

UDK 616.155.194-053.6-039.71
DOI 10.7251/SCEPED1902038P
COBISS-ID 8384280

REVIEW ARTICLE

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ADOLESCENCE

Jelica Predojević Samardžić

*Children's Hospital, University Clinical Centre of Republic Srpska
Medical Faculty, University of Banjaluka*

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common health problem that affects infants and young children worldwide. According to the World Health Organization, the global prevalence of Iron deficiency anemia was 32.9% (1). There is an increase in the need for iron among the adolescent population and they are more likely to have low iron stores and sideropenic anemia, which is often unrecognized and/or detected later in life. When the symptoms occur, they are caused primarily by anemia and may include weakness, headache, irritability, different types of fatigue as well as exhaustion occurring after strong physical effort. Furthermore, long-term iron deficiency can lead to impaired cognitive functions, learning capacity and reduced ability to concentrate. The symptoms develop gradually and may go unnoticed over a long period of time. The manifestation of iron deficiency occurs in several stages and is characterized by a progressive form of anemia. Risk factors for the development of sideropenia and then IDA include: an increase in muscle and total body weight and an increase in hemoglobin mass, the loss of blood through heavy menstrual bleeding, malnutrition, intense physical activity, vegetarian diets, obesity, infection with *Helicobacter pylori* bacteria as well as chronic diseases. Criteria for anemia in children depend on their age and for adolescents are: Girls: 12 years and older: ferritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL; Boys: 12 to 15 years: ferritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL Boys: 15 years and older: ferritin <15 µgr /L i hemoglobin <13 g/dL.

Adolescents should be screened at least once a year for iron deficiency and if any of the risk factors are diagnosed, laboratory tests should be performed. Follow-up is very important to confirm the diagnosis and should start at the age of 12 (puberty), and be repeated annually for the next five years. This is especially important for adolescent girls between the ages of 12 and 15, as they often have anemia due to monthly blood loss through menstruation, but there is also a significant number of adolescents who have suboptimal dietary iron intake. The recommended therapeutic dose for adolescents varies from 65 mg to 130 mg of elemental iron per day.

Key words: iron deficiency anemia, syderopenia, adolescence

SIDEROPENIJSKA ANEMIJA U ADOLESCENCIJI

Jelica Predojević Samardžić

*Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci*

Sideropenijska anemija je najčešći zdravstveni problem dojenčadi i male djece u cijelom svijetu. Globalna prevalencija sideropenijske anemije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iznosi 32,9% (1). Adolescencija je vrijeme povećanih potreba za željezom i adolescenti imaju često neprepoznatu i/ili kasno otkrivenu sideropenijsku anemiju. Kada se pojave simptomi, oni su uzrokovani prvenstveno anemijom i uključuju slabost, glavobolju, razdražljivost i različit stepen umora te brzo zamaranje u fizičkom naporu. Osim toga, dugotrajni manjak željeza može narušiti kognitivnu funkciju, koncentraciju i sposobnost učenja. Simptomi se razvijaju postupno i dugo se zanemaruju. Laboratorijske manifestacije nedostatka željeza javljaju se u nekoliko faza i karakterišu ih progresivno nastajanje anemije. Faktori rizika za razvoj sideropenije a potom i sideropenijske anemije su: povećanje mišićne i ukupne tjelesne mase te povećanje volumena krvi, obilni menstrualni gubici krvi, pothranjenost, teški tjelesni naponi, vegetarijanska prehrana ali i pretilost i infekcija s *Helicobacter pylori* kao i hronične bolesti. Kriteriji za anemiju zavise od životne dobi i za adolescente iznose: djevojčice: 12 godina i starije: feritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL; a za dječake: od 12 do 15 godina: feritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL a za dječake koji su 15 godina i stariji: feritin <15 µgr /L i hemoglobin <13 g/dL.

Adolescenti trebaju biti ispitani najmanje jednom godišnje na faktore rizika za nedostatak željeza i ako se utvrdi da postoje neki od faktora rizika, potrebno je provesti laboratorijsko ispitivanje. Praćenje u adolescenciji treba početi sa 12 godina (pubertet) i ponavljati jedan put godišnje u sljedećih pet godina. Ovo je posebno važno za djevojčice-adolescentkinje u dobi od 12 do 15 godina jer imaju često anemiju zbog većeg gubitka krvi u toku mjesečnog ciklusa, a značajan broj adolescenata ima i suboptimalni unos željeza prehranom. Preporučena terapijska doza za adolescente je od 65 do 130 mg elementarnog željeza dnevno.

Key words: sideropenijska anemija, sideropenija, adolescencija

Uvod

Nedostatak željeza je najčešći nutritivni deficit u prehrani djece, od rođenja do 18 godine. Globalna prevalencija sideropenijske anemije (u daljnjem tekstu SA) u 2010. godini u svijetu iznosila je 32,9 %, s najvećom učestalošću kod djece do pet godina. I

ako je najveća učestalost deficita željeza i SA kod manje djece, često se previđa da je adolescencija vrijeme povećanih potreba za željezom i da adolescenti često imaju neprepoznatu sideropeniju i kasno otkrivenu SA.

Adolescencija je razdoblje razvoja i odrastanja čovjeka. Označava prelaz iz djetinjstva u svijet odraslih i uobičajeno traje od 13-te do 20-te godine života. Ta životna faza se odlikuje konsolidovanjem mentalnog života, kristalizacijom stavova i mišljenja, a posebno racionalnim mentalnim sazrijevanjem i mnogobrojnim tjelesnim promjenama. Adolescencija je vrijeme povećanih potreba za željezom zbog povećanja volumena krvi i povećanja mišićne mase. Mlade djevojke su u posebnoj opasnosti od pojave nedostatka željeza zbog menstrualnog gubitka krvi. Osim toga, u opasnosti su i adolescenti koji ograničavaju unos mesnih proizvoda ili provode različite dijetske režime zbog *fit* izgleda. Manjak željeza utiče i na fizičku izdržljivost i na kognitivne performanse kod adolescenata.

