



Slovensko strokovno stališče za zdravljenje s pripravki železa v nosečnosti

Slovenian professional statement for treatment of anemia in pregnancy with iron supplements

Vesna Fabjan Vodušek,¹ Sabina Čas,² Tanja Premru Sršen,¹ Lili Steblovnik,¹ Samo Zver³

Izvleček

Slabokrvnost je najbolj pogost simptom v nosečnosti. Zaradi razvoja zarodka in hitre rasti ploda se močno povečajo potrebe organizma po železu in vitaminih. Zato je slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa daleč najbolj razširjena oblika slabokrvnosti v nosečnosti. Anemija v nosečnosti je opredeljena z ravni hemoglobina (Hb), ki je manjša od 110 g/L. V normalni nosečnosti se sestava krvi pomembno spremeni. Povečanje celokupnega volumna krvi in hemostatske spremembe so fiziološke spremembe, ki omogočajo, da porodnica brez posledic prenese normalno izgubo krvi med porodom. Plazemski volumen se v nosečnosti poveča za 50 %, masa eritrocitov pa za 18 – 25 %, odvisno od razpoložljivega železa. Te spremembe povzročijo razredčitev koncentracije hemoglobina, kar poznamo kot fiziološko slabokrvnost v nosečnosti. Fiziološka slabokrvnost doseže vrh v 32. tednu nosečnosti. Zaradi fizioloških sprememb odkrijemo s presejalnimi testi v nosečnosti mnogo slabokrvnosti, ki bi sicer ostale neodkrite. Povečane ali spremenjene prehranske in presnovne zahteve v nosečnosti povzročijo, da je slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (sideropenična anemija) bolj pogosta. Prva nepravilnost v biokemičnih izvidih, ki kaže na pomanjkanje železa v nosečnosti, je zmanjšana koncentracija feritina (na pomanjkanje železa lahko sklepamo že, ko je vrednost feritina manjša od 20–30 g/L). Feritin je stabilen in zadovoljivo zrcali zalogo železa, za razliko od vrednosti serumskega železa. Zato učinkovito dodajanje železovih pripravkov in s tem preprečevanje sideropeničnih anemij lahko pričnemo že zelo zgodaj. Tako na zelo enostaven način učinkovito preprečimo nastanek zapletov v nosečnosti, ob porodu in v poporodnem obdobju. Slabokrvnost v nosečnosti je povezana s višjo pogostostjo za prezgodnji porod, nizko porodno težo, z nujnostjo uporabe transfuzije ob in po porodu ter s poporodno depresijo.

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj gradec, Slovenija

³ Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Vesna Fabjan Vodušek, e: vesna.fabjan@mf.uni-lj.si

Ključne besede: slabokrvnost; pomanjkanje železa; nosečnost; presejanje; nadomeščanje

Key words: anemia; iron deficiency; pregnancy; screening; replacement

Prispelo / Received: 2. 11. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 26. 11. 2021

Citirajte kot/Cite as: Fabjan Vodušek V, Čas S, Premru Sršen T, Steblovnik L, Zver S. Slovensko strokovno stališče za zdravljenje s pripravki železa v nosečnosti. Zdrav Vestn. 2022;91(5–6):D11–21. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3312>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Anaemia is the most common symptom in pregnancy. The embryo's development and the rapid foetal growth considerably increase the body's need for iron and vitamins. Therefore, iron deficiency anaemia is by far the most common form of anaemia in pregnancy. Anaemia in pregnancy is defined by a hemoglobin (Hb) level of less than 110 g / L. In a normal pregnancy, the composition of the blood changes significantly. Increases in total blood volume and haemostatic changes are physiological changes that allow the midwife to tolerate normal blood loss during childbirth without consequences. Plasma volume increases by 50% during pregnancy and erythrocyte mass by 18 to 25%, depending on available iron. These changes cause a dilution drop in haemoglobin concentration, known as physiological anaemia in pregnancy. Physiological anemia achieves its peak in the 32nd week of pregnancy. Due to physiological changes, screening tests in pregnancy reveal many cases of anaemia that would otherwise remain undetected. Increased or altered dietary and metabolic requirements during pregnancy make iron deficiency anaemia (sideropenic anaemia) more common. The first abnormality in the biochemical results, which indicates an iron deficiency in pregnancy, is a reduced ferritin concentration (iron deficiency can be inferred even when the ferritin value is less than 20-30 g / L). Ferritin is stable and satisfactorily - in contrast to the value of serum iron - mirrors iron stores. Therefore, the effective addition of iron supplements and thus preventing iron deficiency anaemia can start very early. In this way, we can effectively prevent complications during pregnancy, childbirth, and in the postpartum period. Anaemia in pregnancy is associated with a higher incidence of preterm birth, low birth weight, transfusion use during and after childbirth, and postpartum depression.

1 Uvod

Prispevek predstavi slovensko strokovno stališče o zdravljenju s pripravki železa v nosečnosti, ki so jih pregledali in sprejeli strokovni kolegiji Kliničnega oddelka za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) (dne 20. 05. 2019) in Kliničnega oddelka za porodništvo in ginekologijo UKC LJ (dne 23. 06. 2019), strokovni odbor Hematološkega društva Slovenije (dne 20. 05. 2019), strokovni odbor Združenja za perinatalno medicino Slovenije pri Slovenskem zdravniškem društvu (ZPMS pri SZD) (dne 16. 12. 2019), Strokovni svet za ginekologijo in porodništvo pri Slovenskem zdravniškem društvu (dne 21. 05. 2021) in Glavni strokovni svet Slovenskega zdravniškega društva (dne 09. 11. 2021).

