

# Sideropenična anemija

---

**Guštek, Stella**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:688286>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Stella Guštek**

**SIDEROPENIČNA ANEMIJA**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom izv. prof. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika u trajnom zvanju, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **Popis skraćenica i akronima korištenih u radu**

**ACOG** – Američko društvo opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

**ASH** – Američko hematološko društvo (engl. *American Society of Hematology*)

**BPD/DS** – biliopankreatična diverzija s duodenalnim prekidačem (engl. *biliopancreatic diversion with duodenal switch*)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

**ESC** – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

**Fe** – željezo (lat. *ferrum*)

**GBD** – Globalno opterećenje bolešću (engl. *Global Burden of Disease*)

**Hb** – hemoglobin

**H2 receptori** – histaminski receptori H2

**HLZ** – Hrvatski liječnički zbor

**HMWID** – željezov dekstran visoke molekularne težine (engl. *high-molecular-weight iron dextran*)

**HZZO** – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

**IRIDA** – sideropenična anemija refraktorna na željezo (engl. *iron-refractory iron deficiency anemia*)

**IRE** – elementi koji odgovaraju na željezo (engl. *iron-responsive elements*)

**IRP** – protein koji regulira željezo (engl. *iron regulatory protein*)

**LAGB** – laparoskopska podesiva želučana traka (engl. *laparoscopic adjustable gastric banding*)

**LMWID** – željezov dekstran niske molekularne težine (engl. *low-molecular-weight iron dextran*)

**MCH** – srednji korpuskularni hemoglobin (engl. *mean corpuscular hemoglobin*)

**MCHC** – srednja korpuskularna koncentracija hemoglobina (engl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

**MCV** – prosječni korpuskularni volumen (engl. *mean corpuscular volume*)

**RDW** – širina distribucije eritrocita (engl. *red cell distribution width*)

**RYBG** – Roux-en-Y želučana premosnica (engl. *Roux-en-Y Gastric Bypass*)

**sTfR** – topljivi transferinski receptor (engl. *soluble Transferrin Receptor*)

**TIBC** – ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total iron-binding capacity*)

**UIBC** – nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron-binding capacity*)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. ŽELJEZO I LJUDSKI ORGANIZAM</b> .....	2
<b>2. 1. Uloga željeza u ljudskom organizmu</b> .....	2
<b>2. 2. Apsorpcija</b> .....	2
<b>2. 3. Prijenos i iskorištavanje</b> .....	3
<b>2. 4. Skladištenje</b> .....	3
<b>2. 5. Recikliranje</b> .....	4
<b>2. 6. Homeostaza željeza</b> .....	4
<b>2. 7. Manjak željeza</b> .....	5
<b>2. 8. Stadiji manjka željeza</b> .....	5
<b>3. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	6
<b>4. ETIOLOGIJA</b> .....	7
<b>4. 1. Povećane potrebe organizma za željezom</b> .....	7
<b>4. 2. Premalen unos željeza prehranom</b> .....	7
<b>4. 3. Smanjena apsorpcija željeza u probavnom sustavu</b> .....	7
<b>4. 4. Kronični gubitak krvi</b> .....	8
<b>4. 5. Ostali uzroci</b> .....	9
<b>5. ANAMNEZA I KLINIČKA PREZENTACIJA</b> .....	10
<b>5. 1. Anamneza</b> .....	10
<b>5. 2. Klinička prezentacija</b> .....	10
<b>6. DIJAGNOSTIKA</b> .....	12
<b>6. 1. Razmaz periferne krvi</b> .....	12
<b>6. 2. Laboratorijski nalazi</b> .....	12
<b>6. 3. Razlikovanje od drugih mikrocitnih anemija</b> .....	14

<b>7. LIJEČENJE</b> .....	16
<b>7. 1. Peroralni pripravci željeza</b> .....	17
<b>7. 2. Parenteralni pripravci željeza</b> .....	17
<b>7. 3. Transfuzija koncentrata eritrocita</b> .....	20
<b>7. 4. Liječenje uzroka sideropenične anemije</b> .....	20
<b>8. POSEBNE SKUPINE BOLESNIKA SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM</b> .....	21
<b>8. 1. Trudnice</b> .....	21
<b>8. 2. Pedijatrijski bolesnici</b> .....	21
<b>8. 3. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću</b> .....	22
<b>8. 4. Bolesnici sa srčanim zatajenjem</b> .....	23
<b>9. ZAKLJUČAK</b> .....	24
<b>10. ZAHVALE</b> .....	25
<b>11. LITERATURA</b> .....	26
<b>12. ŽIVOTOPIS</b> .....	31

## **SAŽETAK**

**Stella Guštek**

### **Sideropenična anemija**

Sideropenična anemija ili anemija uzrokovana manjkom željeza najčešća je vrsta anemije na svijetu te predstavlja važan javnozdravstveni problem. Morfološki je ta vrsta anemije najčešće mikrocitna i hipokromna. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji anemija je određena kao vrijednost koncentracije hemoglobina (Hb) u krvi < 130 g/L za muškarce, < 120 g/L za žene i < 110 g/L za trudnice. Sideropeničnu anemiju razvijaju djeca, adolescenti, žene u reproduktivnoj dobi, trudnice, ali i stariji ljudi kod kojih ova anemija može biti manifestacija teške bolesti. Najčešći uzroci sideropenične anemije uključuju povećane potrebe organizma za željezom, premalen unos željeza prehranom, smanjenu apsorpciju u probavnom sustavu, kronični gubitak krvi te razne ostale uzroke. Simptomi zbog kojih se bolesnici javljaju liječniku su raznovrsni, poput umora, otežanog podnošenja fizičkih napora, nedostatka zraka, snižene koncentracije, ispadanja kose, lomljivosti noktiju te nepodnošenja hladnoće. Osim na anamnezi i kliničkom statusu, dijagnostika sideropenične anemije temelji se na laboratorijskim nalazima, od kojih su za potvrdu u pravilu dovoljni Hb, MCV, serumsko željezo, serumski feritin, zasićenje transferina i TIBC. Liječenje sideropenične anemije temelji se na nadoknadi željeza, ali i na traženju i otklanjanju uzroka koji je doveo do sideropenije, odnosno anemije. Željezo se može nadoknađivati peroralnim i parenteralnim pripravcima. Vrlo rijetko u liječenju sideropenične anemije potrebna je i transfuzija koncentrata eritrocita. U liječenju sideropenične anemije osim liječnika obiteljske medicine sudjeluju i liječnici drugih specijalnosti, ovisno o tome u kojem nas smjeru bolesnikovi simptomi navode.

**Ključne riječi:** Anemija, Feritin, Željezo, Manjak željeza, Transferin



## **SUMMARY**

**Stella Guštek**

### **Iron deficiency anemia**

Iron deficiency anemia is the most common type of anemia in the world and represents an important public health problem. Morphologically, this type of anemia is usually microcytic and hypochromic. According to the World Health Organization, anemia is defined as a value of hemoglobin (Hb) concentration in the blood < 130 g/L for men, < 120 g/L for women and < 110 g/L for pregnant women. Iron deficiency anemia develops in children, adolescents, women of reproductive age, pregnant women, but also in older people, in whom this anemia can be a manifestation of a serious disease. The most common causes of iron deficiency anemia include increased body needs for iron, low dietary iron intake, reduced absorption in the digestive system, chronic blood loss and various other causes. The symptoms for which patients come to the doctor are diverse, such as fatigue, difficulty with physical exertion, shortness of breath, reduced concentration, hair loss, brittle nails and intolerance to cold. In addition to history and clinical status, the diagnosis of iron deficiency anemia is based on laboratory findings, of which Hb, MCV, serum iron, serum ferritin, transferrin saturation and TIBC are usually sufficient for confirmation. The treatment of iron deficiency anemia is based on iron replacement, but also on the search and elimination of the cause that led to iron deficiency or iron deficiency anemia. Iron can be supplemented with oral and parenteral preparations. Very rarely, in the treatment of iron deficiency anemia, a transfusion of erythrocyte concentrates is also required. In addition to family medicine doctors, doctors from other specialties also participate in the treatment of iron deficiency anemia, depending on the direction in which the patient's symptoms lead us.

