 dana nakon primjene lijeka.<sup>34,35,36</sup> Ovi se pripravci mogu rabiti i pri IRIDA-i, genskom poremećaju s mutacijom TMPRSS6 (transmembranska proteaza, serin 6) zbog čega dolazi do povećanja proizvodnje hepcidina i blokade apsorpcije željeza (tablica 7).<sup>37</sup>

Doza željeza za izračunavanje njegova deficita u organizmu računa se prema *Ganzonijevoj* formuli: defi-

TABLICA 7. SHEMA PROCJENE POTREBE/MANJKA ŽELJEZA

TABLE 7. SCHEME FOR ESTIMATION OF TOTAL IRON NEED

| Hemoglobin (g/L)<br>/Hemoglobin (g/L) | Tjelesna masa < 70 kg i doza željeza<br>/Body weight <70 kg and iron dose | Tjelesna masa > 70 kg i doza željeza<br>/Body weight >70 kg and iron dose |
|---------------------------------------|---|---|
| 100 – 120<br>žene/women               | 1000 mg   | 1500 mg   |
| 100 – 130<br>muškarci/men             | 1000 mg   | 1500 mg   |
| 70 – 100                              | 1500 mg   | 2000 mg   |

cit Fe (mg) = (tjelesna masa u kg × (ciljani Hb u g/dL - aktualni Hb u g/dL)) × 0,24 + 500 mg.

Međutim, postoji pojedostavnjena shema prema vrijednostima hemoglobina i tjelesnoj masi bolesnika (tablica 8).<sup>38</sup>

Novi pripravci željeza mogu se primjenjivati u korekciji preoperativne anemije i nasljedne hemoragijske teleangiektazije, dok su nove indikacije: liječenje funkcionalnog manjka željeza uz anemiju ili bez nje pri autoimunskim bolestima, upalnim bolestima crijeva, kroničnoj bubrežnoj bolesti, srčanom popuštanju, malignim bolestima. U tim indikacijama peroralno je

TABLICA 8. KARAKTERISTIKE INTRAVENSKIH PRIPRAVAKA ŽELJEZA\*  
 TABLE 8. CHARACTERISTICS OF IRON PREPARATIONS FOR INTRAVENOUS USE\*

| Naziv/Name  | Godina odobrenja /Year of approval | Molekularna težina (kDa) /Molecular weight (kDa) | Maksimalna dopuštena jednokratna doza /Maximum approved single dose | Vrijeme primjene (minute) /Administration time (minutes) | Testna doza /Test dose  |
|---|------------------------------------|--|---|--|---|
| željezo-dextran LMW**<br>/Iron dextran LMW**<br>(INFeD)   | 1991.                              | 165  | 100 mg  | 2  | Da, 25 mg<br>Pratiti 15 – 30 min<br>/Yes, 25 mg; monitor<br>15-30 min |
| željezo-dextran HMW***<br>/Iron dextran HMW***<br>(Dexferrum)   | 1996.                              | 265  | 100 mg  | 1 – 2  | Da, 25 mg<br>Pratiti 15 – 30 min<br>/Yes, 25 mg; monitor<br>15-30 min |
| Natrij-željezo-glukonat<br>/Sodium ferric gluconate<br>(Ferrlecit)  | 1999.                              | 289 – 444  | 125 mg iv.  | 10 – 60  | Ne/No   |
| željezo sukroza/Iron sucrose<br>(Venofer)   | 2000.                              | 34 – 60  | 200 mg iv.  | 2 – 90   | Ne/No   |
| Novi pripravci parenteralnog željeza<br>New iron preparations for intravenous use   |                                    |  |   |  |   |
| Željezo oksitol/Ferumoxylol<br>(Feraheme)   | 2009.                              | 750  | 510 mg iv.  | 15 – 60  | Ne/No   |
| Željezova karboksimaltoza<br>(Injectafer u SAD-u, Ferinject<br>u Europi)/ Iron carboxy<br>maltose (Injectafer in USA;<br>Ferinject in Europe) | 2013.                              | 150  | 750 – 1000 mg   | 15 – 30  | Ne/No   |
| Željezov izomaltozid<br>(Monofer u Europi, nije<br>odobren u SAD-u)<br>/Iron isomaltoside (Monofer in<br>Europe; not approved in USA)         | 2009.                              | 150  | 20 mg/kg ili/or 1000 mg   | 15   | Ne/No   |