2 Definicija anemije v nosečnosti

Anemijo, po slovensko slabokrvnost, označuje masa eritrocitov v krvnem obtoku in raven hemoglobina (Hb), ki sta manjši od spodnje meje, ki opredeljuje normalne vrednosti. Zmanjšana koncentracija Hb zmanjša oksiformno kapaciteto, tj. sposobnost krvi za prenos kisika. V slovenski strokovni literaturi ne najdemo lastnih vrednosti Hb v nosečnosti, ki opredeljuje anemijo, saj večina člankov povzema vrednosti po tuji literaturi. Po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) (*angl.* WHO) anemijo v nosečnosti opredeljuje raven Hb, ki je manjša od 110 g/L. Britansko združenje za hematologijo opredeljuje anemijo v nosečnosti pri vrednostih Hb, manjših od 110 g/L v prvem trimesečju, manjših od 105 g/L v drugem in tretjem trimesečju in manjših od 100 g/L v poporodnem obdobju. CDC (*angl.* Centers for Disease

Control and Prevention, ZDA) pri anemiji določa Hb, ki je manjši od 110 g/L v prvem in tretjem trimesečju (pri hematokritu (Ht) pod 0,33 in manjši od 105 g/L v drugem trimesečju nosečnosti pri Ht pod 0,32 ter manjši od 100g/L v poporodnem obdobju. Te vrednosti povzema tudi večina slovenske literature (1-6).

Kar tretjina žensk v rodni dobi je slabokrvnih zaradi pomanjkanja železa. Glavni razlog so menstruacije, kar lahko spremlja še nezadosten vnos železa z dieto in/ali zmanjšana absorpcija železa iz črevesja. Podatek o deležu slabokrvnih nosečnic v Sloveniji ni znan. Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS) zbira podatke le za nosečnice, ki imajo raven Hb v nosečnosti manjšo od 100 g/l. Med letoma 2007 in 2017 je imelo po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) diagnozo 099.0 (anemija) vpisano 3,0 % (LJ 3,1%) vseh nosečnic, od tega jih je 92,9 % (LJ 94,2 %) jemalo pripravke železa v nosečnosti. Glede na ocene SZO za zahodno Evropo in severno Ameriko naj bi bilo nosečnic s Hb, nižjim kot 100 g/l, 11 % (7).

3 Fiziološke spremembe pri anemiji v nosečnosti

V nosečnosti se prostornina plazme poveča za 50 % in skupna masa eritrocitov za 18–25 %. Oboje povzroči razredčitveni padec koncentracije Hb, oz. fiziološko anemijo v nosečnosti. Ta doseže vrh v 32. tednu nosečnosti. Odsotnost fiziološke anemije lahko napoveduje zaplete v nosečnosti, kot so preeklampsija, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice in mrtvorojenost (1,5,6,8).

Tabela 1: Razdelitev anemij glede na čas nastanka. Povzeto po Modic M, et al., 2018 (10).

Pridobljene anemije	Prirojene anemije
anemija zaradi pomanjkanja železa, folne kisline, vitamina B ₁₂	talasemija minor in talasemija major
anemija zaradi krvavitev	anemija srpastih celic
anemija zaradi kronične bolezni in vnetja	ostale hemoglobinopatije
pridobljene hemolitične anemije	prirojene hemolitične anemije

Prikrita izguba železa v nosečnosti znaša približno 1 mg/dan. Zunaj obdobja nosečnosti se iz hrane vsrka v prebavilih 1 – 2 mg železa na dan. V nosečnosti dnevna potreba po železu naraste na povprečno 4 mg (od 2,5 mg v zgodnji nosečnosti do 6,6 mg v zadnjem trimesečju). Nosečnica lahko zadosti povečani potrebi le z mobiliziranjem zalog železa v telesu, če jih seveda ima. Če zalog, preden zanosi, ni, se razvije anemija v nosečnosti (8). Vegetarijanka so pri tem bolj ogrožene. Ob pomanjkanju železa se v krvi najprej zmanjša vrednost feritina in šele nato vrednost serumskega železa. Ker je feritin beljakovina pri vnetnem dogajanju, slednje velja samo v primerih, ko je človek zdrav. Povprečen volumen eritrocitov (*angl.* MCV) se prav tako zmanjša in je pomemben laboratorijski kazalec anemije zaradi pomanjkanja železa. Pomanjkanje železa vpliva na encime, odvisne od železa, ki so prisotni v vsaki celici. To povzroči pomembne spremembe v delovanju telesa, kot so moteno delovanje mišic, moteno nevrotransmitsko delovanje, zmanjšana sposobnost za telesno dejavnost, epitelne spremembe in spremembe v delovanju prebavil (1-3,8,9).

Glede na svetovna poročila, predvsem SZO (WHO), ocenjujemo, da se pomanjkanje železa pri nosečnicah v Sloveniji pojavi pri približno 30–40 % nosečnic (1-4,8,10).

4 Klasifikacija anemij

- Anemije se delijo lahko:
 - glede na čas nastanka (prirojene ali pridobljene anemije kot tudi akutne in kronične, akutno nastalo anemijo pa najpogosteje povezujemo s krvavitvijo);
 - glede na vzrok;
 - glede na morfološke značilnosti eritrocitov.

Razdelitev anemij prikazujejo **Tabele 1–3**. Prav morfološka razvrstitev se uporablja najpogosteje. V priloženih se bomo osredinili predvsem na **anemijo zaradi pomanjkanja železa**, ki je v nosečnosti najpogostejša.

5 Diagnosticiranje

Simptomi in znaki anemije v nosečnosti so, razen v primeru hude anemije, nespecifični in enaki kot pri anemiji nasploh. Najpogostejši simptom je utrujenost, upad telesne zmogljivosti, zadihanost ob naporu, dispneja, bledica kože in vidnih sluznic, občutek šibkosti/nemoči, glavobol, palpitacije, omotica, ortostat-ske sinkope, šumenje v ušesih in razdražljivost¹.

Tabela 2: Razdelitev anemij glede na vzrok. Povzeto po Modic M, et al., 2018 (10).