Definicija

Manjak željeza odnosi se na stanje u kojem nema dovoljno ukupnog tjelesnog željeza za održavanje normalnih fizioloških funkcija, što se ponekad definiše nivom serumskog feritina $<15 \mu\text{g/L}$ kod djece sa pet i više godina [1]. Anemija se definiše kao koncentracija hemoglobina koja je za dvije standardne devijacije (SD) ili više ispod srednje vrijednosti za zdravu populaciju istog pola i dobi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) koristi sljedeće pragove hemoglobina za definisanje anemije u adolescenata [2]:

- Djevojčice: mlađe od 12 godina hemoglobin $<12 \text{g/dL}$ a za pretile djevojčice: hemoglobin $<11 \text{g/dL}$,
- Dječaci od 12 do 15 godina: hemoglobin $<12 \text{g/dL}$, a 15 godina i stariji: hemoglobin $<13 \text{g/dL}$

Vrlo često se ipak u definiciji sideropenijske anemije koriste 2 kriterija ? hemoglobin i feritin pa prema tome, anemija zbog nedostatka željeza u adolescenata može se definisati sljedećim vrijednostima:

- Djevojke: 12 godina i starije: feritin $<15 \mu\text{g/L}$, a hemoglobin $<12 \text{g/dL}$ a za pretile adolescentkinje: feritin $<15 \mu\text{g/L}$ i hemoglobin $<11 \text{g/dL}$ (trudnica)
- Dječaci ; od 12 do 15 godina: feritin $<15 \mu\text{g/L}$, a hemoglobin $<12 \text{g/dL}$ a za dječake 15 godina i stariji: feritin $<15 \mu\text{g/L}$, a hemoglobin $<13 \text{g/dL}$

Ove vrijednosti su uobičajene, ali nisu univerzalno korištene; neki stručnjaci koriste veće feritinske granične vrijednosti za definisanje SA-e. Opseg ispitivanja koji je potreban da bi se utvrdilo da li je anemija posljedica nedostatka željeza zavisi od vjerovatnosti SA u populaciji određenog regiona i o kliničkim karakteristikama pojedinog pacijenta, što znači da u područjima gdje je SA česta i vjerovatnost njene pojave je velika, potrebna laboratorijska ispitivanja su manja, i obrnuto, u zemljama i regionima sa malom incidencijom SA opseg laboratorijskih ispitivanja za postavljanje dijagnoze SA je veći.

Epidemiologija

Globalno gledano, anemija zbog nedostatka željeza (SA) vodeći je uzrok obolijevanja kod više od 600 miliona djece i adolescenata širom svijeta u 2013. godini [3]. U Sjedinjenim Državama SA je prisutna kod 9 do 16% adolescentkinja dok je kod adolescenata prisutna u manje od 1% [4]. Studije u drugim zemljama otkrile su višu stopu nedostatka željeza i u muških i ženskih adolescenata [5,6]. Neke od varijacija u incidenciji SA širom svijeta primijećene su u različitim studijama i povezane su s neujednačenim stavovima za normalne, odnosno snižene vrijednosti hemoglobina i feritina.

Rizične grupe

Faktori za nastanak sideropenije u adolescenata kao i razvoj SA su: hronična bolest, veliki menstrualni gubitak krvi (> 80 ml/mjesečno), bilo kakav gastrointestinalni ili drugi gubitak krvi, niska tjelesna težina ili pothranjenost ili ranije postojanje dijagnoze anemije nedostatka željeza (tabela 1). Adolescenti s bilo kojim od ovih faktora rizika trebali bi biti pod ljekarskim i laboratorijskim nadzorom (KKS) [7,8].

Tabela 1. Faktori rizika za deficit željeza u adolescenciji

Glavni faktori rizika
Obilna menstrualna krvarenja
Mršavost i pothranjenost
Primjena alternativnih dijetnih režima (vegeterijanstvo npr)
Raniji podatak o sideropenijskoj anemiji
Dobrovoljno davalaštvo krvi*
Sporedni i rjeđi faktori rizika
Ženski pol
Hronične upalne bolesti
Iscrpljujuće sportke aktivnosti
Period brzog rasta

Adolescenti s prekomjernom težinom imaju povećani rizik od nedostatka željeza i trebaju biti pod nadzorom. [9,10]. U studiji Nead-a i saradnika iz 2004. godine učestalost nedostatka željeza bila je 2,1% među djecom sa normalnom težinom i 5,5% među pretilom djecom [10]. Pretilost je bila faktor rizika za anemiju nedostatka željeza i kod dječaka i kod djevojčica, ali stope su bile približno tri puta veće kod ženskog pola. Etiologija anemije kod pretilih pojedinaca nije sigurna, ali je najvjerovatnije povezana sa nekvalitetnom ishranom ili povećanim potrebama za željezom u odnosu na tjelesnu težinu [9,10]. Sportisti-adolescenti, posebno oni koji imaju iscrpljujuće treninge-treninge izdržljivosti, kao i vegeterijanci ili/i adolescentkinje sa obilnim menstrualnim ciklusima su izloženi većem riziku od sideropenije i svakako bi trebali pregledati KKS prije odobrenja za bavljenje sportom [11-13]. Oni mogu ispoljiti manju toleranciju na fizički napor ali mogu biti i bez simptoma.