\* prilagođeno prema ref. 36./data adapted from ref 36; \*\* mala molekularna masa/low molecular weight; \*\*\* velika molekularna masa/high molecular weight

željezo neučinkovito, ali i potencijalno štetno.<sup>39,40</sup> Intravenski pripravci željeza nisu preporučljivi u prvom trimestru trudnoće.<sup>39</sup> U kroničnome srčanom popuštanju primjena parenteralnog željeza dovela je do poboljšanja funkcionalnog statusa (klasa NYHA) te povećanja snage i fizičke izdržljivosti bolesnika uz manji broj hospitalizacija (IIA).<sup>41–44</sup> U velikim studijama kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na hemodijalizi ili bez nje te bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem noviji pripravci parenteralnog željeza pokazali su bolju učinkovitost nego prijašnji pripravci, manju potrošnju drugih pripravaka poput eritropoetina i transfuzija te smanjen broj hospitalizacija (IA). Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti i feritinom < 100 µg/L te bolesnici s feritinom < 200 µg/L na kroničnoj hemodijalizi imaju dobar odgovor na primjenu intravenskog željeza (IA).<sup>45,46,47</sup> Najčešće nuspojave novih pripravaka intravenskog željeza jesu mučnina, povraćanje, svrbež kože te boli u mišićima, zglobovima i leđima koje prestaju 48 sati nakon primjene, a od metaboličkih nuspojava – hipofosfatemija koja je naj-

češće prolazna i samoograničavajuća.<sup>35,40</sup> Transfuzija krvi indicirana je u bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću i težom anemijom (najčešće Hb < 80 g/L) (tablica 9.).

### Posebne skupine bolesnika ili stanja koja dovode do anemije uzrokovane manjkom željeza

#### 1. Anemija u reproduktivnoj dobi i trudnoći

Sideropenična anemija (SA) najčešća je u trudnoći, jer su potrebe za željezom 3 puta veće nego u žena koje nisu trudne. Oko 600 mg elementarnog željeza potrebno je za trudnicu, 250 – 300 mg za fetus. Prema preporukama SZO-a, trudnice bi od početka trudnoće trebale uzimati 60 mg željeza na dan. Skandinavske studije pokazale su da oko 40% žena ima sniženu razinu željeza i/ili feritina prije trudnoće, što može dovesti do SA tijekom i nakon trudnoće.<sup>48</sup> Prema trimestrima trudnoće, parametri za definiciju anemije jesu ovi: Hb < 110g/L u prvom i trećem tromjesečju, Hb < 105 g/L



u drugom tromjesečju, Hb < 100 g/L postpartalno.<sup>48,49</sup> Potrebno je isključiti uzroke anemije (manjak željeza, vitamina B12, folne kiseline, gubitak krvi, kronične i maligne bolesti).<sup>48–51</sup> Viši rizik od anemije u trudnoći imaju žene s prijašnjom anamnezom SA, upalnom bolesti crijeva ili sindromom malapsorpcije, blizanačkom trudnoćom, mlađe od 20 godina i one s novom trudnoćom tijekom godine dana nakon porođaja.<sup>48–52</sup> Anemija u trudnoći povezana je s povišenim rizikom od prijevremenog porođaja, višim mortalitetom majke i djeteta te češćim infekcijama.<sup>52,53</sup>