Patofiziološki razlog anemije	Bolezni vzrok
ZMANJŠANA TVORBA ERITROCITOV Presnovna/nutritivna	pomanjkanje železa
	pomanjkanje folne kisline
	pomanjkanje vitamina B ₁₂
	odpoved kostnega mozga
	aplastična anemija
	mieloftična anemija
	anemija pri kroničnih boleznih in vnetju
	endokrinopatije
	anemija zaradi zdravil
	POVEČANA RAZGRADNJA ERITROCITOV Prirojene hemolitične anemije
talasemija major in minor	
hereditarna sferocitoza	
pridobljene hemolitične anemije	
avtoimuna hemolitična anemija	
mikroangiopatična anemija	
splenomegalija	
KRVAVITEV	bakterijske okužbe / sepsa

Tabela 3: Razdelitev anemij glede na morfološke značilnosti eritrocitov. Povzeto po Modic M, et al., 2018 (10).

Mikrocitna anemija (MCV, manjši od 80 fL)	Normocitna anemija (MCV 80–100 fL)	Makrocitna anemija (MCV, večji od 100 fL)
pomanjkanje železa	akutna krvavitev	pomanjkanje folne kisline
talasemija (v Sloveniji praviloma oblika minor)	začetna anemija zaradi pomanjkanja železa; kombinirano pomanjkanje železa in folatov/B₁₂	pomanjkanje vitamina B ₁₂
anemija pri kroničnih boleznih in vnetjih (redko)	hemolitične anemije	mielodisplastični sindrom in hipotireoza

Legenda: MCV – povprečen volumen eritrocita (*angl.* mean corpuscular volume).

Krvna slika, v njej pa vrednosti hemoglobina (Hb), hematokrita (Ht) in MCV, je osnovna preiskava ob sumu na anemijo (Slika 1). Ob začetni anemiji gre za blago mikrocitno anemijo in mikroctoza. V začetnem obdobju anemije ali ob pridruženem pomanjkanju folatov in/ali B₁₂, je anemija lahko normocitna. Če barvamo z metilenskim modrilom, bo število retikulocitov zmanjšano. Toda tudi če bo število retikulocitov normalno, bo dejansko število manjše, kot bi pričakovali, če upoštevamo raven anemije. Anemija zaradi pomanjkanja železa je hipokromna, kar pomeni, da so eritrociti »slabo obarvani« z železom (1,9,11).

Po merilih SZO govorimo o anemiji pri zdravi osebi, ki ni noseča, kadar je raven Hb manjša od 120 g/L pri ženski in manjša od 130 g/L pri moškem. Razlika je v količini testosterona, ki zvišuje hematokrit in hemoglobin. Upoštevati pa velja tudi »repe« Gaussovih krivulj. Velja tudi pravilo 10 %. Če posameznik ve za svojo raven Hb, ko je zdrav, potem je lahko zmanjšanje te ravni za 10 % in več, lahko že prvi znak anemije. Ob tem je raven Hb še lahko v okviru normale (7).

O anemiji v nosečnosti govorimo pri vrednostih Hb (1):

- manjših od 110 g/L v prvem in tretjem trimesečju,
- manjših od 105 g/L v drugem trimesečju,
- manjših od 100 g/L v poporodnem obdobju.

V 10 % primerov pomanjkanje železa v krvni sliki označuje še: levkopenija, nekoliko pogosteje pa reaktivna trombocitoza. Način njenega nastanka ni poznan. Obe nepravilnosti izzvenita, ko odpravimo pomanjkanje železa (9).

Prva nepravilnost v biokemičnih izvidih (Slika 2), ki kaže na pomanjkanje železa v nosečnosti, je zmanjšana koncentracija *feritina*. Pri zdravih nenosečih ženskah je normalen razpon koncentracij med 10 in 150 µg/L. Koncentracija feritina, manjša od 10 µg/L, kaže na pomanjkanje železa. Toda na pomanjkanje lahko pomislimo že, ko je vrednost feritina še v normalnem območju,

a manjša od 20–30 µg/L. Zato lahko pričnemo že zelo zgodaj učinkovito preprečevati sideropenično anemijo z zdravili. Vrednost feritina, manjšo od 20–30 µg/L, nekateri povezujejo s sindromom kronične utrujenosti. Raven feritina razložimo vedno v skladu z vrednostmi železa v serumu in vrednostmi vezavnih zmogljivosti železa v krvi nosečnice (1-3,9,11-13).

Literatura med diagnostičnimi možnostmi opisuje še cinkov protoporfirin (ZPP), sTfR (topni receptor za transferin) in vsebnost Hb v retikulocitih. Realno pa jih ne uporabljamo. Je pa koristen podatek število retikulocitov v periferni krvi. Poleg diagnosticiranja, lahko sledimo odgovor na zdravljenje z železom tako, da sledimo njihovu porastu v periferni krvi. Železa v kostnem mozgu pri sumu na pomanjkanje železa nikoli ne določamo (9).

Odkritje železoregulacijskega hormona hepcidina leta 2001 je spremenilo naše razumevanje motenj, povezanih s presnavljanjem železa. Hepcidin je peptidni hormon, ki nastaja v jetrih, in je ključni dejavnik za uravnavanje sistemske homeostaze železa. Neuravnotežena tvorba prispeva k patogenezi spektra motenj železa. Hepcidin s svojim delovanjem blokira prehajanje železa v plazmo preko različnih poti: zmanjšanja absorpcije iz dvanajstnika, sproščanja železa iz makrofagov, recikliranja starih rdečih krvnih celic in mobiliziranje shranjenega železa iz hepatocitov. Zmanjšanje plazemske razpoložljivosti povzroči z razgradnjo železovega prenašalca ferroportina. Tvorba hepcidina se strogo uravnava: poveča se s povečano plazemsko koncentracijo železa in večjo vsebnostjo železa v jetrih kot mehanizem za vzdrževanje stabilnih ravni železa v telesu, zmanjša se ob povečani eritropoezi in poveča zaradi akutnega vnetja, kar je obrambni mehanizem telesa, ki s tem omeji razpoložljivost zunajceličnega železa za mikrobo (14,15).