**Keywords:** Anemia, Ferritin, Iron, Iron-Deficiency, Transferrin

## **1. UVOD**

Sideropenična anemija najčešća je anemija na svijetu. S obzirom na to sideropenična anemija nastaje zbog manjka željeza, koji je važan esencijalni element za život, na samome početku ovog rada ukratko će biti objašnjena fiziologija željeza u ljudskom organizmu. Nakon toga prikazat će se epidemiologija, etiologija, anamneza i klinička prezentacija, dijagnostika i mogućnosti liječenja sideropenične anemije. Na kraju će se navesti i neke posebne skupine bolesnika sa sideropeničom anemijom te njihovo liječenje.

## **2. ŽELJEZO I LJUDSKI ORGANIZAM**

Sideropenična anemija nastaje zbog manjka željeza u organizmu. Na samom početku ovog rada ukratko će biti opisana uloga željeza u ljudskom organizmu, njegova fiziologija te regulacija homeostaze.

### **2. 1. Uloga željeza u ljudskom organizmu**

Željezo je jedan od esencijalnih elemenata za život na Zemlji, pa tako i za čovjeka. Sudjeluje u brojnim procesima u ljudskom organizmu, kao što su prijenos kisika i elektrona, sinteza DNA, imunost te regulacija genske ekspresije. U tijelu odrasle osobe nalazi se 3-5 grama željeza, od čega se gotovo 70 % količine nalazi u hemoglobinu unutar eritrocita. Hemoglobin (Hb) je protein čija je funkcija prijenos kisika i ugljikovog dioksida u organizmu, a osim toga, sudjeluje u održavanju acidobazne ravnoteže. Ostatak željeza nalazi se u drugim proteinima u ljudskom organizmu, kao što su feritin, mioglobin i transferin. Zalihe željeza nalaze se i unutar stanica (1, 2).

### **2. 2. Apsorpcija**

Željezo koje se u organizam unosi hranom postoji u dvama oblicima, a to su hemska i nehemska željezo. Hemska željezo pretežito se nalazi u namirnicama životinjskog podrijetla, kao što su goveđe, janjeće te svinjsko meso. Nehemska željezo uglavnom se nalazi u namirnicama biljnoga podrijetla. Ove se dvije vrste željeza razlikuju u apsorpciji. Hemska se željezo apsorbira puno bolje od nehenskog (3). Tipičnom zapadnjačkom prehranom čovjek u organizam unese oko 7 mg željeza na 1000 kcal, od čega se apsorbira tek oko 1-2 mg željeza (4). Isto se toliko željeza dnevno fiziološki gubi ljuštenjem epitela. Apsorpcija željeza najvećim se dijelom odvija u enterocitima duodenuma i proksimalnog jejunuma. Poznato je da vitamin C povećava apsorpciju željeza u ljudskom organizmu (5). Za razliku od toga, kalcij, polifenoli i fitinska kiselina smanjuju apsorpciju željeza (6).

### **2. 3. Prijenos i iskorištavanje**

Željezo je neophodno za stanični metabolizam, aerobno disanje rast te ostale biokemijske procese. Ipak, željezo može imati i štetan učinak na organizam. Naime, u reakciji divalentnog kationa željeza,  $Fe^{2+}$ , i vodikovog peroksida dolazi do stvaranja slobodnih radikala kisika. Oni mogu uzrokovati peroksidaciju lipida i oštećenje stanica. Tijekom evolucije razvila se dobro usklađena regulacija kojom je omogućen prijenos željeza kako bi se zadovoljile potrebe za njim, a istovremeno i zaštitio ljudski organizam od potencijalnih štetnih učinaka. U taj su proces uključeni transferin i transferinski receptor. Transferin je protein u krvnoj plazmi koji izlučuju različite stanice, od kojih su najvažniji hepatociti. Njegova je glavna uloga u organizmu reverzibilno vezanje i prijenos željeza od mjesta gdje se ono apsorbiralo u tankom crijevu sve do jetre kako bi se pohranilo, a isto tako i dopremanje željeza stanicama, u najvećoj mjeri eritroidnim prekursorima. Transferin sadrži dva vezna mjesta za željezo u ionskom obliku  $Fe^{3+}$ , dok za željezo u ionskom obliku  $Fe^{2+}$  nema afinitet. Većina željeza koje se nalazi u krvi vezano je za transferin. Ulazak transferina u stanice odvija se endocitozom posredovanom receptorima. Ti se receptori nalaze u obloženim jamicama na staničnim membranama. Nakon što se transferin veže za receptore, obložene jamice odvajaju se od stanične membrane te dolazi do stvaranja endosoma i otpuštanja željeza u stanicu. Nakon toga kompleks transferina i transferinskog receptora vraća se na staničnu membranu, a transferin se odvaja od tog kompleksa kada pH postane neutralan (5, 7).

### **2. 4. Skladištenje**

Željezo se u organizmu skladišti u obliku feritina i hemosiderina. Feritin je protein koji može sadržavati 4500-5000 atoma željeza. Stvaraju ga hepatociti. Najveće se zalihe željeza u obliku feritina nalaze u jetri, slezeni i mišićima. Mala količina feritina koji prenosi željezo nalazi se i u serumu. Ta je činjenica od iznimne važnosti u kliničkoj praksi jer se mjerenjem serumskog feritina mogu procijeniti zalihe željeza u organizmu (8). Serumski vrijednost feritina od 1 ng/mL ukazuje na 8-10 mg skladištenog željeza (9). Smatra se da je serumski feritin najmoćniji test za dijagnosticiranje manjka željeza (10). Hemosiderin također služi kao mjesto skladištenja željeza onda kada se popune kapaciteti feritina za pohranu željeza.

## 2. 5. Recikliranje

Raspoloživost željeza unesenog prehranom je ograničena, pa oko 90 % željeza potrebnog za eritropoezu dolazi iz raspadnutih eritrocita. Životni vijek eritrocita traje oko 120 dana, nakon čega se razgrađuju unutar makrofaga slezene i jetre složenim mehanizmima. Slezena je građena od crvene i bijele pulpe. Dok je bijela pulpa zadužena za imunost, crvena je pulpa mjesto razgradnje starih eritrocita. Prolaskom starih eritrocita kroz posebne prostore unutar crvene pulpe, oni koji zbog svoje starosti i promjena elastičnosti ne mogu normalno proći kroz njih, krenu se raspadati. To naposljetku dovodi do oslobađanja željeza koje je bilo ugrađeno u hemoglobin eritrocita, odnosno recikliranja željeza koje će se ponovno koristiti za procese u organizmu. Recikliranje željeza odvija se i u makrofagima jetre koji se nazivaju Kupfferove stanice, međutim mehanizam tog procesa još nije detaljno opisan (11).

## 2. 6. Homeostaza željeza

Regulacija homeostaze željeza odvija se na sustavnoj i staničnoj razini.

Na sustavnoj razini regulacije ključnu ulogu imaju hepcidin i ferroportin. Hepcidin je protein koji stvaraju hepatociti. Ima važnu ulogu u regulaciji ulaska željeza u cirkulaciju. Ferroportin je receptor za hepcidin, a isto tako i transporter željeza. Nalazi se na bazolateralnoj površini enterocita u duodenumu, u retikuloendotelnim makrofagima slezene, hepatocitima te na placentarnom sinciciotrofoblastu (12). Ferroportin transportira željezo iz enterocita duodenuma u cirkulaciju. Osim toga u cirkulaciju oslobađa željezo koje je pohranjeno u makrofagima jetre i hepatocitima (13). Vezanjem hepcidina na ferroportin dolazi do prekida ulaska željeza u cirkulaciju. To se događa zbog sljedećih poznatih mehanizama: okluzije ferroportina hepcidinom te hepcidinom inducirane endocitoze i degradacije ferroportina. Ekspresija hepcidina inhibirana je kad su prisutni manjak željeza, potreba za eritropoezom, anemija i hipoksija. Razine hepcidina povišene su u upalnim stanjima, zbog čega posljedično dolazi do toga da se željezo ne može osloboditi u cirkulaciju (14).