Svim trudnicama treba napraviti kompletnu krvnu sliku, nalaze Fe, TIBC, feritina, a ako nije dokazan SA, obradu treba nadopuniti (vitamin B12 i folna kiselina) te isključiti hemoglobinopatiju.<sup>51</sup> Ako je inicijalni probir za SA uredan (oko 12. tjedna trudnoće), kontrolnu obradu treba ponoviti u 28. tjednu trudnoće. Pri razini hemoglobina prije 12. tjedna trudnoće < 110 g/L, odnosno < 105 g/L nakon 12. tjedna potrebno je provesti liječenje peroralnim preparatima željeza. Vrijednost feritina < 15 µg/L ključan je parametar za nedostatak željeza. Kod dokazanog SA dnevna doza elementarnog željeza jest 100 do 200 mg, a pri nedostatku željeza opravdano je dati 20 do 80 mg željeza na dan. Postpartalna anemija kod Hb < 100 g/L nalaže primjenu peroralnog preparata željeza tijekom najmanje 3 mjeseca, a odgovor se procjenjuje nakon mjesec dana liječenja.<sup>52,53,54</sup> Ako je Hb u peripartalnom razdoblju 70 – 90 g/L, odluka o transfuzijskom liječenju donosi se na osnovi kliničkog stanja, simptoma anemije i rizika od krvarenja. U 70% žena može se očekivati slabije podnošenje peroralnih preparata željeza. Intravensko željezo može se primijeniti u 2. i 3. tromjesečju ako je korist veća nego rizik za majku i dijete. Željezova su kroza i željezov glukonat imaju FDA-inu kategoriju rizika B u trudnoći, dok se visokodozno željezo (željezova karboksimaltoza i željezov izomaltozid) ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće.<sup>54,55</sup>

## 2. Anemija zbog manjka željeza kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima

Pretpostavlja se da oko 30% bolesnika sa srčanim popuštanjem i do 20% bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ima anemiju. Posljednje smjernice Europskoga kardiološkog društva iz 2016. godine upućuju na potrebu probira bolesnika na anemiju i sideropeniju.<sup>44</sup> Nekoliko je čimbenika koji dovode do anemije (manjak željeza, popratna bubrežna bolest, smanjena proizvodnja eritropoetina, hemodilucija, uzimanje antiagregacijskih lijekova, ACE-inhibitora, stanje kronične upale, anemije kod kronične bolesti, malapsorpcija).<sup>56</sup> Peroralno željezo nije lijek izbora. Primjena novih visokodoznih pripravaka željeza dovodi do poboljšanja kvalitete života, smanjuje simptome anemije i poboljšava funkcionalni kapacitet.<sup>57</sup> Rezultati četiriju dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih studija

TABLICA 9. INDIKACIJE ZA PRIMJENU PARENTERALNOG ŽELJEZA\*  
TABLE 9. INDICATIONS FOR PARENTERAL IRON THERAPY\*

| Osnovne indikacije/Established indications  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neučinkovitost peroralne terapije/Failure of oral iron treatment</li> <li>• Intolerancija željeza (nepodnošljivost) ili refraktornost na liječenje (stanje nakon gastrektomije, duodenalne prenosnice, infekcija s <i>H. pylori</i>, celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, IRIDA)/Iron refractoriness: gastrectomy, duodenal bypass, Helicobacter pylori infection, celiac disease, atrophic gastritis, inflammatory bowel disease, genetic IRIDA</li> <li>• Potreba za brzim oporavkom (teški nedostatak željeza uz anemiju u 2. i 3. trimestru trudnoće, kronična krvarenja, nasljedni, ali i stečeni poremećaji koagulacije)/Need for a quick recovery (severe anaemia in the second and third trimester of pregnancy, inherited bleeding disorders)</li> <li>• Zamjena za transfuzije eritrocita kod bolesnika koji ih odbijaju iz religijskih razloga (Jehovini svjedoci)/Substitution for blood transfusions when not accepted by patients for religious reasons</li> </ul> |
| Potencijalne indikacije/Potential indications   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemija kronične bolesti bez odgovora na stimulator eritropoeze/Anaemia of chronic disease unresponsive to ESA alone</li> <li>• Kronične bubrežne bolesti bez liječenja stimulatorima eritropoeze/Anaemia of chronic kidney disease (without treatment with ESA)</li> <li>• Perzistirajuća anemija u bolesnika s malignim bolestima (nakon primjene stimulatora eritropoeze ili bez nje) /Persistent anaemia after the use of ESA in cancer patients under chemotherapy</li> <li>• Perioperativna priprema/Perioperative anaemia, transfusion sparing strategy in surgical patients</li> <li>• Nedostatak željeza s anemijom ili bez nje u bolesnika sa srčanim zatajenjem/Iron deficiency with or without anaemia in chronic heart failure</li> </ul>   |