Na osnovi dosedanjega znanja se zaradi delovanja hepcidina priporoča nadomeščanje železa s peroralnimi ali intravenskimi oblikami železa v presledkih vsaj 24–48 ur med odmerki (14,15).

Vzorec: EDTA

Krvna slika (analizator)				Diferencialna krvna slika (mikroskop)	
Preiskava		Izsledek	Ref. vr.	Preiskava	Izsledek
Levkocitna krvna slika				Blasti [%]	0
Levkociti [10 ⁹ /L]		7.11	3.9 - 11.1	Promielociti [%]	0
Nevtrofilci [10 ⁹ /L]		4.35	1.5 - 7.4	Mielociti [%]	0
Limfociti [10 ⁹ /L]		1.92	1.1 - 3.5	Metamielociti [%]	0
Monociti [10 ⁹ /L]		0.62	0.21 - 0.92	Pal. nevtrofilci [%]	0
Eozinofilci [10 ⁹ /L]		0.13	0.02 - 0.67	Segm. nevtrofilci [%]	67
Bazofilci [10 ⁹ /L]		0.09	0.00 - 0.13	Eozinofilci [%]	2
Eritroblasti [10 ⁹ /L]		0.00		Bazofilci [%]	0
Nevtrofilci [%]		61.2		Limfociti [%]	25
Limfociti [%]		27.0		Promonociti [%]	0
Monociti [%]		8.7		Monociti [%]	6
Eozinofilci [%]		1.8		Plazmatke [%]	0
Bazofilci [%]		1.3			
Eritroblasti [%]		0.0		Eritroblasti [/]	0
Eritrocitna krvna slika				Absolutne vrednosti (mikroskop)	
Hemoglobin [g/L]	L	94	118 - 148	Nevtrofilci [10 ⁹ /L]	4.76
Hematokrit [/]	L	0.317	0.36 - 0.44	Eozinofilci [10 ⁹ /L]	0.14
Eritrociti [10 ¹² /L]		4.71	3.88 - 4.99	Limfociti [10 ⁹ /L]	1.78
PVE [fL]	L	67.3	82 - 98	Monociti [10 ⁹ /L]	0.43
PHE [pg]	L	20.0	27.3 - 32.6		
PKHE [g/L]	L	297	316 - 349		
KVVE [%]	H	18.4	9.9 - 15.5		
Retikulociti [10 ⁹ /L]		34.9			
Retikulociti [%]		0.74	0.4 - 2.5		
PSVE [fl]		43.5			
Trombocitna krvna slika					
Trombociti [10 ⁹ /L]		305	157 - 384		
VST [%]		0.34			
PVT [fl]		11.0	6.5 - 11.6		
KVVT		17.1			

Slika 1: Primer laboratorijskega izvida pri mikroцитni anemiji. Diferencialnodiagnostično bi lahko šlo za pomanjkanje železa ali talasemijo minor. Povzeto po Vidali GC, et al., 2015 (11).

Preiskava		Vrednost	Enote	Orientacijske ref. vrednosti
S-Glukoza		4,5	mmol/L	3.6 - 6.1
S-Sečnina	L	2,5	mmol/L	2.8 - 7.5
S-Kalij		4,43	mmol/L	3.80 - 5.50
S-Natrij		137	mmol/L	135 - 145
S-Klorid		100	mmol/L	95 - 105
S-Kalcij		2,40	mmol/L	2.10 - 2.60
S-Fosfat (P) anorg.		1,17	mmol/L	0.80 - 1.40
S-Cel. CO2		26	mmol/L	24 - 32
S-Kreatinin		47	μmol/L	44 - 97
oGF (MDRD)		nad 90	glej =>	mL/min/ 1,73 m ²
S-Urat		204	μmol/L	150 - 480
S-Bilirubin cel.		6	μmol/L	do 17
S-Bilirubin dir.		2	μmol/L	do 5
S-Proteini		78	g/L	65 - 80
S-Albumin		44	g/L	32 - 55
S-A. Fosfataza		0,77	μkat/L	do 1.74
S-AST		0,29	μkat/L	do 0.52
S-ALT		0,19	μkat/L	do 0.56
S-gama-GT		0,17	μkat/L	do 0.63
S-LDH		2,63	μkat/L	do 4.12
S-Železo (III)	L	1,9	μmol/L	10.7 - 28.6
S-UIBC	H	86,5	μmol/L	38.5 - 46.6
S-TIBC	H	88,4	μmol/L	44.8 - 80.6
S-Feritin	L	1	μg/L	10 - 120
S-CRP		pod 3	mg/L	0 - 5.0

Slika 2: Značilen izid pri pomanjkanju železa: zmanjšana raven serumskega železa in feritina in povečani prenašalci železa v krvi. Povzeto po Vidali GC, et al., 2015 (11).

Empirični poskus zdravljenja z železom je diagnostični in terapevtski ukrep. Po 5 dneh zaznamo porast števila retikulocitov v periferni krvi. Vrh je 10 dni po začetem zdravljenju. Če po 2 tednih jemanja železa preverimo vrednost Hb v krvi, moramo opaziti povečevanje. V obdobju 3–4 tednov pričakujemo porast vsaj za 10 g/L. Kolikor pričakovanega odziva ni, preverimo, ali bolnik železo sploh jemlje in ali je predpisani odmerki

Tabela 4: Referenčne vrednosti preiskav, ki opredelijo »status železa«. Povzeto po Modic M, et al, 2018 (10) in van den Broek NR, et al., 1998 (17).