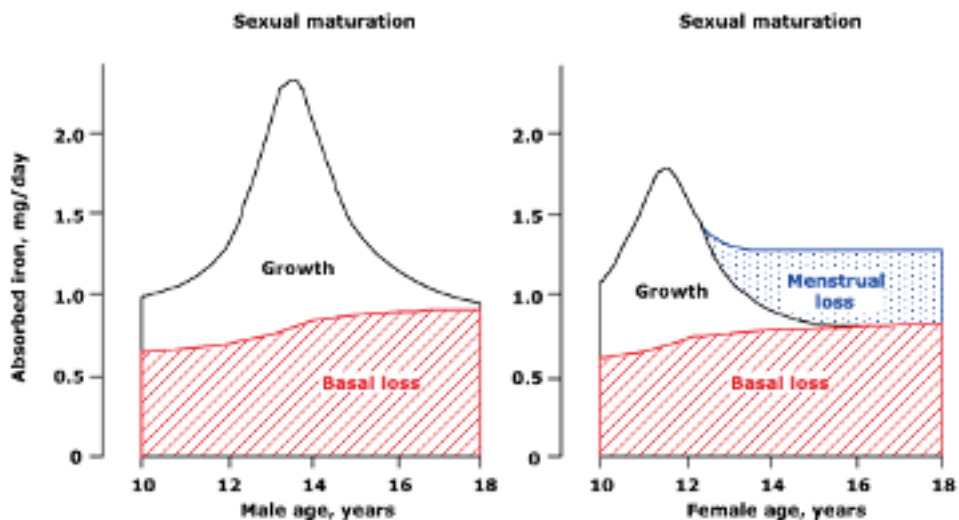
Potrebe za željezom u toku adolescencije

Preporučeni dnevni unos (RDA) za elementarno željezo procjenjuje se na osnovu potreba za apsorbovanim željezom, udjelu željeza iz hrane koje se apsorbuje i procijenjenim gubicima željeza (npr. zbog menstrualnog ciklusa). Zbog povećanja tjelesne mase i mase hemoglobina znatan broj adolescenata ima veće dnevne potrebe za željezom. Preporučeni dnevni unos za željezo tokom adolescencije je [14]:

- U dobi od 9 do 13 godina: 8 mg za dječake i djevojčice
- U dobi od 14 do 18 godina: 11 mg za adolescente i 15 mg za adolescentkinje

Ispitivanja ishrane koje je provedeno među adolescentima širom Evrope otkrilo je da je prosječna potrošnja željeza 13,8 mg/dan među muškim adolescentima, a 11 mg/dan među adolescentkinjama [15]. Većina adolescenata (72,4%) zadovoljila je procijenjeni prosječni zahtjev za unosom željeza dok je taj procenat značajno manji kod adolescentkinja samo 13,7%. Zahtjevi za apsorbovanim željezom znatno su niži od prehrambenih potreba zbog niske apsorpcije dijetalnog željeza. U dječaka se zahtjevi za apsorbovanim željezom povećavaju s približno 1 mg/dan prije puberteta do približno 2,5 mg dan tokom puberteta (slika 1) To povećanje je zbog porasta volumena krvi u adolescenciji, ali i zbog povećanja koncentracije hemoglobina. Na kraju adolescencije potreba za željezom se smanjuje na prethodni nivo od 1 mg/dan [16]. Podaci iz studije u kojoj su korištene izotopske metode sugerišu da je prosječna dnevna potreba za željezom u hrani oko 1,46 mg/dan tokom adolescencije [17].

Slika 2. Potrebe za željezom u adolescenciji kod adolescenata i adolescentkinja



Iz: Dallman, PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Nutritional anemias, Fomon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York 1992. p. 34.

U djevojčica, najviša potreba za apsorbovanim željezom dostiže maksimum od otprilike 1,15 do 1,5 mg dnevno tokom puberteta i ostaje na oko 1,3 mg dnevno nakon puberteta da bi se nadomjestio menstrualni gubitak krvi (slika 1). Međutim postoje velike varijacije u gubitku željeza putem ciklusa; oko 20% djevojčaka zahtijeva 2 mg ili više željeza dnevno.

Faza sideropenije

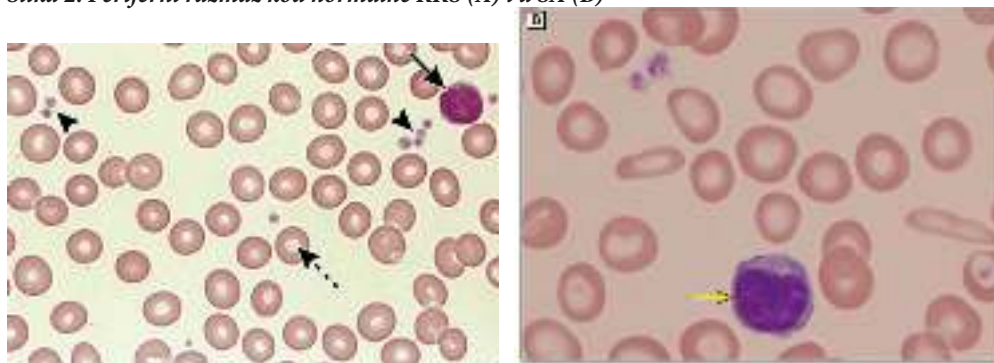
Laboratorijske manifestacije sideropenije javljaju se u nekoliko faza (tabela 2) [18-21]. One se definišu stepenom iscrpljenosti najprije zaliha željeza, a potom i željeza dostupnog za sintezu hemoglobina [22]. Na kraju, nedostatak željeza i hemoglobina je toliko ozbiljan da dolazi do stvaranja hipohromnih i mikrocitnih eritrocita [18,20]. U prvoj fazi zalihe željeza mogu se potpuno isprazniti, a da ne izazovu anemiju. (npr. kod akutnog gubitka krvi ili brzog tjelesnog rasta adolescenata). Nakon što se ove zalihe isprazne, željezo je i dalje prisutno u tijelu unutar *labilne* rezerve željeza (recikliranje Fe iz raspadnutih eritrocita) koja se upotrebljava za normalnu sintezu hemoglobina, ali je sada pacijent *ranjiv* na razvoj anemije ukoliko nastanu daljnji gubici željeza. U tablici 2 prikazano je *napredovanje u nedostatku Fe* od normalnog stanja preko sideropenije do teške anemije kroz praćenje laboratorijskih nalaza. Smanjeni serumski feritin i odsutno željezo iz koštane srži su najranije promjene, nakon čega slijedi smanjenje zasićenja transferinom.