Na staničnoj razini u regulaciji homeostaze željeza sudjeluju IRP 1 i 2 proteini koji odgovaraju na željezo (engl. iron regulatory protein) i IRE (engl. iron-responsive elements) (5).

## **2. 7. Manjak željeza**

Manjak željeza može biti apsolutni i funkcionalni. Kod apsolutnog manjka željeza zalihe su željeza u feritinu smanjene, serumsko je željezo sniženo te je saturacija transferina željezom smanjena. Kod funkcionalnog manjka željeza zalihe željeza su normalne, ali se zbog kronične ili upalne bolesti to željezo ne može adekvatno iskoristiti (15).

## **2. 8. Stadiji manjka željeza**

Manjak željeza može se podijeliti u tri stadija. U prvom stadiju zalihe željeza smanjene su, što se očituje sniženim vrijednostima serumskog feritina, dok su serumsko željezo, hemoglobin i MCV normalni. U drugom stadiju, serumsko željezo, zasićenje transferina i serumski feritin su sniženi, a hemoglobin i MCV i dalje su u granicama normale. U ovome stadiju povišeni su TIBC i topljivi transferinski receptor. U ovome stadiju dolazi do stvaranja hipokromnih eritrocita, što se očituje sniženim MCH-om. U konačnom, trećem stadiju manjka željeza dolazi do sideropenične anemije, koja je karakterizirana sniženom koncentracijom hemoglobina, MCV-a, MCH-a, serumskog željeza, serumskog feritina, zasićenja transferina te povišenim vrijednostima sTfR-a, TIBC-a i cink protoporfirina (16).

### 3. EPIDEMIOLOGIJA

Sideropenična anemija ili anemija uzrokovana manjkom željeza najčešća je nutritivna deficijencija na svijetu (17). U sklopu studije Globalno opterećenje bolešću 2021 (engl. *Global Burden of Disease*, GBD) koja je objavljena 2023. godine u *The Lancet Haematology*, navodi se da je u 2021. godini 1,92 milijarda ljudi (24,3%) na svijetu imalo anemiju, odnosno gotovo četvrtina svjetske populacije. Najveća prevalencija anemije zabilježena je na području zapadne subsaharske Afrike, južne Azije te centralne subsaharske Afrike. Nasuprot tome, najniža prevalencija opažena je u Australaziji, zapadnoj Europi te u zemljama Sjeverne Amerike s visokim dohotkom. Vodeći uzrok anemije neovisno o spolu i dobi bio je manjak željeza, zaslužan za 66,2 % svih slučajeva. 2021. godine sideropeničnu anemiju imalo je 825 milijuna žena i 444 milijuna muškaraca na svijetu (18). Osobit rizik za sideropeničnu anemiju imaju žene u reproduktivnoj dobi, trudnice, nedonošćad te djeca predškolske dobi (19). U razvijenim zemljama vodeći je uzrok sideropenične anemije kronični gubitak krvi, obično iz probavnog trakta ili maternice. Za razliku od toga, u zemljama u razvoju najčešći je uzrok sideropenične anemije manjak željeza povezan s prehranom (20). Uzevši u obzir sve navedeno, sideropenična anemija na globalnoj razini predstavlja važan zdravstveni problem (15).

## **4. ETIOLOGIJA**

Najvažniji uzroci koji dovode do sideropenične anemije su povećane potrebe organizma za željezom, premalen unos željeza prehranom, smanjena apsorpcija željeza u probavnom sustavu te kronični gubitak krvi. Osim toga, postoje razna ostala stanja koja mogu biti udružena sa sideropeničnom anemijom (21).

### **4. 1. Povećane potrebe organizma za željezom**

Trudnice, mala djeca, djeca predškolske dobi i tinejdžeri imaju povećane potrebe za željezom. U trudnoći su povećane potrebe za željezom zbog povećanja volumena plazme, stvaranja veće količine eritrocita, rasta fetusa i placente te kako bi se kompenzirao gubitak krvi do kojeg dolazi tijekom porođaja. Fiziološke potrebe za željezom u trudnoći u trudnica koje imaju 55 kg iznose oko 1000-1200 mg. Od te količine oko 350 mg željeza potrebno je za rast fetusa i placente, oko 500 mg za ekspanziju mase majčinih eritrocita te oko 250 mg za gubitak krvi tijekom porođaja (22). Mala djeca i tinejdžeri imaju povećane potrebe za željezom zbog ubrzanog rasta.

### **4. 2. Premalen unos željeza prehranom**

Osobe s malnutricijom unose premalo željeza prehranom u organizam. Vegetarijanci zbog načina prehrane imaju veći rizik za razvoj sideropenične anemije u odnosu na nevegetarijance (23). Naime, kao što je već spomenuto, nehemsko željezo koje se pretežito nalazi u namirnicama biljnog podrijetla, u probavnom sustavu apsorbira se lošije nego hemsko željezo iz namirnica animalnog podrijetla.

### **4. 3. Smanjena apsorpcija željeza u probavnom sustavu**

Sideropeničnu anemiju uslijed smanjene apsorpcije željeza u probavnom sustavu mogu razviti bolesnici nakon barijatrijske kirurgije, kao što su tzv. *sleeve* gastrektomija, Roux-en-Y želučana premosnica (engl. *Roux-en-Y Gastric Bypass, RYBG*), laparaskopska podesiva želučana traka (engl. *laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB*) i biliopankreatična diverzija s duodenalnim prekidačem (engl. *biliopancreatic diversion with duodenal switch; BPD/DS*). Prevalencija sideropenične



anemije u takvih bolesnika iznosi 52-54 %. Zbog navedenog, u bolesnika koji će biti podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji potrebno je prijeoperativno i poslijeoperativno pratiti status željeza (24). Smanjena apsorpcija željeza u probavnom sustavu i posljedična sideropenična anemija može se javiti u bolesnika s celijakijom. Sideropenična anemija najčešća je ekstraintestinalna manifestacija celijakije i njena prevalencija iznosi 12-82 %. U bolesnika koji imaju sideropeničnu anemiju i ne odgovaraju na terapiju željezom, trebalo bi razmisliti o celijakiji te ih testirati na tkivnu transglutaminazu (25). Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* također može dovesti do sideropenične anemije. Naime, *H. pylori* koristi željezo za svoj rast, a isto tako dovodi do smanjene sekrecije želučane kiseline koja je neophodna za apsorpciju željeza u probavnom sustavu, što u konačnici može dovesti do sideropenične anemije (26). Ostali uzroci koji mogu dovesti do smanjene apsorpcije željeza uključuju lijekove poput inhibitora protonske pumpe i blokatora H<sub>2</sub> receptora. Dugotrajna primjena ovih lijekova dovodi do povišenja želučanog pH, odnosno smanjene sekrecije želučane kiseline. Kao posljedica javlja se smanjena probava proteina te smanjena apsorpcija vitamina i minerala, uključujući i željezo (27). Autoimuni atrofički gastritis je kronična upalna bolest kod koje dolazi do smanjenog broja parijetalnih stanica želuca i posljedične smanjene ili odsutne proizvodnje želučane kiseline, što dovodi do smanjene apsorpcije željeza u probavnom sustavu (28). Rjeđi je uzrok sideropenične anemije nasljedna autosomno recesivna bolest koja se naziva IRIDA, sideropenična anemija refraktorna na željezo (engl. *iron-refractory iron deficiency anemia*) (29).