\*prilagođeno prema ref. 3./data adapted from ref 3

objavljeni u metaanalizi pokazali su da liječenje sideropenične anemije visokodoznim željezom kod bolesnika sa sistoličkim srčanim popuštanjem može smanjiti broj hospitalizacija zbog simptoma anemije, pospješiti rezultate 6-minutnog testa hodanja, povećati snagu i izdržljivost, što dovodi do poboljšanja kvalitete života.<sup>57,58,59</sup>

## 3. Anemija zbog manjka željeza kod djece

Pri interpretaciji krvne slike kod djece treba znati osobitosti razvojne hematopoeze i normalne varijacije laboratorijskih vrijednosti tijekom djetinjstva (tablica 10.).

Globalna prevalencija anemije (Hb < 110 g/L) u djece dobi od 6 do 59 mjeseci jest 43%, od čega polovicu čini anemija uzrokovana manjkom željeza (Hb < 110 g/L i feritin < 12 µg/L).<sup>1,60</sup> Sideropenična anemija (SA) znatno je češća u nerazvijenim zemljama (prevalencija u djece do navršenih 5 godina u Africi iznosi 64,6% prema 3,6% u Sjevernoj Americi). Perinatalni čimbenici rizika od razvoja SA jesu: anemija majke, fetomaternalno krvarenje, sindrom blizanačke transfuzije, prematuritet i perinatalno krvarenje.<sup>61</sup> Odgo-

TABLICA 10. NORMALNE VARIJACIJE HEMOGLOBINA PREMA DOBI DJETETA\*

TABLE 10. NORMAL HEMOGLOBIN VARIATIONS IN CHILDREN\*

| Dob (godine)<br>/Age (years)  | Srednja vrijednost<br>hemoglobina (g/L)<br>/Mean value of<br>hemoglobin (g/L) | Donja granica<br>hemoglobina (g/L)<br>/Lower value of<br>hemoglobin (g/L) |
|-------------------------------|---|---|
| Novorođenče<br>/Newborn child | 165   | 135   |
| 0,5 – 2                       | 120   | 105   |
| 2 – 6                         | 125   | 115   |
| 6 – 12                        | 135   | 115   |
| 12 – 18 ♀                     | 140   | 120   |
| 12 – 18 ♂                     | 145   | 130   |