Tabela 2. Laboratorijski nalazi u toku razvoja sideropenijske anemije

	Normalne vr.	Sideropenija	Blaga SA	Teška SA
Hemoglobin	Normalne vr za dob	Normalne vr. za dob	9 to 12 g/dL	6 to 7 g/dL
Izgled i veličina eritrocita	Normalna	Normalna	Normalni ili blaga hipohromija (blago snižen MCHC)	Microcitoza (snižen MCV) i hipohromia (snižen MCHC)
Serumski feritin µg/L	40 to 200	<40	<20	<10
Fe u serumu microM/L	10.7 to 26.7)	10.7 to 26.7	<10.7	<7.1
TIBC; transferrin	300 to 360 mcg/dL (53.7 to 64.4 microM/L)	300 to 390 mcg/dL (53.7 to 69.8 microM/L)	350 to 400 mcg/dL (62.6 to 71.6 microM/L)	>410 mcg/dL (>73.4 microM/L)
Saturacija transferina (Fe/TIBC)	20 to 50%	20%	<15%	<10%
Koštana srž-bojenje na Fe	Adekvatna	Fe odsutno	Fe odsutno	Fe odsutno
Eritrocitni Zn protoporfirin, ng/mL Er	30 to 70	30 to 70	>100	100 to 200

Nivo serumskog željeza se ne može koristiti kao parametar u dijagnozi anemije jer podliježe dnevnim varijacijama, može pokazati lažno visoke vrijednosti nakon obilnog mesnog obroka ili je povišen u slučaju hronične bolesti. Serumski feritin se može povećati i drugim stanjima kao što su akutna upala, bolest jetre i idiopatska plućna hemosideroza. Bojenje koštane srži na željezo kao i određivanje Zn protoporfirina u eritrocitima se ne koriste u rutinskoj dijagnostici SA. Dodatni gubici željeza uzrokuju eritropoezu sa nedovoljnom količinom željeza, što rezultira produkcijom eritrocita sa malim MCV-om i niskim ekvivalentom Hb u retikulocitima. Konačno, nedostatak Fe rezultira klasičnom hipohromnom i mikrocitnom anemijom, sa smanjenjem koncentracije hemoglobina kao krajnjim pokazateljem nedostatka željeza (slika 2). Koncentracija eritropoetina (EPO) je povišena kod SA, ali se apsolutni broj retikulocita obično se ne povećava, jer manjak željeza postaje ograničavajući za eritropoezu.

Slika 2. Periferni razmaz kod normalne KKS (A) i u SA (B)



Klinička slika

Mnogi adolescenti s sideropenijom su asimptomatski ili imaju neprepoznate ili nespecifične simptome i otkrivaju se slučajno prilikom izvođenja rutinske KKS u kojoj nalazimo niske vrijednosti hemoglobina a u serumu snižene vrijednosti feritina. Simptomi, uzrokovani anemijom su slabost i malaksalost, glavobolja, razdražljivost, slab apetit, sinkopa i/ili različit stepen umora i nepodnošenje fizičkog napora. Pacijenti mogu takođe ispoljiti simptome *pika*. Povezanost između simptoma i težine SA nije dobro proučena. Generalno, simptomi nisu pouzdan prediktor ozbiljnosti nedostatka željeza unutar populacije, jer se SA razvija postepeno, a simptomi variraju. Kod vrlo teške anemije simptomi su tahikardija, slabost, glavobolja ili sinkopa. Sideropenija (manjak željeza bez anemije) može biti povezana sa kliničkim simptomima kao što su umor, smanjenje kognitivne funkcije, sindrom nemirnih nogu i pika [7].

Kognitivna funkcija: manjak željeza može oslabiti kognitivne funkcije kod adolescenta. Ovo je oštećenje dokazano je u studiji u kojoj je 81 adolescentkinji sa sideropenijom (feritin $\leq 12 \mu\text{g/L}$ i normalnim hemoglobinom) nasumično davano oralno FeSO_4 (130 mg elementarnog željeza dva puta dnevno) ili placebo tokom osam sedmica [23].

Djevojke koje su primale željezo pokazale su porast serumskog feritina (27,3 naspram 12,1 $\mu\text{g/L}$ u grupi koja je primala placebo) i pokazale su značajno bolje rezultate na testu verbalnog učenja i pamćenja. U drugom randomiziranom ispitivanju adolescentkinje koje su unosile Fe u poređenju s kontrolnom grupom ispoljile su bolju koncentraciju u školi i bolje raspoloženje [25]. Podaci iz Nacionalne ankete o zdravlju i prehrani (NHANES) III (1988-1994) pokazali su da djeca s nedostatkom željeza, sa i bez anemije, imaju niže prosječne rezultate u matematici u odnosu na vršnjake sa normalnim statusom Fe [26].

Fizički rad i umor: SA smanjuje sposobnost vježbanja kod adolescenata; sličan učinak kao i lako zamaranje može se primijetiti i kod izolovane sideropenije [27,28,29].

Pika i pagofagija: pika je potreba da se jedu nejestive materije. S nedostatkom željeza povezani su različiti oblici pike, uključujući *jedenje* gline ili prljavštine, kamenja, skroba, krede, sapuna, papira, kartona ili sirove riže [30]. Pagofagija, ili pika za led, posebno je česta i prilično specifična za stanje nedostatka željeza [31,32]. Treba je razlikovati od pike kod djece s intelektualnim teškoćama ili autizmom [33]. Povezanost pike s težinom nedostatka željeza nije dobro proučena. Međutim, za pacijente koji prijavljuju da imaju piku s SA, takvi se simptomi mogu upotrijebiti kao *rani znak upozorenja* za SA. Povremena manifestacija nedostatka željeza je izlučivanje crvene mokraće prilikom jedenja cvekle [34]. Ovaj nalaz je uzrokovan povećanom crijevnom apsorpcijom i naknadnim izlučivanjem crvenkastog pigmenta betalaina (betanina) i u literaturi je poznata pod nazivo *betaturija* od engleskog naziva za cveklu.