#### **4. 4. Kronični gubitak krvi**

Obilno menstrualno krvarenje kojim se gubi željezo najčešći je uzrok sideropenične anemije u žena reproduktivne dobi. Za razliku od toga, u žena u postmenopauzi te u starijih muškaraca kronični gubitak krvi najčešće potječe iz gastrointestinalnog sustava (30). Javlja se u stanjima kao što su kolorektalni karcinom, divertikuli, angiodisplazije te u kroničnoj bolesti jetre/cirozi. Prevalencija sideropenične anemije u bolesnika koji imaju kolorektalni karcinom iznosi 50-60 %. Desnostrani kolorektalni karcinom i veći promjer tumora rizični su faktori za razvoj sideropenične anemije. Bolesnici s kroničnom bolešću jetre mogu smanjeno sintetizirati čimbenike zgrušavanja krvi te razviti trombocitopeniju, uslijed čega će kao posljedica nastati

poremećaji zgrušavanja krvi i gubitak iste. Nadalje, ciroza jetre može dovesti do kroničnog krvarenja iz probavnog sustava jer uslijed portalne hipertenzije dolazi do razvoja varikoziteta jednjaka i želuca putem kojih se može sporo i kronično gubiti krv (28). Neki lijekovi također mogu dovesti do kroničnog gubitka krvi. Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) mogu uzrokovati erozije sluznice gornjeg, srednjeg i donjeg dijela probavnog sustava, s posljedičnim kroničnim krvarenjem koje može dovesti do sideropenične anemije (31). Antikoagulantni i antitrombotski lijekovi, salicilati i kortikosteroidi također mogu uzrokovati kronični gubitak krvi. Intravaskularna hemoliza, nasljedni poremećaji hemostaze (nasljedna hemoragijska teleangiektazija i von Willebrandova bolest) i prečesto doniranje krvi također se ubrajaju u ovu kategoriju (21). Na tropskim područjima Južne Amerike, Azije i Afrike više je od 500 milijuna ljudi inficirano nematodama kao što su *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* i *Ancylostoma ceylanicum* koje se pričvršćuju za sluznicu crijeva i hrane krvlju, uzrokujući sideropeničnu anemiju (32).

#### **4. 5. Ostali uzroci**

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću sideropenična anemija česta je komplikacija. Njena se prevalencija povećava kako sama bolest napreduje. Povezana je s lošijim ishodom za takve pacijente (33). Sideropenična anemija najčešća je ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva, tj. Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, i javlja se u 25 % tih bolesnika (34). Od ostalih stanja koja mogu biti udružena sa sideropeničnom anemijom važno je spomenuti anemiju do koje dolazi nakon velikih operacija (35) i kronično srčano zatajenje (36).

## **5. ANAMNEZA I KLINIČKA PREZENTACIJA**

### **5. 1. Anamneza**

S obzirom na to da postoje brojni mogući uzroci sideropenične anemije, važno je dobro ispitati bolesnikovu anamnezu. Najčešći simptomi koje bolesnici navode uključuju umor, kratkoću daha, otežano podnošenje fizičkih napora, nedostatak zraka, sniženu koncentraciju, ispadanje kose, lomljivost noktiju te nepodnošenje hladnoće (37). Neki bolesnici imaju potrebu konzumirati nejestive tvari, poput leda (pagofagija) i zemlje (geofagija), što se naziva pica. Osim toga, treba ispitati bolesnike o tome kakva im je prehrana jer vegetarijanci imaju veći rizik za razvoj sideropenične anemije. Bitno je pitati bolesnike o tome imaju li oni ili netko iz njihove obitelji poremećaje hemostaze kao što su nasljedna hemoragijska teleangiektazija i von Willebrandova bolest. Potrebno je ispitati jesu li bolesnici bili podvrgnuti operacijama probavnog sustava koje bi mogle dovesti do smanjene apsorpcije željeza. Osim toga, treba ispitati imaju li upalne bolesti crijeva ili celijakiju. Bolesnike treba pitati koje lijekove uzimaju, s naglaskom na antikoagulanse i antitrombotske lijekove, nesteroidne protuupalne lijekove, salicilate, kortikosteroide, inhibitore protonske pumpe i H<sub>2</sub> inhibitore. Žene bi trebalo ispitati ginekološku anamnezu, što podrazumijeva pitanja o duljini trajanja menstrualnog krvarenja i količini izgubljene krvi te o eventualnim abnormalnim krvarenjima. Ponekad žene ne znaju dobro procijeniti koliko krvi gube, pa i to treba uzeti u obzir prilikom uzimanja anamneze. I muškarce i žene treba pitati o tome je su li primijetili krv u stolici te jesu li nenamjerno izgubili kilograme.

### **5. 2. Klinička prezentacija**

Bolesnici sa sideropeničnom anemijom klinički se mogu različito prezentirati, što ovisi o težini anemije i brzini njezinog nastanka, dobi i komorbiditetima. Ponekad bolesnici nemaju nikakve simptome i znakove sideropenične anemije, iako je ona laboratorijski potvrđena. Najčešći simptomi i znakovi u bolesnika sa sideropeničnom anemijom uključuju blijedu kožu, spojnice te ležišta noktiju, umor, dispneju i glavobolju. Česti su i alopecija, atrofični glositis (crven i gladak jezik atrofičnih papila), sindrom nemirnih nogu, suha koža i kosa, srčani sistolički šum, tahikardija, angina pectoris, vertigo te neurokognitivna disfunkcija. Rijetko se javljaju hemodinamska nestabilnost, sinkopa,

nokti konkavnog oblika (koilonihija) i Plummer-Wilsonov sindrom (sideropenična anemija, disfagija te suženja jednjaka) (17).

## 6. DIJAGNOSTIKA

### 6. 1. Razmaz periferne krvi

Kod sideropenične anemije na razmazu periferne krvi mikroskopski se u ranijim stadijima najprije može uočiti anizocitoza, odnosno eritrociti nejednakih veličina. Kod kronične sideropenične anemije na razmazu se mogu vidjeti mikrocitni, hipokromni eritrociti, a nije neuobičajena i trombocitoza. Treba spomenuti kako je mikroskopski moguće vidjeti mikrocitne eritrocite i prije nego što se vide promjene u nalazima kompletne krvne slike (4).

### 6. 2. Laboratorijski nalazi

Snižene vrijednosti hemoglobina potvrđuju anemiju. Pri sumnji na sideropeničnu anemiju moguće je odrediti brojne parametre. Oni uključuju parametre željeza (serumsko željezo, TIBC, UIBC, serumski feritin, sTfR) i parametre eritrocita (broj eritrocita i retikulocita, RDW, MCV, MCH, MCHC). Međutim, u svakodnevnoj dijagnostici za postavljanje dijagnoze sideropenične anemije dovoljno je odrediti Hb, MCV, Fe, TIBC, TSAT (omjer Fe/TIBC) i serumski feritin (37).

**Hemoglobin.** Snižene vrijednosti hemoglobina potvrđuju anemiju. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization, WHO*) anemija se kod muškaraca definira kao vrijednost hemoglobina <130 g/L, kod žena koje nisu trudne <120 g/L te kod djece mlađe od 5 godina i trudnica <110 g/L (38).

**Serumsko željezo.** Serumsko željezo podrazumijeva željezo vezano na transferin koji se nalazi u serumu. Ono u najvećoj mjeri ovisi o recikliranju željeza te u manjoj mjeri o unosu željeza prehranom u organizam. Zbog dnevnih fluktuacija, nedavnog unosa željeza prehranom te u stanjima upale, serumsko željezo nije uvijek pouzdan pokazatelj željeza u tkivu, zbog čega treba paziti prilikom interpretacije nalaza (39). Kod sideropenične anemije serumsko je željezo sniženo.

**UIBC** (engl. *unsaturated iron-binding capacity*) je nezasićeni kapacitet vezanja željeza, odnosno dio transferina na koji nije vezano željezo. U sideropeničnoj anemiji UIBC je povišen.

**TIBC** je ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total iron-binding capacity*), odnosno ukupni transferin u serumu. On je zapravo zbroj vrijednosti serumskog željeza i UIBC-a. Ako se ne odredi direktno, moguće ga je izračunati tako da se koncentracija serumskog transferina izražena u mg/dL pomnoži sa 1.389, pri čemu je mjerna jedinica TIBC-a ug/dL (39). U sideropeničnoj anemiji TIBC je povišen.

**TSAT** (zasićenje transferina, engl. *transferin saturation*) dobiva se tako da se vrijednost serumskog željeza podijeli sa TIBC-om i pomnoži sa 100 ( $\text{Fe/TIBC} \times 100$ ). Postotak zasićenja transferina manji od 20 % ukazuje na manjak željeza (39).