\*prilagođeno prema ref. 62./data adapted from ref 62

đeno podvezivanje pupkotine (120 – 180 sekunda nakon rođenja) znatno snižava rizik od SA.<sup>62</sup> Najčešći uzrok SA kod djece jest nedovoljan unos željeza hranom. Ostali prehrambeni čimbenici jesu smanjena crijevna apsorpcija željeza, prehrana kravljim mlijekom prije navršenih 12 mjeseci života, okultni intestinalni gubitak krvi zbog alergijskog kolitisa na proteine kravljeg mlijeka te gastrointestinalne bolesti: celijakija, kronične upalne bolesti crijeva, resekcija proksimalnoga tankog crijeva i infestacije parazitima. U adolescenciji je SA češći kod adolescentica s menometroragijom, sportaša, vegetarijanaca i kroničnih bolesnika.<sup>60,62</sup> Klinička je slika različita, ovisno o stupnju i uzroku anemije te dobi djeteta. U manje djece često se javljaju: odstupanja u psihomotornom/mentalnom razvoju, promjene ponašanja/razdražljivost, slabiji imunitet i povećana sklonost infekcijama, pagofagija i pika.<sup>61,63</sup> Rutinski probir potreban je u sve djece od 6 do 24 mjeseca. Procjena rizičnih čimbenika preporučuje se u 4., 15., 18., 24. i 30. mjesecu života, s 3 godine i nakon toga jedanput na godinu, a usmjerava se na prehrambene navike. Najvulnerabilnije skupine jesu prijevremeno rođena djeca i djeca niske rodne mase, djeca hranjena mlijekom koje nije obogaćeno željezom te kravljim mlijekom prije navršenih 12 mjeseci, djeca nakon 6 mjeseci koja na dan imaju manje od 2 obroka što sadržavaju željezo, predškolska djeca koja konzumiraju više od 600 mL mlijeka na dan ili imaju manje od 3 obroka na dan što sadržavaju željezo. Minimalni laboratorijski test probira jesu KKS i Hb. Dijagnostički test izbora je feritin u serumu. Vrijednosti serumskog feritina < 12 µg/L u djece do 5 godina i < 15 µg/L u djece iznad 5 godina pri odsutnosti stanja koja mogu utjecati na vrijednosti feritina (upala, infekcija, bolesti jetre) potvrđuju SA.<sup>63</sup> U djece do 24 mjeseca s blagim SA izbor liječenja jest peroralna primjena željeza u

dozi od 3 mg/kg elementarnog željeza 1 – 2× na dan (dnevna doza 3 – 6 mg). Porast hemoglobina > 10 g/L nakon 4 tjedna potvrđuje SA (IB). Kod djece s poznatom hemoglobinopatijom potrebno je odrediti feritin prije terapije željezom (IB). Dodatna je evaluacija (Rtc, razmaz periferne krvi; Fe, UIBC, TIBC; stolica na okultno krvarenje) potrebna prije uvođenja supstitucijske terapije ako je dijete u dobi > 24 mjeseca ili ako ima tešku anemiju (Hb < 70 g/L). Liječenje se temelji na peroralnoj primjeni jednostavnih soli željeza, 3 – 6 mg/kg/dan elementarnog željeza, najčešće željezova sulfata u dozi od 3 mg/kg 1 – 2× na dan (maksimalna dnevna doza 150 mg). Najbolja je resorpcija ako se uzima 30 – 45 minuta prije obroka ili 2 sata nakon njega. Djeca sa SA-om najčešće imaju brz i dobar odgovor na peroralno željezo.<sup>61</sup> Intravensko željezo rijetko se primjenjuje i vrlo je malo publiciranih studija o primjeni izvan indikacije kronične bubrežne bolesti i hemodijalize. Intravenska primjena željeza indicirana je za djecu s težim SA-om u koje je izostao odgovor na peroralno željezo, koja ne podnose peroralne preparate, imaju malapsorpciju ili nisu suradljiva. Najčešće se primjenjuje niskomolekularni željezov dekstran. Nuspojave su rijetke, ali mogu biti teške, što opravdava primjenu intravenskog željeza u bolničkim uvjetima.<sup>64,65</sup>

#### 4. Preoperativna obrada i kirurški zahvati

Anemija utvrđena tijekom preoperativne obrade može biti u sklopu prethodno neprepoznate bolesti, npr., zloćudne. Prikladnom perioperativnom pripremom može se izbjeći izlaganje bolesnika potencijalno štetnim učincima anemije ili rizicima od transfuzijskog liječenja. Potreba za transfuzijskim liječenjem iznosi oko 40% kod nekardiokirurških operacija.<sup>66</sup> Nedostatak željeza najčešći je uzrok anemije u populaciji bolesnika koji idu na kirurški zahvat.<sup>67,68</sup> Preoperativna anemija povišava rizik od transfuzije i povećava broj nepotrebnih transfuzija perioperativno.<sup>69</sup> Preoperativna anemija, čak i u blagom obliku, neovisno je povezana s povišenim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom u 30 dana nakon zahvata.<sup>70,71</sup> Svi bolesnici koji idu na elektivni kirurški zahvat trebaju biti što prije podvrgnuti probiru za anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza da bi se popravile razina hemoglobina i zalihe željeza. U svih bolesnika kod kojih je planiran veći kirurški zahvat potrebno je razriješiti uzrok anemije te ju, po mogućnosti, korigirati prije zahvata, jer anemija povišava rizik od morbiditeta i mortaliteta tijekom zahvata. Visokodozni pripravci željeza pokazuju se vrlo učinkovitim pri korekciji preoperativne anemije.<sup>66,70</sup>