Sindrom nemirnih nogu: za sindrom nemirnih nogu karakterističan je neugodan nagon za pomicanjem nogu koji se javlja tokom razdoblja neaktivnosti, posebno u večernjim satima, a privremeno se olakšava pokretom. Sindrom je povezan s niskim zalihamo željeza i često reaguje pozitivno na nadoknadu željeza.

Dijagnoza

Svi stručnjaci su saglasni sa preporukom da je potrebno detektovati adolescente sa faktorima rizika za nedostatak željeza. Međutim, postoje neslaganja u primjeni univerzalnog skriniga na SA i sideropeniju svih adolescenata bez obzira na faktore rizika kao i o vremenu kada bi trebalo raditi skrinig [6,23]. Američka akademija za pedijatriju (AAP) preporučuje godišnje procjenjivanje faktora rizika za nedostatak željeza kod svih adolescenata, nakon čega slijedi laboratorijski pregled KKS kod onih sa pozitivnim faktorima rizika [8,35]. Ovo se smatra racionalnim pristupom koji treba primijeniti i u našoj sredini ali mi pored toga savjetujemo izvođenje 1 rutinske KKS svake dvije godine u periodu adolescencije. Adolescentkinje trebaju biti, zbog češće SA pod rigoroznijom kontrolom [35]. Ove preporuke su u skladu s preporukama AAP-a. Predlažemo univerzalni laboratorijski pregled za adolescentkinje zbog visoke učestalosti nedostatka željeza u ovoj populaciji a takođe i zbog toga što većina njih ima barem jedan faktor rizika (npr. mali unos željeza u prehrani, obilne menstrualne gubitke krvi ili prenisuku tjelesnu težinu). [36].

I ako je samo mjerenje hemoglobina dovoljno za dijagnozu SA (koja je definisana kao nivo hemoglobina <12 g/dL za djevojčice, ili <13 g/dL za dječake) [35], istovremeno nije dobar i osjetljiv pokazatelj za postojanje sideropenije, kao uvoda u SA. [37].

Zato se preporučuje skrining s KKS koja uključuje i eritrocitne parametre kao što su MCV (srednji volumen eritrocita) i RDW (mjera varijabilnosti u veličini eritrocita), koji pomažu u procjeni nedostatka željeza. Mjerenje serumskog feritina olakšava dijagnozu i otkriva adolescente koji imaju sideropeniju bez anemije ali se ipak ne preporučuje u rutinskoj praksi, ponajviše iz ekonomskih razloga. [38].

Dakle, dijagnoza SA je jednostavna, za postavljanje radne dijagnoze dovoljna je uz dobru amanezu i kl. pregled KKS sa eritrocitnim parametrima, a konačna potvrda dijagnoze SA se dobija kada se dobije i pozitivan odgovor na terapiju željezom ? a to je porast Hb i normalizacija feritina.

Sideropenija se prepoznaje po niskoj vrijednosti feritina u serumu ispod 15 μ g/L. Manjak željeza povezan je s štetnim učincima po organizam adolescenta, bez obzira da li u početnoj fazi ispoljava simptome ili ne i stav je da ga treba liječiti. Nizak serumski feritin uvijek je u korelaciji s nedostatkom željeza, ali normalan ili povišeni feritin ne isključuje nedostatak željeza jer je feritin reaktant akutne faze, i nivo mu se povećava u bolestima jetre, upali ili malignitetu. Dakle, adolescent s nedostatkom željeza i akutnom infekcijom ili hroničnom upalom može imati *lažno* normalnu koncentraciju feritina.

Čak i blage sideropenije (Feritin <50 μ g/L) također mogu biti povezane s nepodnošljivošću tjelesnog napora, umorom, nemirnim nogama i drugim neurološkim simptomima pa i poremećajima spavanja. Pacijenti s tim karakteristikama mogu imati koristi od dodavanja željeza čak i ako nisu anemični, mada ti podaci za ovu populaciju nisu u potpunosti potvrđeni [39-45]. Dijagnoza anemije zbog nedostatka željeza (SA) se može postaviti na osnovu niskog serumskog feritina u kombinaciji s niskom koncentracijom hemoglobina. SA je tipično mikrocitna i hipokromna, s anizocitozom (MCV <80 , i RDW > 17) i daje tipičnu sliku u razmazu periferne krvi (slika 2). Promjer normalnog eritrocita odgovara približno promjeru jezgre malog limfocita uz centralno prosvjetljenje koje odgovara trećini promjera. U perifernom razmazu kod SA nalaze se sitni, mali i blijedi eritrociti. Ako se sumnja na drugi uzrok anemije, poput anemije hronične bolesti, gubitka krvi u gastrointestinalnom traktu ili porodične anamneze talasemije potrebna je daljnja obrada. Dijagnoza SA se potvrđuje provođenjem terapije željezom i dokazivanjem porasta serumskog hemoglobina od > 1 g/dL u nastavku praćenja pacijenta. U diferencijalnoj dijagnozi SA treba misliti na sve bolesti koje mogu uzrokovati blagu hipokromnu, mikrocitnu anemiju. Tu spadaju blage nasljedne anemije (talasemije, hemoglobinopatije E) i anemija hronične bolesti. Razlikovanje tih poremećaja navedeno je u tablici (tablica 3). Kombinovane nutritivne anemije (nedostatak vitamina B12 ili folata s malapsorpcijskim stanjima) također mogu otežati dijagnozu SA.

Mnoge bolesti gastrointestinalnog sistema mogu biti povezane s anemijom: celijakija ? može uzrokovati nedostatak željeza zbog malapsorpcije željeza, kao i gastrointestinalnih simptoma; upalne bolesti crijeva ? mogu uzrokovati nedostatak željeza zbog gastrointestinalnog gubitka krvi, malapsorpcije željeza i anemije hronične bolesti.