**Serumski feritin** je protein kojim se mogu procijeniti zalihe željeza u organizmu. Međutim, nalaz serumskog feritina treba s oprezom interpretirati jer je on često povišen u upalnim stanjima (39). Vrijednost serumskog feritina niža od  $<30 \mu\text{g/L}$  upućuje na smanjene zalihe željeza (15).

**sTfR** je topljivi transferinski receptor (engl. *soluble Transferrin Receptor*) i korisno ga je odrediti u dijagnostici mikrocitne, hipokromne anemije u stanjima kada serumski feritin nije pouzdan pokazatelj zaliha željeza, kao što su kronične upale (40). Ne određuje se rutinski i nije dostupan u većini uobičajenih laboratorija. Povišen je kod sideropenične anemije.

**MCV** (srednji korpuskularni volumen, engl. *mean corpuscular volume*) označava prosječni volumen eritrocita. Referentni interval normalnog MCV-a iznosi 80-100 fL. Vrijednost MCV-a manja od 80 fL, kao što je to slučaj kod sideropenične anemije, ukazuje na to da su eritrociti mali, zbog čega se sideropenična anemija većinom i opisuje kao mikrocitna. U početnim fazama sideropenične anemije MCV može biti unutar referentnih vrijednosti te je tada riječ o normocitnoj sideropeničnoj anemiji.

**MCH** (srednji korpuskularni hemoglobin, engl. *mean corpuscular hemoglobin*) označava prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu. Raspon normalnih vrijednosti MCH iznosi 26–34 pg. MCH je snižen u sideropeničnoj anemiji.

**MCHC** (srednja korpuskularna koncentracija hemoglobina, engl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*) označava prosječnu koncentraciju hemoglobina u određenom volumenu eritrocita. U muškaraca je raspon normalnih vrijednosti MCHC-a je 31–37 g/dL, a u žena 30–36 g/dL (41). MCHC je snižen u sideropeničnoj anemiji.

Sniženi MCH i MCHC ukazuju na to da je anemija hipokromna.

**RDW** (engl. *red cell distribution width*), širina distribucije eritrocita, mjera je koja opisuje razliku u veličini eritrocita, što se na perifernom razmazu krvi može vidjeti kao anizocitoza. Normalni referentni interval je 11-14 %. Što je RDW veći, to se eritrociti više razlikuju u veličini, dok manji RDW upućuje na eritrocite koji su sličniji veličinom. Ovaj je parametar vrlo koristan za rano otkrivanje bilo kakvog poremećaja u eritropoezi, pa između ostalog i sideropenične anemije jer u njenom ranom stadiju može biti povišen (4, 42).

**Broj retikulocita** ukazuje na sposobnost koštane srži da odgovara na anemiju stvaranjem novih krvnih stanica. Kada bolesnika ima anemiju, a koštana srž može adekvatno odgovoriti na nju, broj retikulocita je povišen. Za razliku od toga, kada koštana srž ne može stvarati nove krvne stanice kao odgovor na anemiju, broj retikulocita je snižen (43).

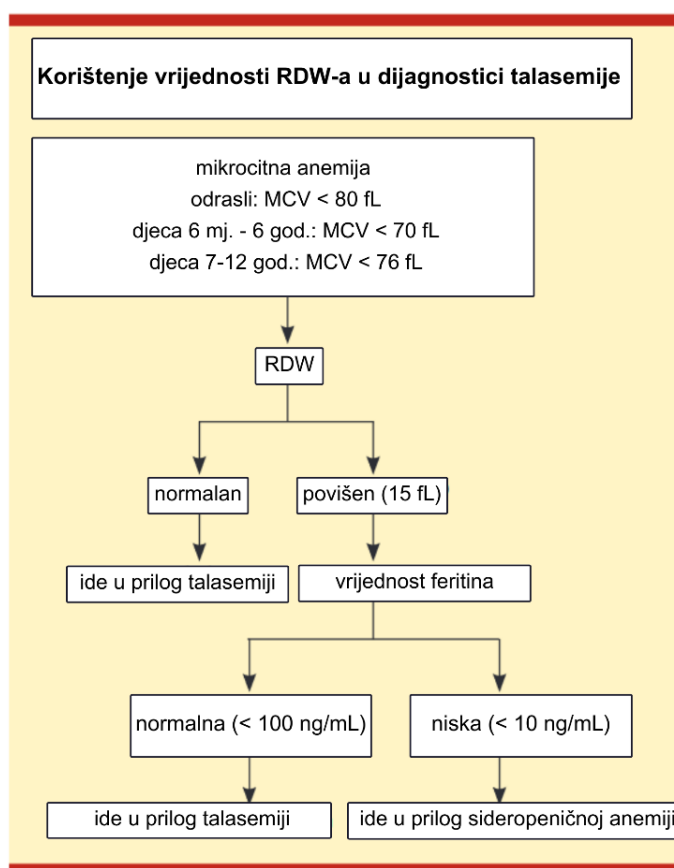
Zaključno, sideropenična anemija karakterizirana je sniženim vrijednostima hemoglobina, sniženim serumskim željezom, sniženim serumskim feritinom, sniženim zasićenjem transferina i povišenim TIBC-om (4).

### 6. 3. Razlikovanje od drugih mikrocitnih anemija

Sideropenična anemija najčešća je mikrocitna anemija. Od ostalih mikrocitnih anemija valja spomenuti anemiju kronične bolesti, talasemiju (alfa i beta), sideroblastičnu anemiju i trovanje olovom. Sideropenična anemija ne smije se zamijeniti s drugim mikrocitnim anemijama.

Anemija kronične bolesti javlja se u upalnim neinfektivnim, infektivnim i nekim zloćudnim bolestima i pokazatelj je te druge osnovne bolesti. Može biti mikrocitna, no najčešće je normocitna i normokromna anemija. Do korekcije te anemije dolazi liječenjem osnovne bolesti. U pravilu je moguće razlikovati anemiju kronične bolesti od sideropenične anemije na temelju vrijednosti serumskog feritina u odsutnosti upale. Ono je sniženo u sideropeničnoj anemiji i normalno ili povišeno u anemiji kronične bolesti. Također, TIBC može pomoći u razlikovanju ovih dviju anemija, pri čemu je on povišen u sideropeničnoj anemiji, a snižen u anemiji kronične bolesti.

Talasemije su nasljedne bolesti kod kojih je poremećena sinteza jednog ili više lanaca hemoglobina. Sumnja na talasemiju obično se javlja kada se liječenje mikrocitne anemije pripravcima željeza pokaže neuspješnim te kada je MCV puno niži od stupnja anemije, odnosno sniženja hemoglobina. U razlikovanju talasemije od sideropenične anemije može pomoći Mentzerov indeks, koji je zapravo omjer MCV-a i ukupnog broja eritrocita. U sideropeničnoj anemiji Mentzerov indeks viši je od 13, a kod talasemije je manji od 13. Osim toga, od koristi je i RDW. Kad je kod mikrocitne anemije RDW normalan, to u pravilu ide u prilog talasemiji. Nasuprot tome, mikrocitna anemija s povišenim RDW-om mora se detaljnije istražiti mjerenjem serumskog feritina. Kad je on normalan, vjerojatno je riječ o talasemiji, dok sniženi serumski feritin govori u prilog sideropenične anemije. U slučaju da i dalje postoji sumnja na talasemiju, potrebno je napraviti elektroforezu hemoglobina, čime se ta bolest i potvrđuje.



**Slika 1.** Algoritam korištenja vrijednosti RDW-a u dijagnostici talasemije. (MCV = *srednji korpuskularni volumen*, engl. *mean corpuscular volume*, RDW = *širina distribucije eritrocita*, engl. *red cell distribution width*). Prevedeno i prilagođeno prema ref. (44).



Sideroplastična anemija može se isključiti nalazom perifernog razmaza krvi ili aspirata koštane srži.

Kod sumnje na trovanje olovom, treba odrediti serumske vrijednosti olova (44).