	Normalne vrednosti (zdrave, nenoseče ženske)
Serumsko železo	13–27 μmol/L
Koncentracija TIBC	45–72 μmol/L
Feritin	30–120 μg/L
Saturacija transferina	15–50 %

Legenda: TIBC – *angl.* total iron-binding capacity.

železa dovolj velik, ker so sicer potrebne dodatne natančnejše diagnostične preiskave (1,9,12,16-18).

Določitev feritina pred zdravljenjem z železom je potrebna pri osebah s sumom ali z že znano hemoglobinopatijo. V Sloveniji so to praviloma nosečnice, ki imajo talasemijo beta minor. Zanje sta značilna raven Hg 90–110 g/L, ki jo spremlja nesorazmerno majhna vrednost MCV, tj. okoli 60 fL. Raven železa in feritina v serumu pa je praviloma normalna. Redko je v diferencialni diagnozi mikrocitne anemije tudi anemija zaradi kronične bolezni/vnetja. Izjema so primeri, ko je pomanjkanju železa pridruženo pomanjkanje folatov ali B₁₂ (12,16-18). Referenčne vrednosti preiskav in spreminjanje le teh ob razvoju anemije pri nosečnicah so predstavljene v Tabelah 4 in 5.

6 Nosečnica in klinične posledice anemije

Blaga slabokrvnost z vrednostmi Hb pod 110g/l je povezana z utrujenostjo, zaspanostjo, slabim počutjem, brezvoljnostjo, zadihanostjo, razbijanjem srca, vrtoglavico, ortostatizmi, pa tudi s slabšo rastjo ploda. Ključne organske sisteme lahko kvarijo raven Hb, ki je manjša od 70 g/L, zato je takrat potrebno ukrepati takoj. Huda slabokrvnost z vrednostmi Hb, manjšimi od 60 g/L, je povezana s spontanimi splavi, z oligohidramnijem, s spremenjenimi pretoki krvi v žilah, tudi v maternici in posteljici, s sumljivim CTG, s hipoksemijo pri plodu, s povečanim tveganjem za prezgodnji porod, z nizko porodno težo, z zastojem plodove rasti, s smrtjo ploda v maternici, z večjo krvavitvijo ob porodu in po njem (19).

Otroci, rojeni materam z anemijo zaradi pomanjkanja železa, imajo pomembno zmanjšano raven feritina v popkovnični krvi. Manjša zaloga železa pri novorojenčkih slabokrvnih mater vpliva na zalogo železa in

Tabela 5: Razvoj sideropenične anemije. Povzeto po Modic M, et al, 2018 (10) in van den Broek NR, et al., 1998 (17).

	Normalno s-Fe brez anemije	Pomankanje s-Fe brez anemije	Pomanjkanje s-Fe zmerna anemija	Pomanjkanje s-Fe huda anemija
Serumsko Fe (μmol/L)	10,7–26,7	10,7–26,7	<10,7	<7,1
TIBC (μmol/L)	53,7– 64,4	53,7– 69,8	62,6–72,6	>73,4
Hb (g/l)	>120	>120	90–120	<80
s-Feritin (μg/L)	40–200	<40	<20	<10
Morfologija eritrocitov	normalna	normalna	hipohromija	hipohromija in mikrocitoza

Legenda: s-Fe – serumsko železo.

na razvoj slabokrvnosti v prvem letu otrokove starosti, ko je vnos železa majhen. Pri otrocih s pomanjkanjem železa so opazili motnje v vedenju zaradi sprememb v koncentraciji kemičnih mediatorjev v možganih. Pomanjkanje železa tudi brez anemije vodi v zmanjšano umsko razvojno sposobnost, kar lahko pri nekaterih otrocih izboljšamo z dodajanjem železa (20–23).

7 Zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa v nosečnosti

7.1 Dietni ukrepi

Povprečen dnevni vnos železa z dieto za ženske je 10 mg. V nosečnosti so potrebe po železu približno 3-krat višje in rastejo s trajanjem nosečnosti. Priporočeni dnevni vnos železa v drugi polovici nosečnosti je 30 mg. Iz hrane se absorbira približno 10 % železa, ob pomanjkanju pa se resorpcija poveča na 20 %. Železo je v hrani prisotno v dveh oblikah. Hemska oblika je v živilih živalskega izvora, nehemska pa v živilih rastlinskega izvora. Možnost absorpcije železa iz prebavil v organizem močno niha. Bolje se absorbira železo v hmski kot nehmski obliki. Hemska oblika železa se nahaja v rdečem mesu, ribah in perutnini, nehemska pa v sadju, zelenjavi, oreščkih in žitu. Resorpcijo železa motijo vlaknine v živilih, kofein in tein (10,12).

Hrana, ki vsebuje mnogo železa: rdeče meso (jetra imajo največ železa, in sicer 12 g na 100 mg živila), ribe, perutnina, jajca (rumenjaki), zelena listnata zelenjava (špinata, solata, radič ...), brokoli, stročnice (fižol in grah vsebujeta 10 mg na 100 mg živila), čičerika, mandeljni, marelice, rdeča pesa, šipek, dateljni, rozine in smokve (10).

Poleg ustrezne prehrane je potrebno spremeniti prehranjevalne navade in na ta način povečati možnost

absorpcije železa (5,10).

- Izogibanje pitju kave, čaja in ostalih napitkov, ki vsebujejo kofein, tein, saj znižujejo absorpcijo železa.
- Omejitev vnosa kalcija. Dodatki k prehrani, ki vsebujejo kalcij, se jemljejo uro pred ali po zaužitju oralnih pripravkov železa. Enako velja za mlečne izdelke, ki vsebujejo kalcij.
- Polnozrnata žita so odlični viri železa, vendar vsebujejo fitate, ki ovirajo oralno absorpcijo železa. Zato jih je potrebno uživati ločeno od živil, bogatih z železom.
- Resorpcijo oralnih pripravkov železa izboljša vitamin C. Zato svetujemo, da se pripravki železa jemljejo s pomarančnim ali limoninim sokom (1-5,9,10).