Tabela 3. Zbunjujuće kl. stanja i faktori u laboratorijskim ispitivanjima anemije nedostatka željeza u djece i adolescenata

Test	Očekivane vrijednosti u SA	Zbunjujuće situacije
Hemoglobin ^[1]	<11 g/dL (6 mj <5 god)<11.5 g/dL (5 to <12 god)<12 g/dL (12 to <15 god, <13 g/dL (Mladići 15 god.i	Virusne infekcije mogu uzrokovati prolazno smanjenje Hb
MCV	<70 fL (1 to <12 god)<80 fL (12 god I stariji)	Talasemija; hemoglobinopatija E
RDW	>15.8 %	Infekcija I upala, hemoliza
Erithrocitni protoporphyrin ^f	>70 to 80 µg/dL	Trovanje olovom
TIBC	>450 µg/dL	Bolesti jetre, upale ili hemoliza mogu smanjiti TIBC
Saturacija transferina	<12 to 15 %	Infekcija ili upala
Serum feritin ^[2]	<12 ng/mL (do 5 god.)<15 ng/mL (5 god I stariji)	Infekcija upala, bolesti jetre
Serum iron	<30 µg/dL	Dnevne varijacije; unos fe; infekcija I upalne bolesti

Liječenje

Uspješna terapija SA podrazumijeva liječenje oralnim preparatima željeza i savjetovanje o pravilnoj ishrani kao i praćenje odgovora na suplementaciju Fe što je i potvrda tačne dijagnoze. Kod adolescenata sa sideropenijom bez anemije korekcija prehrambenih navika može riješiti sideropeniju i bez oralne suplementacije preparatima željeza mada upotreba oralnih preparata željeza generalno brže rješava nedostatak željeza.

Oralna terapija željezom

Za adolescente s nedostatkom željeza, sa ili bez anemije, predlažemo liječenje željeznim sulfatom, koje obezbjeđuje 65 do 130 mg elementarnog željeza (obično jedna do dvije tablete) jednom dnevno, tokom najmanje tri mjeseca. Standardno preporučeno doziranje kod adolescenata varira, u rasponu od 60 do 300 mg elementarnog željeza dnevno primijenjenog u jednoj ili podijeljeno u tri doze [22]. Najjeftiniji preparat je željezni sulfat, on je efikasan, i dobro tolerisan u randomiziranim kliničkim ispitivanjima na manjoj djeci s SA [46]. Preporučuje se doziranje manjim doznim režimima (65 do 130 mg elementarnog željeza dnevno), jer su ispitivanja u odraslih pokazala efikasnost, poboljšanu toleranciju i veću frakcijsku apsorpciju oralnog željeza kod osoba liječenih s relativno malim dozama oralne terapije željezom [47-50]. Ako se koriste drugi oblici terapije željezom, dozu treba izračunati tako da dobije sličnu količinu elementarnog željeza. Veće doze Fe su rijetko potrebne i mogu izazvati gastrointestinalnu intoleranciju.

U adolescenata s blagim nedostatkom željeza koji navode lošu toleranciju svakodnevne terapije željezom, potrebno je prilagoditi režim doziranja svaki drugi dan ili tri

puta nedjeljno (npr. ponedjeljak, srijeda i petak). Ova terapijska strategija je zasnovana na istraživanjima na odraslim osobama s blagim nedostatkom željeza u kojima je alternativno dnevno doziranje (npr. 60 mg svaki drugi dan tokom 28 dana) u poređenju s dnevnim doziranjem (npr. 60 mg dnevno tokom 14 dana zaredom) poboljšalo ukupnu apsorpciju željeza i dovelo do smanjenja nuspojava poput mučnine [49]. U izuzetno siromašnim zemljama sa slabo razvijenim zdravstvom kao efikasna sredstva u borbi sa teškim nedostatkom željeza preporučena je upotreba željeznih lonaca za kuhanje hrane [51] ili primjena *željezne ribice* (Lucky Iron Fish) u toku kuhanja. [52,53].

Druga alternativa redovnom, svakodnevnom uzimanju željeza je terapija sa preparatima Fe jedanput nedjeljno. U jednom istraživanju na indonezijskim adolescentima, terapija sa 60 mg elementarnog željeza uz vitamin C jednom nedjeljno bila je isto efikasna kao i svakodnevna suplementacija istom dozom, ali se bolje podnosila [54]. Slične rezultate pokazale su još neke studije [55-57]. Međutim, ovi terapijski pristupi se temelje na relativno malim dozama željeza (npr. 70 do 100 mg elementarnog željeza jednom nedjeljno) za adolescente što nije dovoljno za liječenje bolesnika s klinički značajnom anemijom. Zbog toga se daje prednost jednom dnevnom doziranju tamo gdje je god to moguće, koristeći relativno male doze elementarnog željeza.

Apsorbcija željeza

Željezo se najbolje apsorbuje u duodenumu i proksimalnom jejunumu te su obložene kapsule željeza ili kaspule sa produženim oslobađanjem, koje željezo ispuštaju u donjim partijama gastrointestinalnog trakta manje efikasna, skupa i nepotrebna terapijska alternativa. Željezo se apsorbuje kao hem željezo (iz hemoglobina i mioglobina u mesu) i nehemsko željezo (soli željeza iz biljne i mliječne hrane) [58]. Hem željezo je visoko bioraspoloživo, ali veliki broj dijeta sadrži malo hem željeza. Zbog toga vegetarijanci imaju veće potrebe za željezom. Na bioraspoloživost željeza utiču i drugi faktori kao što su kalcijum, fitati i tanini u hrani koji smanjuju apsorpciju željeza (tabela 4 i 5). Kalcijum inhibira apsorpciju željeza za čak 60%. Fitati su prisutni u mahunarkama, riži i žitaricama. Optimalno je uzimanje željeza odvojeno od obroka. Istovremena primjena askorbinske kiseline može poboljšati apsorpciju željeza sa ili bez obroka [59,60]. Željezo treba davati dva sata prije, ili četiri sata nakon upotrebe antacida [61].