U tablici 1. prikazane su osnovne razlike u laboratorijskim nalazima između sideropenične anemije, anemije kronične bolesti te talasemije. U praksi ih je važno razlikovati.

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza mikrocitne anemije. Prevedeno i prilagođeno prema ref. (20).

PRETRAGA	SIDEROPENIČNA ANEMIJA	ANEMIJA KRONIČNE BOLESTI	TALASEMIJA ( $\alpha$ ili $\beta$ )
MCV	snižen	snižen/normalan	izrazito snižen
serumski feritin	snižen	normalan/povišen	normalan
serumski TIBC	povišen	snižen	normalan
zasićenje transferina	sniženo	sniženo	normalno
serumsko željezo	sniženo	sniženo	normalno
retikulociti	normalni/sniženi	normalni/sniženi	normalni/povišeni

Napomena: Kada se manjak željeza javlja u kombinaciji s upalnim stanjem, feritin može biti povišen. U takvim slučajevima preporučuje se odrediti vrijednost cink protoporfirina (45).

MCV = srednji korpuskularni volumen (engl. *mean corpuscular volume*), TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total iron-binding capacity*).

## 7. LIJEČENJE

Liječenje sideropenične anemije temelji se na otkrivanju i liječenju uzroka koji je doveo do anemije te na korekciji manjka željeza. Cilj liječenja jest normalizirati vrijednosti hemoglobina, ali uz to i nadoknaditi zalihe željeza u obliku feritina (20). Manjak željeza moguće je nadoknaditi peroralnim i parenteralnim pripravcima željeza. Vrlo rijetko u liječenju izražene simptomatske sideropenične anemije možemo primijeniti i transfuziju koncentrata eritrocita (3). Peroralni i parenteralni pripravci željeza prema osnovnoj i dopunskoj listi HZZO-a nalaze se u tablicama 2. i 3.

## **7. 1. Peroralni pripravci željeza**

Peroralni pripravci željeza kod većine bolesnika sa sideropeničnom anemijom predstavljaju prvu liniju terapije. Ovakvo liječenje kod većine bolesnika učinkovito je, a ujedno i jeftino. Peroralna primjena pripravaka idealna je ako je bolesnik suradljiv, što podrazumijeva redovito i pravilno uzimanje terapije. Prema smjernicama Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a, za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza preporučena doza elementarnog željeza za odrasle iznosi 100-200 mg na dan. Uz željezo preporučuje se uzimati i vitamin C 250-500 mg dva puta dnevno, čime se poboljšava apsorpcija željeza u probavnom sustavu. Preporučena doza za djecu jest 3-6 mg/kg oralne suspenzije željeza. Liječenje peroralnim pripravcima željeza u prosjeku traje 3-6 mjeseci (37, 46). Važno je upozoriti bolesnike da su neke od mogućih nuspojava nakon uzimanja preparata željeza metalni okus u ustima, mučnina, povraćanje, konstipacija i tamna stolica. U slučaju navedenih nuspojava bitno je da se bolesnik obrati svojem liječniku kako bi se zajednički dogovorili o prilagodbi terapije. Liječenje peroralnim pripravcima željeza može biti neuspješno u slučaju bolesnikove nesuradljivosti te zbog brojnih drugih razloga koji su detaljnije opisani u podnaslovu o parenteralnim pripravcima željeza. U tom slučaju kao terapijska opcija mogu se razmotriti parenteralni pripravci željeza.

Peroralni pripravci željeza dostupni u Republici Hrvatskoj su sljedeći: željezov (II) fumarat, željezov (II) sulfat te željezo (III) hidroksi polimaltozat i navedeni su u tablicama 2. i 3.

## **7. 2. Parenteralni pripravci željeza**

Brojne su indikacije za parenteralnu primjenu pripravaka željeza. Prema Smjernicama Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza osnovne indikacije za primjenu intravenskog željeza uključuju sljedeće: neučinkovitost peroralne terapije, intoleranciju peroralnog željeza (nepodnošljivost) ili refraktornost na liječenje (stanje nakon gastrektomije, duodenalne premosnice, infekcija s *H. pylori*, celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva), potrebu za brzim oporavkom (teški nedostatak željeza uz anemiju u 2. i 3. tromjesečju trudnoće, kronična krvarenja, nasljedni i stečeni poremećaji koagulacije) te zamjenu

za transfuzije eritrocita kod bolesnika koji ih odbijaju iz religijskih razloga (Jehovini svjedoci). Od potencijalnih indikacija treba navesti anemiju kronične bolesti bez odgovora na stimulatore eritropoeze, anemiju kronične bubrežne bolesti bez liječenja stimulatorima eritropoeze, perzistirajuću anemiju u bolesnika s malignim bolestima nakon primjene stimulatora eritropoeze ili bez nje, perioperativnu pripremu te nedostatak željeza s anemijom ili bez nje u bolesnika sa srčanim zatajenjem (37).

Prvi intravenski pripravci željeza korišteni u prošlosti, kao što je željezov dekstran visoke molekularne težine (engl. *high-molecular-weight iron dextran, HMWID*), uzrokovali su česte infuzijske reakcije, zbog čega danas više nisu u primjeni. Današnji dostupni visokodozni intravenski pripravci željeza imaju dobar sigurnosni profil. Njihovom primjenom infuzijske reakcije pojavljuju se rijetko, čak rjeđe nego kod primjene penicilina ili rituksimaba. Osim toga, imaju obično manje nuspojava nego oralni pripravci željeza (47). Neke od nepoželjnih reakcija uključuju umor, bolove u mišićima i zglobovima, pritisak u prsima, bolove u leđima i kao kasniju nuspojavu hipofosfatemiju. Takve su reakcije u pravilu samoograničavajuće, brzo prolaze i ne zahtijevaju liječenje vazopresorima ili antihistaminicima. Unatoč tome, među liječnicima i dalje postoji strah od primjene intravenskog željeza (48).

No, nužno je intravensko željezo primjenjivati pod nadzorom liječnika i medicinske sestre koji su u mogućnosti zbrinuti infuzijsku reakciju ako nastane.

U Republici Hrvatskoj dostupni su sljedeći parenteralni pripravci željeza: željezo karboksimaltoza, željezova (III) derizomaltoza, željezo III-oksida saharat te željezo III-sorbitol glukonska kiselina i navedeni su u tablici 2.

**Tablica 2.** Peroralni i parenteralni pripravci željeza prema osnovnoj listi lijekova HZZO-a (objavljeno 11. 3. 2024., stupa na snagu 1. 4. 2024.).

ATK šifra	Nezaštićeno ime lijeka	Način primjene	Nositelj odobrenja	Zaštićeni naziv lijeka	Oblik, jačina, pakiranje
B03AA 07 161	željezov (II) sulfat	O	Pierre Fabre Medicament	Tardyferon	tbl. s prod. oslob. 30x80 mg

B03AB 05 222	željezo III- hidroksi polimaltozat	O	Sandoz d.o.o.	Ferrum	boč. 1x100 ml (50 mg/5 ml)
B03AC 01 021	željezo karboksimaltoza	P	Vifor France S.A.	Ferinject	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC 01 022	željezo karboksimaltoza	P	Vifor France S.A.	Ferinject	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC 01 023	željezo karboksimaltoza	P	Sandoz d.o.o.	Xabogard	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x2 ml (50 mg/ml)
B03AC 01 024	željezo karboksimaltoza	P	Sandoz d.o.o.	Xabogard	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC 01 025	željezova karboksimaltoza	P	Sandoz d.o.o.	Xabogard	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC 02 051	željezo III-oksidi saharat	P			1x100 mg
B03AC 05 051	željezo III- sorbitol glukonska kiselina	P			
B03AC 06 062	željezova (III) derizomaltoza	P	Pharmacos mos A/S	Monofer	otop. za inj./inf., amp./boč. 5x5 ml (100 mg/ml)

O - oralna primjena, P - parenteralna primjena

**Tablica 3.** Peroralni pripravci željeza prema dopunskoj listi lijekova HZZO-a (objavljeno 11. 3. 2024., stupa na snagu 1. 4. 2024.).