Nadvse pomembno pa je poudariti, da **železa ni mogoče nadomestiti prav z nobeno vrsto diete, kadar pri osebi že obstaja pomanjkanje železa**. Ob vsakršnem pomanjkanju železa je potrebno farmakološko ukrepanje, torej zdravljenje z zdravili (1-5,9,10,13).

Navadno za korekcijo sideropenične anemije zadostuje že dnevni vnos 120 mg elementarnega železa na dan (1-7,10,12).

Vse nosečnice je potrebno seznaniti o dietnih ukrepih, virih železa in dejavnikih, ki povečajo ali zmanjšajo absorpcijo železa – svetuje se tudi uporaba informativnih zloženok.

7.2 Pripravki železa

7.2.1 Pripravki za peroralno uporabo

Pripravki železa za oralno zdravljenje so učinkoviti, poceni in varni. Vsebujejo dvovalentno (oblika ferrous) ali trivalentno (oblika ferric) obliko železa. Občutno boljša je absorpcija dvovalentnega železa, zato gre za

Tabela 6: Indikacije za določitev serumskega feritina. Povzeto po Skopec B, et al., 2008 (12).

Določitev serumskega feritina	
Znana hemoglobinopatija	Najstnice
Anamneza parenteralnega nadomeščanja železa	Anamneza nedavne krvavitve
Osebna anamneza anemije v preteklosti	Nagnjenost h krvavitvi
Mnogorodnice	Jehovove priče
Ponovna nosečnost < 1 leto po porodu	Zmanjšana reabsorpcija Fe (po želodčnem obvodu ali pri KVČB)
Vegetarijanstvo	Neodzivnost na peroralno zdravljenje s Fe

Legenda: KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen; Fe – železo.

zdravilo izbire, a ne nujno. Najpogostejši stranski učinek je zaprtje oz. nastanejo prebavne motnje. Priporočeni odmerek je 120–240 mg železa dnevno (tableto zaužijemo na prazen želodec eno uro pred obrokom skupaj z vitaminom C) (1,10,12).

SZO priporoča dodajanje 30–60 mg železa dnevno nosečnicam z normalno zalogo železa in 120–240 mg dnevno nosečnicam z zmanjšano zalogo ali s praznimi zalogami železa. Ali potrebujejo dodatno železo prav vse nosečnice, ni povsem jasno. Smernice Britanskega združenja za hematologijo rutinskega nadomestnega zdravljenja z železom ne priporočajo vsem nosečnicam (5,6).

Ob zaznavi mikrocitne anemije in pri vrednostih feritina, manjših od 30 µg/L, uvedemo tablete železa, in sicer 1-krat dnevno 150–200 mg železa v obliki tablet 2–3 zaporedne mesece. Sledi še 3- do 4-krat mesečno jemanje tablet železa po 100 mg dnevno za zapolnitev zalog železa v telesu (1-6,12,13).

Napotitev na sekundarno raven je potrebna ob anemiji s simptomi in/ali hudi anemiji (vrednost Hb manjša od 70 g/l), gestaciji nad 34 tednov ali v primeru, da po empiričnem zdravljenju pričakovanega porasta dviga vrednosti Hb ni.

Kadar v krvni sliki anemije ne zaznamo, nosečnica pa ima povečano tveganje za pomanjkanje železa, potem pri vrednostih feritina, manjših od 30 µg/L, uvedemo zdravljenje s 65 mg železa dnevno. Hemogram in preiskavo feritina ponovimo čez 6–8 tednov (3-5,8).

Indikacije za določitev serumskega feritina pri nosečnicah so v Tabeli 6.

Zdravljenje je ustrezno, če se koncentracija Hb poveča vsaj za 2–3 g/L na teden oz. 10 g/L v 3–4 tednih. Učinkovitost je slabša predvsem zaradi slabega sodelovanja nosečnic in zaradi neželenih učinkov železovega pripravka, kot so slabost, občutek nelagodja v območju žličke in zaprtje. Zaradi stranskih učinkov

predpišemo najmanjši še učinkoviti odmerek. Če se pojavijo stranski učinki, najprej poskusimo zamenjati pripravek. Izogibati pa se je treba pripravkom z gastrorezistentnimi oblogami in pripravkom s podaljšanim sproščanjem. Večina železa se namreč absorbira v začetnem delu tankega črevesa. Hemogram ponovimo ob naslednjem kontrolnem pregledu (po 4 tednih). S peroralnim zdravljenjem nadaljujemo še 3 mesece po izboljšanju anemije in vsaj 6 tednov po porodu. Če po začetem zdravljenju ni izboljšanja, razmislimo o intravenskih pripravkih železa (1,12).

Za peroralno zdravljenje je železo na voljo v dvovalentni obliki (železov fumarat, železov sulfat, železov glukonat) ali trivalentni obliki (kompleksi železovega oksida in polimaltoze, železov proteinsukcinilat).

V Sloveniji so na voljo naslednji pripravki dvovalentnega železa v obliki železovega sulfata: Eisensulfat® Lomapharm®, Haematopan®, Retafer®, Tardyfer®, Tardyferon®, trivalentno pa le tablete in sirup Ferrum Lek® (kompleksi železovega oksida in polimaltoze) ter sirup Legofer® (železov proteinsukcinilat). Pri sirupih, ki so namenjeni predvsem otrokom, moramo paziti, da odraslemu predpišemo dovolj velik odmerek.