Tabela 4. Faktori koji utiču na apsorbciju i bioiskoristivost željeza

Apsorbcija hem Fe
Količina hem Fe
Sadržaj Ca u obroku
Apsorpcija nonheme Fe
Status Fe u organizmu
Balans između pozitivnih i negativnih faktora
Pozitivni faktori;
Askorbinska kiselina
Meso ili riba (zajednička konzumacija mesa i dr. namirnica)

Tabela 5. Negativni faktori za apsorpciju i bioiskoristivost željeza

Fitati (u žitaricama)
Polifenoli (čaj, povrće)
Calcium (mlijeko)
Sojini proteini

Intolerancija željeza

Terapija željezom može uzrokovati neugodne gastrointestinalne simptome, kao što su mučnina i opstipacija. Gastrointestinalna intolerancija se često može smanjiti promjenom režima suplementacije. Intolerancija je direktno povezana s količinom unesenog elementarnog željeza. Ispitivanja su pokazala da uzimanje malih doza željeza (npr. 3 mg/kg) rijetko uzrokuje gastrointestinalne simptome [62]. Veće doze su rijetko potrebne i mogu proizvesti veći ili manji stepen intolerancije. Kod izražene intolerancije može se preporučiti uzimanje željeza s hranom, što može umanjiti ili ukloniti gastrointestinalne nuspojave. Naravno u tom slučaju hrana može smanjiti apsorpciju nehemskog željeza, ali ovaj se učinak može umanjiti istovremenom primjenom askorbinske kiseline [59].

Toksičnost

Rizik od preopterećenja željezom tokom liječenja standardnim dozama željeza vrlo je nizak kod djece i adolescenata. Bolesnici s juvenilnom hemokromatozom izloženi su riziku od preopterećenja željezom, no to je vrlo rijedak poremećaj koji se može isključiti prisustvom niske ili normalne vrijednosti feritina u serumu [63]. Akutna intoksikacija željezom može se pojaviti kod male djece nakon slučajnog predoziranja i može biti opasna po život [63].

Savjet o ishrani

Prehrambeni izvori željeza nalaze se u mesu, žitaricama, voću i povrću. Žitarice s obogaćenim željezom većinom doprinose unosu željeza kod sve djece i obično daju dva do tri puta više željeza po obroku u odnosu na meso. Kako bi ispunili svoj preporučeni unos željeza (11 mg za dječake i 15 mg za djevojčice), adolescentima je obično potrebno dva do četiri obroka dnevno koji su bogati željezom. Ako prehrana adolescenta ne ispunjava ove zahtjeve preporučuje se uzimanje multivitamina s željezom. S obzirom da hem izvori željeza (meso, riba) imaju veću bioraspoloživost od izvora koji nisu hem (30% prema 10%), nedostatak željeza može biti posebno čest problem kod vegetarijanaca.

Utvrđivanje etiologije sideropenije i SA

Mnogi adolescenti s SA ili sideropenijom bez anemije pored prehrane sa malom količinom hem željeza imaju i dodatne faktore rizika. Kod svakog adolescenta sa SA treba isključiti gubitak krvi jer u slučaju da postoji klinički nevidljiv gubitak krvi liječenje SA neće biti uspješno. Posebno je izražen taj rizik kod adolescentkinja zbog menstrualnog gubitka krvi. Adolescente (mladiće) s SA treba obavezno ispitati na gastrointestinalni gubitak krvi.

Praćenje pacijenta na terapiji

Kompletnu krvnu sliku sa eritrocitnim parametrima treba provjeriti četiri nedjelje nakon započinjanja terapije željezom kako bi se procijenilo kliničko poboljšanje i terapijska efikasnost. Ovo testiranje treba obaviti kada je pacijent zdrav (bez znakova nedavne bolesti jer virusna infekcija može uzrokovati prolazno smanjenje hemoglobina). Ako se hemoglobin povećao za 1 g/dL (ili 2g/ dL ako je hemoglobin u dijagnozi <10 g / dL), terapija se nastavlja i KKS se ponovno kontroliše jedanput mjesečno do dobitanja normalnih vrijednosti hemoglobina. Terapija se treba nastaviti do ukupnog trajanja od oko 3 mjeseca, jer za to vrijeme će se popuniti i rezerve željeza u organizmu. Za adolescente koji samo imaju sideropeniju, bez SA (Feritin <15 µg/L, s normalnim hemoglobinom), predložena je kontrola KKS i feritina nakon 3 mjeseca. Preporučuje se kontrola nivoa feritina jedanput godišnje.

Slaba saradnja sa pacijentom

Slaba saradnja od strane pacijenta, tj. izostanak ili neredovno i neadekvatno uzimanje terapije su česta pojava u adolescentnoj dobi i na to treba pomisliti u slučaju da se mikrocitna anemija ne popravi nakon četiri nedjelje propisane terapije. Prvi je korak dobro ispitati pacijenta i porodicu kako bi se utvrdilo da li je terapija korištena ili je možda došlo do npr. infekcije u međuvremenu koja je mogla uzrokovati prolazno smanjenje hemoglobina.

Dodatno ispitivanje

U slučaju izostanka odgovora na terapiju potrebno je uraditi i dodatna ispitivanja uključujući serumski feritin, elektroforezu hemoglobina, nivo vitamina B12 i folata kao i testiranje nekoliko stolica na okultnu krv. Ovi će rezultati pomoći da se isključe neke druge vrste anemije koje mogu oponašati SA ili kompromitovati njeno liječenje. Rezultati elektroforeze hemoglobina mogu biti lažno negativni kod pacijenta s istovremenom SA i beta talasemijom.

Postavljanje dijagnoze SA u adolescenciji podrazumijeva i razjašnjenje uzroka njenog nastanka te se ispitivanje može proširiti u smislu dokazivanja drugih poremećaja ili bolesti koje su dovele do nastanka SA (npr: celijakija, bolesti gastrointestinalnog trakta koje su praćenje krvarenjem itd.)