ATK šifra	Nezaštićeno ime lijeka	Način primjene	Nositelj odobrenja	Zaštićeni naziv lijeka	Oblik, jačina, pakiranje
--------------	---------------------------	-------------------	-----------------------	------------------------------	-----------------------------

B03AA 02 141	željezo II- fumarat	O	Alkaloid d.o.o.	Heferol	caps. 30x350 mg
B03AB 05 121	željezo III- hidroksi polimaltozat	O	Sandoz d.o.o.	Ferrum	tbl. 30x100 mg

O - oralna primjena

### 7. 3. Transfuzija koncentrata eritrocita

Transfuzija koncentrata eritrocita u liječenju sideropenične anemije primjenjuje se kod bolesnika s teškom anemijom (Hb < 70 g/L) koji su hemodinamski nestabilni te ako ne odgovaraju na terapiju peroralnim ili parenteralnim pripravcima željeza. Sideropenična anemija u pravilu se postupno razvija s razvijenim kompenzatornim mehanizmima anemije, te bolesnici često zadovoljavajuće podnose i vrlo izraženu anemiju, stoga rijetko primjenjujemo transfuzijsko liječenje, izbjegavajući time i rijetke ali ipak moguće transfuzijske reakcije i rizike (3). Međutim, transfuzija koncentrata eritrocita ne smije se uskratiti u situacijama kad je ona nužna. Transfuzijom jedne doze koncentrata eritrocita koncentracija hemoglobina podići će se za otprilike 10 g/L.

### 7. 4. Liječenje uzroka sideropenične anemije

Nadoknađivanje manjka željeza u sideropeničnoj anemiji bez otkrivanja uzroka koji je doveo do nje je pogrešno. Brojni su uzroci sideropenične anemije. Zbog toga će sumnja na mogući uzrok ovisiti o dobi, spolu te iscrpnoj osobnoj i obiteljskoj anamnezi i kliničkoj prezentaciji bolesnika. Uzevši sve navedeno u obzir, liječnik može osim kompletne krvne slike i statusa željeza po potrebi zatražiti i neke druge pretrage, kao što su test na okultno fekalno krvarenje, ezofagogastroduodenoskopija, biopsija duodenuma, kolonoskopija, detaljnija ginekološka evaluacija itd. Kod nekih bolesnika, kao što su žene u reproduktivnoj dobi koje imaju obilna menstrualna krvarenja ili npr. kod muškaraca koji imaju krv u stolici, jednostavnije je usmjeriti obradu prema uzroku sideropenične anemije. Nasuprot tome, postoje mnogi drugi podležeći uzroci sideropenične anemije koji nisu očiti i koje je potrebno detaljnije istražiti, što često podrazumijeva dugotrajno praćenje i suradnju sa specijalistima različitih područja.

## **8. POSEBNE SKUPINE BOLESNIKA SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM**

### **8. 1. Trudnice**

Prema sadašnjim smjernicama Američkog društva opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) nadoknada željeza trudnicama koje imaju manjak željeza, ali ne i sideropeničnu anemiju, zasad se ne preporučuje (49). Kriteriji za postavljanje dijagnoze sideropenične anemije u trudnoći su vrijednost serumskog feritina  $<30 \mu\text{g/dL}$  i koncentracija hemoglobina  $<110 \text{ g/L}$  (50). Trudnice sa sideropeničnom anemijom imaju povišen rizik za prijevremeni porođaj, nisku porođajnu težinu novorođenčeta te za perinatalne komplikacije. Teška sideropenična anemija povezana je s povišenim maternalnim i novorođenačkim mortalitetom. Djeca majki koje imaju sideropeničnu anemiju i sama su pod povećanim rizikom da ju razviju (15). Zbog svega navedenog, sideropeničnu anemiju u trudnoći treba liječiti. U prvom tromjesečju trudnoće preporučuju se peroralni pripravci željeza ako ih trudnica može podnositi. Nasuprot tome, u drugom i trećem tromjesečju mogu se primijeniti i parenteralni pripravci željeza ako je to potrebno. Od intravenskih pripravaka željeza prednost se daje novijim visokodoznim pripravcima željeza kao što su željezova derizomaltoza te željezova karboksimaltoza jer se mogu primijeniti jednokratno, za razliku od starih pripravaka koji su se primjenjivali u višednevnim višestrukim infuzijama (49, 50).

### **8. 2. Pedijatrijski bolesnici**

Sideropenična anemija najčešća je hematološka bolest u djece. U industrijaliziranim državama incidencija sideropenične anemije u dobi do 4. godine iznosi 20,1 %, a u dobi 5-14 godina iznosi 5,9 %, dok su u zemljama u razvoju ti postoci viši i iznose 39 % i 48,1 %. Najčešće se pojavljuje u prvih godinu dana života te za vrijeme puberteta zbog nesrazmjera između unosa željeza prehranom i povećanih potreba organizma za željezom. Najčešći peroralni pripravci željeza za liječenje sideropenične anemije u djece uključuju željezov sulfat i željezov glukonat. Preporučena doza iznosi 2-6 mg/kg/dan. Ovi su pripravci vrlo efektivni, sigurni i dobro se apsorbiraju, međutim u čak 32 % bolesnika javljaju se gastrointestinalne tegobe. U tom slučaju kako bi se terapija bolje tolerirala, moguće je dati niske doze od 2 mg/kg/dan (51). U slučaju da

se nakon mjesec dana terapije peroralnim pripravcima željeza ne uoči poboljšanje u krvnoj slici, za liječenje se može razmotriti intravensko željezo. FDA je odobrila sljedeće intravenske pripravke željeza za pedijatrijsku populaciju: željezov dekstran niske molekularne težine (LMWID), željezovu sukrozu, željezov glukonat i željezovu karboksimaltozu. Neke od ostalih indikacija za intravensko željezo uključuju perzistentnu, refrakternu i rekurentnu sideropeničnu anemiju, nemogućnost uzimanja peroralne terapije, bolesti probavnog sustava kod kojih je smanjena apsorpcija željeza te djecu koja su na totalnoj parenteralnoj prehrani (52).

### **8. 3. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću**

Sideropenična anemija česta je komplikacija kod bolesnika koji imaju kroničnu bubrežnu bolest. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti često je multifaktorijalna, uključuje i potrebu za primanjem eritropoetina, a često ima elemente i sideropenične anemije. Ona je povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom, zbog čega bi svi bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću trebali biti probrani na anemiju. Osim toga, sideropenična anemija značajno smanjuje kvalitetu života takvih pacijenata. Apsolutni manjak željeza kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću definiran je kad je TSAT  $\leq$  20%, koncentracija serumskog feritina  $\leq$  100 ng/ mL kod bolesnika koji još nisu na dijalizi ili su na peritonealnoj dijalizi ili  $\leq$  200 ng/mL kod onih koji su na hemodijalizi. Funkcionalni manjak željeza kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću definiran je kad je TSAT  $\leq$  20% te koncentracija serumskog feritina povišena (često i iznad 800 ng/mL). Liječenje anemije s apsolutnim ili funkcionalnim manjkom željeza ovisi o tome koji je stadij njihove bolesti (1-5) te jesu li na dijalizi ili ne. Prema trenutnim smjernicama bolesnika koji imaju kroničnu bubrežnu bolest stadije 3-5, a koji nisu na dijalizi, trebalo bi prvo liječiti peroralnim pripravcima željeza, a tek poslije intravenskim ako se peroralno željezo pokaže neučinkovitim. Nasuprot tome, bolesnici sa stadijem 5 kronične bubrežne bolesti koji su na dijalizi trebalo bi liječiti intravenskim željezom (53).