7.2.2 Pripravki železa za parenteralno uporabo

Parenteralno zdravljenje je na mestu pri neprenašanju oralnih pripravkov, v primeru zmanjšane absorpcije železa iz prebavil in vedno pri kroničnih boleznih in vnetjih (npr. kronična vnetna črevesna bolezen, kronični gastritis, ženske po bariatričnih operacijah, revmatološke bolezni, osteomielitis ...). Pri vnetjih gre za »anemijo zaradi kronične bolezni/vnetja«, ko se zaradi povečane vrednosti hepcidina železo ne absorbira iz prebavil. Vrednost hepcidina je povečana ob vnetjih in tedaj zavira absorpcijo železa iz prebavil in sproščanje železa iz zalog, uskladiščenih v makrofagih. Način

dajanja parenteralnega železa je vedno intravenski (i.v.) – tj. v žilo. Injiciranje v mišico (i.m.) se odločno odsvetuje. Pred intravenskim zdravljenjem je smiselno določiti vrednost feritina. Nikoli pa tega zdravljenja ne kombiniramo z oralnimi pripravki železa, saj zaradi velikih vrednosti železa v serumu ni oralne absorpcije v prebavilih. Kontraindikacije za intravensko zdravljenje so: anamneza anafilaktične reakcije (preobčutljivosti) na železo, prvo trimesečje nosečnosti, aktivna okužba in kronična jetrna bolezen. Anafilaktične reakcije po intravenskem dajanju pripravkov so bile posledica dekstrana, ki so ga vsebovali stari pripravki železa, ki pa jih ne uporabljamo več (12,13).

Pri neodzivnosti na nekajtedensko peroralno zdravljenje, ob anemiji z vrednostjo Hb, manjšo od 90 g/L po 34. tednu nosečnosti, po porodu in pri anemiji z zmanjšano vrednostjo serumskega feritina (< 9 μmol/L) se priporoča dajanje železove karboksimaltoze. Enkratni odmerek, s katerim zdravimo in ga lahko ponovimo po 2–3 tednih, je 500 ali 1000 mg i. v. Celokupno ne sme presegati 1500 ali 2000 mg. Odmerek vedno prilagodimo telesni masi nosečnice. Nikoli pa ne kombiniramo oralnega in intravenskega načina zdravljenja. Kadar je potrebno, pričnemo peroralno zdravljenje 4–6 tednov po zadnjem intravenskem odmerku (1,12,13).

Železova karboksimaltoza se veže v kostnem mozgu. Zato je klinična učinkovitost največja 2–3 tedne po intravenskem zdravljenju. Ponovni odmerek je smiseln po 2–3 tednih, če se anemija zadostno ne popravi in zaloge železa niso optimalne (12,13).

Starejši intravenski pripravek železa je železov (III) oksid saharat. Ta se veže v periferni krvi, zato se njegovo klinično učinkovanje omejuje na nekaj dni. Zdravilo zato dajemo dvakrat ali trikrat tedensko. Skupni odmerek praviloma ne presega 1000 mg, enkratni pa ne sme presegati 200 mg.

Pripravki, ki vsebujejo železov saharat, so boljši in predvsem varnejši, ker se redkeje pojavi anafilaktična reakcija v primerjavi s pripravki, ki vsebujejo železov dextran. Toda pri obojih so potrebne večkratne infuzije (12,13).

Za parenteralno zdravljenje je potrebna trivalentna oblika železa. V Sloveniji so dostopni Iroprem® (železova karboksimaltoza), Monofer® (železova derizomaltoza), Venofer® (železovega (III) oksid saharat), ki jih praviloma tudi uporabljamo. Na voljo je še Ferrum Lek® (železov (III) oksid z dekstranom) in Ferrologic® (železovega (III) oksid saharat), s katerima pa sami nimamo izkušenj.

7.3 Transfuzija

Zdravljenje s transfuzijo koncentriranih eritrocitov pride v poštev pri hudi anemiji z izrazito klinično sliko. Najpogosteje je to tik pred porodom (vrednosti Hb, ki so manjše od 60 g/l) ali ob akutno nastali anemiji zaradi krvavitve. Odločitev o zdravljenju s krvjo mora biti vedno prilagojena posamezniku (24,25).

7.4 Spodbujevalci eritropoeze

Eritropoetin, ali na krajše EPO, je po kemični sestavi glikoprotein in najpomembnejši hematopoetski rastni dejavnik rdeče celične vrste. Filogenetsko ga uvrščamo med citokine. Deluje neposredno na prekursorje eritrocitov v kostnem mozgu in uravnava njihovo proliferacijo, zorenje in diferenciacijo. Osrednji del eritrocita je Hb, na katerega se v pljučih veže kisik in se z eritrociti prenaša v vsa periferna tkiva v telesu. Pomanjkanje eritropoetina povzroči manjše število eritrocitov in zmanjša koncentracijo Hb v krvi. Normalne plazemske koncentracije eritropoetina so 0,01–0,03 i.e./ml. Za zdravljenje uporabljamo sintetični eritropoetin. Uporabljamo ga pri bolnikih, ki zaradi bolezni ledvic ne tvorijo dovolj eritropoetina. Za zdravljenje s sintetičnim eritropoetinom pa morajo imeti bolniki zadostno zalogo železa, folne kisline in vitamina B₁₂, saj so te sestavine nujno potrebne za tvorbo Hb (10,13,24).

8 Predlog obravnave in zdravljenja anemije zaradi pomanjkanja železa v nosečnosti (strokovno stališče)

Prvo stališče

Določitev krvne slike ob prvem (do 12. tedna), tretjem (20. teden) in šestem (32. teden) pregledu v nosečnosti v okviru preventivnega programa oskrbe nosečnice.

Drugo stališče

Pri mikrocitni ali normocitni anemiji ob zmanjšani vrednosti hemoglobina in hematokrita se prične empirično peroralno zdravljenje s pripravkom železa. Odvzame se tudi kri za železo in feritin. Hemogram in feritin se kontrolira čez 3–4 tedne. Zdravilo izbire je pripravek z dvovalentnim železom 120–240 mg/ 24–48 ur na prazen želodec 1 uro pred obrokom skupaj z virom vitamina C.