Indikacije za parenteralnu terapiju željezom

Parenteralna primjena željeza uglavnom se smatra drugom linijom terapije za većinu bolesnika s SA zbog visokih troškova, kao i zbog potencijalnih štetnih učinaka [73]. Indikacije za IV terapiju željezom uključuju trajnu anemiju s oralnom intolerancijom željeza ili malapsorpciju a vrlo rijetko i nemogućnost saradnje sa pacijentom i njegovom porodicom. Adolescenti s gastrointestinalnim bolestima, poput sindroma kratkog crijeva ili upalnih bolesti crijeva, mogu imati posebne poteškoće u primjeni peroralnog željeza kao i izostanak terapijskog učinka zbog čega zahtijevaju parenteralnu terapiju željezom. Postoji nekoliko novih oblika intravenske terapije željezom s poboljšanim sigurnosnim profilom. Najčešće se koriste željezna saharoza, željezo dekstran s niskomolekularnom masom i željezna karboksalmatoza [74-77].

Transfuziona terapija

Transfuzijska terapija rijetko je potrebna čak i kod teške SA kod adolescenata, izuzev ako koncentracije hemoglobina nisu ispod 4 do 5 g/dL. Adolescenti mogu imati više poteškoća u podnošenju anemije i mogu imati koristi od transfuzije pri koncentraciji hemoglobina manjoj od 7 g/dL. Transfuzije treba primijeniti kod pacijenata koji ispoljavaju tahikardiju (tahikardija veća 160/min, broj respiracija veći od 30/min, letargija, sinkopa) i treba ih koristiti oprezno (količina transfuzije od 5 ml/kg tokom tri do četiri sata) da bi se spriječila srčana insuficijencija. U odraslih osoba ne preporučuje se transfuzija kod hemodinamski stabilnih bolesnika bez ishemije vitalnih organa, osim ako hemoglobin nije manji od 7 g/dL.

Literatura

1. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011. Publication No. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2. Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf. (Accessed on January 11, 2016).
2. DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accessed on July 11, 2017).

3. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr* 2016; 170:267.
4. From the Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency--United States, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:2114.
5. Hallberg L, Hultén L, Lindstedt G, et al. Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatr Res* 1993; 34:680.
6. Eskeland B, Hunskaar S. Anaemia and iron deficiency screening in adolescence: a pilot study of iron stores and haemoglobin response to iron treatment in a population of 14-15-year-olds in Norway. *Acta Paediatr* 1999; 88:815.
7. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29:628.
8. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care - Periodicity Schedule. www.aap.org/en-us/professional-resources/practice-support/Pages/PeriodicitySchedule.aspx (Accessed on March 14, 2019).
9. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:416.
10. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104.
11. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 2000; 130:440S.
12. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Iron in: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington DC, 2000; p. 339.
13. Vandevijvere S, Michels N, Verstraete S, et al. Intake and dietary sources of haem and non-haem iron among European adolescents and their association with iron status and different lifestyle and socio-economic factors. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:765.
14. Dallman, PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Nutritional Anemias, Fomon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York 1992. p. 29.
15. Fomon SJ, Drulis JM, Nelson SE, et al. Inevitable iron loss by human adolescents, with calculations of the requirement for absorbed iron. *J Nutr* 2003; 133:167.
16. Brittenham, GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hematology Basic Principles and Practice, 2nd ed, Hoffman, R, Benz, EJ Jr, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.
17. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28:729.
18. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348:992.
19. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:778.
20. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146:803.
21. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001; 107:1381.

22. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, et al. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol* 2016; 91:973.
23. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian J Pediatr* 2011; 78:65.
24. Rector WG Jr. Pica: its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. *J Gen Intern Med* 1989; 4:512.
25. Haoui R, Gautie L, Puisset F. [Pica: a descriptive study of patients in a speciality medical center]. *Encephale* 2003; 29:415.
26. Tunnessen WW, Smith C, Oski FA. Beeturia. A sign of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1969; 117:424.
27. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1.
28. Samardžić Predojević J, Hotić Čovičković LJ, Petrović Tepić S, Lolić B.: Primjena humanog rekombinantnog eritropoetina u terapiji anemije prematuriteta, *Bilten Jugoslovenske hematologije* 1997 25/1/76-80.
29. Predojević Samardžić J, Petrović Tepić S. Procjena efikasnosti humanog rekombinantnog eritropoetina u terapiji anemije prematuriteta. *Scripta Medica* 1999 (2):59- 65.
30. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Schaefer EW, Paul IM. Risk-Based Questionnaires Fail to Detect Adolescent Iron Deficiency and Anemia. *J Pediatr* 2017; 187:194.
31. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 2005; 115:315.
32. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN* 2015; 10:e118.
33. Dosman C, Witmans M, Zwaigenbaum L. Iron's role in paediatric restless legs syndrome - a review. *Paediatr Child Health* 2012; 17:193.
34. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* 2017; 32:213.
35. Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage and mild anemia in postural tachycardia syndrome in adolescents. *Clin Auton Res* 2013; 23:175.
36. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:2297.
37. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118:1142.
38. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126:1981.
39. Adish AA, Esrey SA, Gyorkos TW, et al. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:712.
40. Armstrong GR, Dewey CE, Summerlee AJ. Iron release from the Lucky Iron Fish®: safety considerations. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26:148.
41. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, et al. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:177.
42. Shah BK, Gupta P. Weekly vs daily iron and folic acid supplementation in adolescent Nepalese girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:131.

44. Joshi M, Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls--an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. *Glob J Health Sci* 2013; 5:188.
45. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Iron in: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington DC, 2000; p. 292-294.
46. Siegenberg D, Baynes RD, Bothwell TH, et al. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:537.
47. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. *Am J Med* 1987; 82:124.
48. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. *J Nutr* 2000; 130:462S.
49. Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM, et al. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *QJM* 1998; 91:607.
50. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:11.
51. Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1747.
52. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr* 2017; 180:212.
53. Laass MW, Straub S, Chainey S, et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:184.