#### Zaključak

Anemija uzrokovana manjkom željeza najčešća je vrsta anemije, važan medicinski problem, izazov koji iziskuje rad specijalista više medicinskih struka. Ne-

dostatak željeza s anemijom ili bez nje pogađa djecu, adolescente, sportaše, žene reproduktivne dobi, trudnice, ali i starije bolesnike u kojih može biti odraz teže bolesti. Gastrointestinalne bolesti najčešći su uzrok sideropenične anemije kod muškaraca i žena u menopauzi. Funkcionalni manjak željeza javlja se uz upalne i kronične bolesti i može dodatno pogoršavati simptome tih bolesnika. Potrebno je pravodobno dijagnosticirati uzrok koji je doveo do anemije te liječiti i uzrok i anemiju. Liječenje anemije temelji se na primjeni peroralnih pripravaka željeza uz dobru suradljivost bolesnika i/ili parenteralnih pripravaka, a pritom valja uzeti u obzir uzrok i težinu anemije, potrebnu brzinu njezine korekcije te prijašnje liječenje. Novi parenteralni pripravci željeza pokazali su dobru učinkovitost i kod bolesnika s apsolutnim manjkom željeza, ali i u onih s funkcionalnim manjkom, snižavajući pritom trošak liječenja drugim preparatima i transfuzijama eritrocita.

## ZAHVALA

Zahvala svim liječnicima koji su sudjelovali u radnoj skupini Hrvatskog društva za hematologiju i KROHEM-a za izradu smjernica i pri raspravi:

Ivo Radman, Marijo Vodanović, Igor Aurer (KBC Zagreb), Slobodanka Ostojić Kolonić, Inga Mandac-Rogulj, Delfa Krišto-Radić (KB Merkur), Željko Prka, Vlatko Pejša, Rajko Kušec (KB Dubrava), Dubravka Županić-Krmek (KB Sveti Duh), Petar Gačina, Dubravka Čaržavec (KBC Sestre milosrdnice), Duška Petranović, Toni Valković, Jelena Roganović (KBC Rijeka), Jasminka Sinčić Petričević (KBC Osijek), Sanja Madunić (KBC Split), Renata Gutt-Nuk (OB Virovitica), Hrvoje Holik (OB Slavonski Brod), Elizabeta Čorović Arneri (OB Dubrovnik), Luka Kužat (ŽB Čakovec), Verica Lazić-Prodan (OB Pula).

## Sažetak preporuka

Svaki stupanj anemije uzrokovane manjkom željeza nalaže dijagnostički pristup pri traženju njezina uzroka (IIA).

Uzrok anemije zbog manjka željeza valja dijagnosticirati kod muškaraca s Hb < 120 g/L i žena u menopauzi < 100 g/L, dok vrijednosti ispod navedenih upućuju na teže bolesti (IA).

Feritin je najpouzdaniji test za procjenu rezerva željeza odnosno apsolutnog manjka željeza pri sideropeničnoj anemiji u odsutnosti kronične bolesti, gdje je feritin uredan ili povišen (IA).

Najčešće vrijednosti feritina pri apsolutnom manjku željeza kod djece i žena reproduktivne dobi jesu ispod 15 mg/L, međutim, feritin ispod 30 µg/L kod odraslih i muškaraca upućuje na sideropeniju. (IA).

Eritrocitni parametri (MCV, MCH, RDW) pouzdani su pokazatelji nedostatka željeza u odsutnosti kro-

nične bolesti, hemoglobinopatije, manjka vitamina B12 ili folne kiseline (IA).