Tretje stališče

Napotitev na sekundarno raven je potrebna pri anemiji z izrazitimi simptomi in/ali pri hudi anemiji (vrednost Hb, manjša od 70 g/l), anemiji v nosečnosti nad 34. tedni, pri nosečnicah s težavami pri reapsorpciji Fe (KVČB, kronični gastritis, ženske po bariatričnih operacijah) ali kadar ni izboljšanja po empirično uvedenem zdravljenju ob dejstvu, da se primanjkljaj železa potrdi.

Četrto stališče

Zdravljenje je zadovoljivo, če se koncentracija Hb povečuje za 2–3 g/L na teden oz. ≥ 10 g/L v 3–4 tednih.

Peto stališče

Če po empiričnem zdravljenju ni pričakovanega dviga vrednosti Hb, pomislimo na nejeemanje pripravkov železa, v nadaljevanju pa tudi na nepravilno diagnozo (talasemija minor, pridružena druga bolezen, malabsorpcija ali krvavitev), kar zahteva nadaljnjo opredelitev.

Šesto stališče

Kadar gre za moteno absorpcijo železa v prebavilih, neodzivnost na oralne pripravke železa, sopojava zdravljenja ali pa je potreba po hitrem porastu Hb velika, je na mestu intravensko dajanje železa.

Sedmo stališče

Pri obporodni krvavitvi, večji od 500 mL, se 48 ur po porodu določi krvna slika. Če je vrednosti Hb manjša od 100 g/L, se predpiše zdravljenje s 120–240 mg/24–48 ur oralnega železa za 3 mesece. Kontrolni hemogram se opravi pri osebnem zdravniku.

Podatki so povzeti iz smernic WHO, RCOG, ACOG, RANCOG in SOGC ter člankov, ki se nanašajo na preprečenje, diagnosticiranje in zdravljenje anemije v nosečnosti.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

1. Premru-Sršen T. Anemije v nosečnosti. In: Bricl I, Lamprecht N, eds. Transfuzijska medicina v porodništvu. 3-4 dec 2004; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Zavod RS za transfuzijsko medicino; 2004.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008;156(5):588-600. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x PMID: 22512001
3. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588-600. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x PMID: 22512001
4. Royal college of obstetricians and Gynaecologists. RCOG guidelines. Anemia and pregnancy. London: RCOG; 2009 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/search-results/?q=rcog%20guidelines%20for%20anaemia%20in%20pregnancy>.
5. World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: WHO; 2012 [cited 2021 Dec 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77770/9789241501996_eng.pdf;jsessionid=1A2B3BE3D61DD5FC616331CCB6B39657?sequence=1.
6. National institute for health and care excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62]. London: NICE; 2010 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>.
7. World Health Organization. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva: WHO; 2012 [cited 2021 Dec 10]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75335/9789241502016_eng.pdf?sequence=1.
8. Pauerstein CJ, ed. *Clinical obstetrics*. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone; 1987. pp. 593-626.
9. Ivetič V, Kersnik J. Diagnostične preiskave za vsakdanjo uporabo. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2007.
10. Modic M, Zupan IP. Anemija zaradi pomanjkanja železa. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. pp. 1242-7.
11. Vidali GC, Zver S, Podgornik H. Pregled najpogostejših nepravilnosti v izvidu krvne slike v urgentnih ambulantah in prepoznavna urgentnih stanj. *Zdrav Vestn.* 2015;84(9):591-8.
12. Skopec B, Zver S. Reaktivne spremembe krvne slike in osnove zdravljenja anemije zaradi pomanjkanja železa. In: Skopec B, Zver S, eds. *Številka ob 3. kongresu hematologov in transfuziologov Slovenije z mednarodno udeležbo*. April 11th-12th 2008; Olimje. 2008.
13. Vidali CG, Zver S. Pregled bolnikov z ugotovljeno anemijo zaradi pomanjkanja železa v ambulanti na kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana v letih 2014 in 2015. In: Levičnik-Stezinar S, Škoda Goričan IK, Božičnik M, eds. *5. kongres hematologov Slovenije z mednarodno udeležbo*. 07. do 09. april 2016; Laško. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za transfuzijsko medicino; 2016.
14. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425-33. DOI: 10.1182/blood-2011-01-258467 PMID: 21346250

15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38. DOI: [10.1016/j.cell.2010.06.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028) PMID: 20603012
16. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, Barton JC, Acton RT, Moses GC, et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med*. 2007;120(11):999.e1-7. DOI: [10.1016/j.amjmed.2007.02.027](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.02.027) PMID: 17976429
17. van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol*. 1998;103(3):817-24. DOI: [10.1046/j.1365-2141.1998.01035.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01035.x) PMID: 9858238
18. Letsky EA. Anemia. In: James KJ, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. *High risk pregnancy. Management options*. 2nd ed. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto: W.B. Saunders; 1999. pp. 729-47.
19. Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C, Sorensen TK. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption placentae – a retrospective case control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:446-52. DOI: [10.1111/j.1447-0756.2008.00980.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00980.x) PMID: 19527381
20. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2):492S-500S. DOI: [10.1093/ajcn/59.2.492S](https://doi.org/10.1093/ajcn/59.2.492S) PMID: 8304287
21. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr*. 2005;135(2):267-72. DOI: [10.1093/jn/135.2.267](https://doi.org/10.1093/jn/135.2.267) PMID: 15671224
22. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr*. 2005;135(4):850-5. DOI: [10.1093/jn/135.4.850](https://doi.org/10.1093/jn/135.4.850) PMID: 15795446
23. Pauerstein CJ, ed. *Clinical obstetrics*. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone; 1987. pp. 593-626.
24. Požnenel P, Rožman P, Zver S, Nikolič B. Klinično vodenje transfuzije - sodobni pristopi za optimizacijo transfuzije. *Zdrav Vestn*. 2015;84(11):743-56.
25. Zver S. Zdravljenje s pripravki krvi. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 5th izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. pp. 1242-7.