#### **8. 4. Bolesnici sa srčanim zatajenjem**

Manjak željeza s anemijom ili bez nje često je pridružen u bolesnika koji imaju srčano zatajenje. Neki od uzroka koji mogu dovesti do toga uključuju udružene maligne bolesti, primjenu antikoagulantne terapije te krvarenje iz gastrointestinalnog sustava. Pokazalo se da je manjak željeza, čak i bez udružene anemije, loš prognostički čimbenik u bolesnika sa srčanim zatajenjem jer povećava relativni rizik za smrt za 40–60 %. Zbog nespecifičnih simptoma manjak željeza često se ne dijagnosticira (54). Zato se preporučuje da se svim bolesnicima sa srčanim zatajenjem regularno napravi kompletna krvna slika i odredi status željeza (serumski feritin i TSAT). Manjak željeza javlja se u 55 % bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem, te u 80 % bolesnika s akutnim srčanim zatajenjem. Serumski feritin < 100 µg/L ili 100–299 µg/L uz TSAT < 20 % upućuju na manjak željeza. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology, ESC*) za liječenje srčanog zatajenja iz 2021. godine, preporučuje se liječiti manjak željeza u bolesnika sa simptomatskim srčanim zatajenjem sa reduciranom ejectionskom frakcijom intravenskim pripravcima željezove karboksimaltoze. U nekoliko randomiziranih kliničkih studija takav se način liječenja pokazao uspješnim. Peroralni pripravci željeza u liječenju ovih bolesnika nisu se pokazali uspješnima u liječenju manjka željeza, pa se i ne preporučuju (55).



## 9. ZAKLJUČAK

Željezo je esencijalni element važan za život. Manjak željeza dovodi do sideropenične anemije koja je najčešća je anemija na svijetu, zbog čega predstavlja važan javnozdravstveni problem. Pod osobitim rizikom za razvoj sideropenične anemije su žene u reproduktivnoj dobi, trudnice te djeca. Kod starijih ljudi sideropenična anemija može biti manifestacija teške bolesti. Brojni su uzroci koji mogu dovesti do sideropenične anemije. U dijagnostici sideropenične anemije osim anamneze i kliničkog statusa, mogu se odrediti brojni laboratorijski nalazi. Ipak, u svakodnevnoj praksi za postavljanje dijagnoze sideropenične anemije osim hemoglobina dovoljno je odrediti Hb, MCV, serumsko željezo, serumski feritin, zasićenje transferina i TIBC. Na razini primarne zdravstvene zaštite trebalo bi se bez većih problema utvrditi dijagnozu sideropenične anemije. Liječenje se temelji na nadoknađivanju željeza, ali isto tako i na otkrivanju uzroka koji je doveo do sideropenije i sideropenične anemije. U liječenju manjka željeza koriste se peroralni i parenteralni pripravci željeza. Otkrivanje uzroka anemije ponekad može biti zahtjevno, osobito ako simptomi nisu očiti, pa je u takvim situacijama potrebna suradnja različitih specijalista na razini sekundarne, ili čak tercijarne zdravstvene zaštite.

## **10. ZAHVALE**

*Iznimno sam zahvalna izv. prof. dr. sc. Draženu Pulaniću na tome što je pristao biti mentor mog diplomskog rada. Hvala mu na literaturi, konstruktivnim savjetima te na stalnoj dostupnosti tijekom pisanja ovog rada, kao i na prethodnoj suradnji.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na tome što mi je bila velika podrška za vrijeme studiranja.*

*Hvala svim mojim prijateljicama i prijateljima koji su mi uljepšavali studentske dane i bili oslonac kada mi je to bilo najpotrebnije.*

## 11. LITERATURA

1. Gupta CP. Role of Iron (Fe) in Body. IOSR-JAC. 2014;7(11):38–46.
2. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, et al. Physiology of Iron Metabolism. *Transfus Med Hemother*. 2014 Jun;41(3):213–21.
3. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jan;9(1):e000759.
4. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 May;4(3):177–84.
5. Vogt A.-C.S., Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 27;22(9):4591.
6. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 2022 Jun 10;7(24):20441–56.
7. Belovari T, Kibel A, Kostovic-Knezevic LJ. Transferin u zdravlju i bolesti. *Medicinski vjesnik (Osijek)*. 2006(38):21-24.
8. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and Biology of Ferritin. *Metallomics*, Volume 13, Issue 5, May 2021
9. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol*. 1973 Oct;26(10):770–2.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med*. 1992;7(2):145–53.
11. Slusarczyk P, Mleczko-Sanecka K. The Multiple Facets of Iron Recycling. *Genes (Basel)*. 2021 Aug 30;12(9):1364.
12. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):18–29.
13. Zeidan RS, Han SM, Leeuwenburgh C, Xiao R. Iron homeostasis and organismal aging. *Ageing Res Rev*. 2021 Dec;72:101510.

14. Nemeth E, Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6493.
15. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020 Feb;287(2):153-170.
16. Yang J, Li Q, Feng Y, Zeng Y. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 7;24(8):6891.
17. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):907–16.
18. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e713-e734.
19. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood.* 2013 Apr 4;121(14):2607–17.
20. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth J Med.* 2020 Apr;78(3):104-10.
21. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):30–9.
22. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J.* 2020 Sep 1;35(5):e166.
23. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature. *Am J Lifestyle Med.* 2016 Dec 16;12(6):486–98.
24. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, Chirumbolo S, Medici S, Dadar M, Costea DO. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules.* 2021 Apr 21;11(5):613.
25. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients.* 2021 May 17;13(5):1695.

26. Mulayamkuzhiyil Saju J, Mandal N, Kham NI, Shahid R, Naik SS, Ramphall S, Rijal S, Prakash V, Ekladios H, Hamid P. Is Helicobacter Pylori a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9):e29112.
27. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, Imanishi M, Chuma M, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Fukushima K, Fujino H, Tsuchiya K, Ishizawa K, Tamaki T, Ikeda Y. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. 2020 Jan;318:86-91.
28. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7908-25.
29. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 28;5:86.
30. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 7;15(37):4638-43.
31. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):131-34.
32. Abuzeid AMI, Zhou X, Huang Y, Li G. Twenty-five-year research progress in hookworm excretory/secretory products. *Parasit Vectors*. 2020 Mar 14;13(1):136.
33. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Jul;26(4):272-91.
34. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Aug 15;6(3):62–72.
35. Kalra SK, Thilagar B, Khambaty M, Manjarrez E. Post-operative Anemia After Major Surgery: a Brief Review. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2021 Sep 1;9(3):89–95.

36. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):501-11
37. Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T, i sur. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Liječ Vjesn* 2019;141:1-13.
38. Domenica Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice—Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Seminars in Hematology*. 2015 Oct;52(4):261–9.
39. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):31-8.
40. Jayaranee S, Sthaneshwar P. Serum soluble transferrin receptor in hypochromic microcytic anaemia. *Singapore Med J* 2006; 47(2):138-42.
41. Laboratorijske pretrage: DIO I: HEMATOLOGIJA - 1. KOMPLETNA KRVNA SLIKA [Internet]. [citirano 30. svibnja 2024.] Dostupno na: <https://www.placebo.hr/lab/index.php>.
42. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3437.
43. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, Reticulocytes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 30. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542172/>.
44. Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009 Aug 15;80(4):339-44.
45. Leventi E, Aksan A, Nebe CT, Stein J, Farrag K. Zinc Protoporphyrin Is a Reliable Marker of Functional Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 21;11(2):366.
46. Vodanović M, Radman I, Pulanić D, Mandac Smoljanović I, Radić-Krišto D, Petranović D, et al. Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Bilten Krohema*. 2021;13(1):46–9.

47. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol.* 2019;142(1):8-12.
48. Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):622-9.
49. Lewkowitz AK, Tuuli MG. Identifying and treating iron deficiency anemia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):223-8.
50. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020 Mar;104(3):153–61.
51. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *Metabolites.* 2022 Mar 25;12(4):289.
52. Cohen CT, Powers JM. Intravenous iron therapy in pediatrics: who should get it and when is the right time? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):630-5.
53. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50.
54. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):2368-79.
55. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 30. prosinca 1999. godine u Zagrebu. Odrasla sam u Svetom Ivanu Zelini gdje sam završila osnovnu školu. 2014. godine upisala sam prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju (MIOC) u Zagrebu. 2018. godine nakon položene državne mature i prijamnog ispita upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.