Pri normocitnoj anemiji potrebno je isključiti druge uzroke poput manjka vitamina B12, folne kiseline, odrediti antieritrocitna protutijela, bilirubin, LD (laktat dehidrogenazu), Rtc (retikulocite), elektroforezu proteina seruma (IB).

Od drugih laboratorijskih testova svakako treba učiniti serološke pretrage na celijakiju i ako je nalaz pozitivan, biopsiju tankog crijeva odnosno dvanaesnika (IIA).

Ako je feritin vrijednosti 100 – 299 µg/L pridružen kroničnoj bolesti uz zasićenost transferina ispod 20%, ili ako je feritin ispod 100 µg/L, najvjerojatnije se radi o funkcionalnom manjku željeza (IIA).

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti i feritinom < 100 µg/L i oni s vrijednosti feritina < 200 µg/L na kroničnoj hemodijalizi dobro odgovaraju na primjenu intravenskog željeza (IA).

Feritin nije parametar koji bi upućivao na odgovor koštane srži nakon primjene stimulatora eritropoeze (npr. eritropoetina) i pri anemiji povezanoj s rakom (IA).

Kod muškaraca i žena u menopauzi s dokazanim SA-om potrebno je učiniti endoskopsku obradu gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog trakta radi isključivanja maligne bolesti (IA).

Prisutnost erozivnog ezofagitisa, gastritisa i ulkusa koji aktivno ne krvari ne bi smjela odgoditi izvođenje kolonoskopije (IIA).

Cilj liječenja anemije uzrokovane nedostatkom željeza jest normalizacija krvne slike, serumskog željeza, transferina, ali najvažnije je popuniti rezerve željeza/feritina (IIA).

U bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem primjena parenteralnog željeza dovodi do poboljšanja njihova funkcionalnog statusa (klasa NYHA), povećanja snage i fizičke izdržljivosti uz manji broj hospitalizacija (IIA).

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na hemodijalizi ili bez nje noviji pripravci parenteralnog željeza pokazali su bolju učinkovitost od prijašnjih pripravaka, manju potrošnju drugih pripravaka poput eritropoetina i transfuzija te smanjen broj hospitalizacija (IA).

Minimalni test probira pri sideropeničnoj anemiji kod djece jesu hemoglobin (Hb) te eritrocitni parametri, a feritin je dijagnostički test izbora u djece (IA).

Test peroralnim željezom prvi je dijagnostičko-terapijski test za mikrocitnu anemiju u djece. Porast hemoglobina > 10 g/L nakon 4 tjedna potvrđuje SA (IB).

Dodatna je evaluacija (Rtc, razmaz periferne krvi, Fe, UIBC, TIBC, stolica na okultno krvarenje) potrebna prije uvođenja supstitucijske terapije ako je dijete dobi > 24 mjeseca ili u teškoj anemiji (Hb < 70 g/L) (IB).



## LITERATURA

- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444–54.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M i sur. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615–24.
- Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015;372(19):1832–43.
- Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013;121(14):2607–17.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two or tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142(1):24–38.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H i sur. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(11):827–34.
- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument; 2001. Dostupno na: <http://www.agreecollaboration.org/>. Datum pristupa: 22. 1. 2018.
- de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M (ur.); World Health Organisation. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. WHO; 2008.
- Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107(1):16–30.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60(10):1309–16.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H i sur.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436–48.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116(23):4754–61.
- Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ i sur. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011;117(25):e218–25.
- Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood* 2013;122(6):885–92.
- Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127(23):2809–13.
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 (Suppl 1):S4–8.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 1.2016. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
- Jolobe OM. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2000;22(2):79–80.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP i sur.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(3):211–22.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161(5):639–48.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011–23.
- Arndt U, Kaltwasser JP, Gottschalk R, Hoelzer D, Möller B. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol* 2005;84(3):159–66.
- Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol* 2006;28(5):303–8.
- James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(11):1197–203.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:8–13.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014;371(14):1324–31.
- Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(1):47–54.
- McLoughlin MT, Tham TC. Long-term follow-up of patients with iron deficiency anaemia after a negative gastrointestinal evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(8):872–6.
- Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57(1):125–36.
- Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D i sur. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90(5):585–95.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123(3):326–33.
- van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica* 2014;99(9):e171–3.
- Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D i sur.; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075–84.
- Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis* 2010;4(4):427–30.
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338–47.
- Onken JE, Bregman DB, Harrington RA i sur. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014;54(2):306–15.
- De Falco L, Sanchez M, Silvestri L i sur. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 2013;98(6):845–53.
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M i sur.; FERGI Study Group. Ferric carboxymaltose pre-

- vents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):269–77.
39. Reinisch W, Chowers Y, Danese S *i sur.* The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease – an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(9):1109–18.
  40. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S *i sur.* Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99(11):1671–6.
  41. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V *i sur.*; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36(11):657–68.
  42. Vodanović M, Radman I, Zupančić Šalek S. Nove indikacije primjene parenteralnog željeza, peroralno ili intravenski? *Bilten Krohema* 2016;8(2):49–52.
  43. Ponikowski P, Filippatos G, Collet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T *i sur.*; FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17(3):329–39.
  44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS *i sur.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–200.
  45. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA *i sur.* Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):833–42.
  46. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J *i sur.* A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer<sup>®</sup>) compared with iron sucrose (Venofer<sup>®</sup>) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1577–89.
  47. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017;92(3):286–91.
  48. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012;156(5):588–600.
  49. Besarab A, Hemmerich S. Iron-Deficiency Anemia. U: Provenzano R, Lerma EV, Szczech L (ur.). *Management of Anemia*. New York, NY: Springer; 2018., str. 11–29.
  50. Medina Garrido C, León J, Romani Vidal A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. *J Obstetr Gynaecol* 2018;38(1):55–9.
  51. Grzeskowiak LE, Qassim A, Jeffries B, Grivell RM. Approaches for optimising intravenous iron dosing in pregnancy: a retrospective cohort study. *Intern Med J* 2017;47(7):747–53.
  52. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;40:55–67.
  53. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* 2017;101(2):319–32.
  54. Hempel EV, Bollard ER. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* 2016;100(5):1065–75.
  55. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017;129(8):940–9.
  56. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159(11):770–9.
  57. Stewart Coats AJ. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):134–5.
  58. Van Aelst LNL, Mazure D, Cohen-Solal A. Towards Holistic Heart Failure Management-How to Tackle the Iron Deficiency Epidemic? *Curr Heart Fail Rep* 2017;14(4):223–34.
  59. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F *i sur.* Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):125–33.
  60. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
  61. Powers JM, Mahoney DH. Iron deficiency in infants and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. Hoppin AG (ur.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-l>. Pristupljeno: 2. 2. 2018.
  62. van Rheenen P. Less iron deficiency anaemia after delayed cord-clamping. *Paediatr Int Child Health* 2013;33:57–8.
  63. Roganović J, Starinac K. Iron Deficiency Anemia in Children. U: Khan J (ur.). *Current Topics in Anemia*. InTech; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.69774. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-anemia/iron-deficiency-anemia-in-children>. Pristupljeno: 2. 2. 2018.
  64. Mantadakakis E, Roganovic J. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in children and adolescents with iron deficiency anemia. *J Pediatr* 2017;184:241.
  65. Roganovic J, Brgodac E, Dordevic A. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *Paediatr Today* 2015; 11(1):24–9.
  66. Kotzé A, Harris A, Baker C *i sur.* British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol* 2015; 171(3):322–31.
  67. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P *i sur.* Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106(1):13–22.
  68. Waters JH, Johnson P, Yazer MH. Prevalence of iron deficiency in a total joint surgery population. *Hematology* 2018;23(8):537–41.
  69. Hofmann A, Farmer S, Towler SC. Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(1):66–73.
  70. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG, Carroll LJ. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: study protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:29.
  71. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017;72(7):826–34.