

# ANEMIJA KAO RIZIČNI ČIMBENIK U RAZLIČITIM STANJIMA I KOMORBIDITETIMA

---

**Bosnar, Natalija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:630890>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Natalija Bosnar

**ANEMIJA KAO RIZIČNI ČIMBENIK U RAZLIČITIM STANJIMA I  
KOMORBIDITETIMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Natalija Bosnar

**ANEMIJA KAO RIZIČNI ČIMBENIK U RAZLIČITIM STANJIMA I  
KOMORBIDITETIMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana

\_\_\_\_\_ u/na  
\_\_\_\_\_

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Ika Rončević – Gržeta, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Rad sadrži 23 stranice, 0 slika, 0 tablica, 37 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Najveću zahvalu upućujem svojoj obitelji na pomoći i podršci tijekom školovanja. Veliko hvala mentorici doc. prim. dr. sc. Duški Petranović, dr. med. na nesebičnoj pomoći tijekom izrade završnog rada.

## Popis skraćenica i akronima

<b>EPO</b>	– eritropoetin
<b>ESA</b>	– eritropoetin-stimulirajući agensi
<b>g/L</b>	– gram po litru
<b>g/dL</b>	– gram po decilitru
<b>GFR</b>	– brzina glomerularne filtracije
<b>Hb</b>	– hemoglobin
<b>KBB</b>	– kronična bubrežna bolest
<b>LVEF</b>	– izbačajni volumen lijevog ventikula
<b>m<sup>2</sup></b>	– metar kvadratni
<b>mg/dan</b>	– miligrama na dan
<b>ml/min</b>	– mililitar u minuti
<b>NFκB</b>	– eng. ( <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> ) nuklearni faktor kapa – lakih lanaca – pojačivač aktiviranih B stanica
<b>NHANES</b>	– nacionalno ispitivanje zdravlja i prehrane (eng. National Health and Nutrition Examination Survey)
<b>NYHA</b>	– eng. New York Heart Association
<b>RAAS</b>	– renin-angiotenzin-aldosteron-sustav
<b>ROS</b>	– (eng. reactive oxygen species) reaktivni kisikovi radikali
<b>WHO</b>	– Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	7
<b>2. ANEMIJA U BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJENJEM</b> .....	2
<b>3. ANEMIJA U PACIJENATA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI</b> .....	4
<b>4. ANEMIJA U TRUDNICA</b> .....	7
<i>4.1. Fetalne komplikacije nedostatka željeza u majke i anemije uzrokovane nedostatkom željeza</i> .....	8
<i>4.2. Posljedice nedostatka željeza i sideropenične anemije na stanje majke</i> .....	9
<b>5. ANEMIJA U STARIJOJ POPULACIJI</b> .....	10
<b>6. RASPRAVA</b> .....	12
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	15
<b>8. SAŽETAK</b> .....	16
<b>9. SUMMARY</b> .....	17
<b>10. POPIS LITERATURE</b> .....	18
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	24

## 1. UVOD

Anemija je najčešća hematološka bolest koju karakterizira snižena koncentracija hemoglobina ili smanjeni broja eritrocita[1,2]. Anemija nije dijagnoza, već je to prezentacija podležće bolesti. Bolesnici s anemijom obično se manifestiraju nespecifičnim simptomima, poput opće slabosti, umora i letargije. Teška anemija može se prezentirati sinkopom, nedostatkom daha i smanjenom tolerancijom napora. Hoće li se pacijent prezentirati nekim od simptoma anemije ovisi o uzroku koji je doveo do anemije, o brzini razvoja anemije te o prisutnosti i drugih komorbiditeta, osobito vezane uz kardiovaskularne bolesti [3,4].

Dokazano je da anemija značajno pogoršava ishode raznih bolesti i predstavlja loš prognostički čimbenik. Pogotovo je to značajno u bolesnika koji boluju od ozbiljnih i težih bolesti kao što su npr. srčani ili bubrežni bolesnici.

Prevalencija anemije veća je među ženama reproduktivne dobi i trudnicama, u kojih može imati teže posljedice po majku i dijete. Anemija također dovodi do brojnih komplikacija u osoba starije životne dobi.

U većine osoba ozbiljniji simptomi vezani uz anemiju pojavljuju se tek kada hemoglobin padne na vrijednosti ispod 80 g/L, kada najčešće tek u kliničkoj praksi započinje liječenje anemije [4]. Svrha ovog rada je prikazati anemiju kao važan rizični čimbenik koji može značajno utjecati na kvalitetu života i ishod same bolesti u osoba sa srčanim zatajenjem, kroničnom bubrežnom bolesti te u osoba starije životne dobi i u trudnica , te naglasiti važnost njenog ranog prepoznavanja i adekvatnog liječenja.



## 2. ANEMIJA U BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJENJEM

Zatajenje srca definira se kao nesposobnost miokarda da osigura dovoljan protok krvi kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe organizma [5]. U pacijenata koji boluju od srčanog zatajenja uz komorbiditete koji mogu pratiti bolest, anemija je jedan od najčešćih te ujedno predstavlja i važan prognostički čimbenik ishoda same bolesti. Naime, prevalencija anemije među navedenim pacijentima iznosi između 9 do 69.9% a prisutnost i drugih komorbiditeta poput kronične bubrežne bolesti te pogoršanja srčanog zatajenja povećavaju prevalenciju anemije [6]. U 46.8% bolesnika sa srčanim zatajenjem, anemija je povezana sa povišenim rizikom od učestalih hospitalizacija i mortalitetom, dok u neanemičnih osoba taj postotak iznosi 29.5% [7]. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do anemije međusobno se isprepliću a povezani su sa nedostatkom željeza, kroničnim upalnim stanjem te smanjenom sintezom eritropoetina [8].

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza u bolesnika sa zatajenjem srca česta je pojava i povezana je s težom kliničkom slikom, lošijom prognozom i ishodom. Željezo je jedan od najvažnijih elemenata koji se nalaze u ljudskom tijelu. Osim što je uključeno u eritropoezu, transport, dostavu i iskorištavanje kisika, nalazi se i u mnogim enzimima odgovornima za ključne tjelesne funkcije. Anemija uzrokovana nedostatkom željeza u bolesnika sa zatajenjem srca može se opisati kao apsolutna ili funkcionalna. Uslijed kroničnog nedostatka željeza dolazi do promjena u strukturi i funkciji miokarda zbog poremećenog metabolizma kisika i stanične aktivnosti te izmijenjenih imunoloških mehanizama. Smanjene razine zaštitnih enzima kisikovih radikala (ROS) zajedno sa smanjenom potrošnjom kisika u mitohondrijima i smanjenim razinama akonitaze i citrat sintaze u vezi su sa smanjenim pohranjivanjem željeza u miokardu i oštećenjem funkcije mitohondrija u pacijenata sa srčanim oboljenjima [6,9]. Međunarodno, multicentrično kohortno istraživanje sastojalo se od 1506 ispitanika sa kroničnim zatajenjem srca. Od svih ispitanika, 753 njih imalo je nedostatak željeza, a 426 je bilo anemično. Utvrđeno je da ti pacijenti imaju viši stupanj zatajenja srca po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji i veću prevalenciju komorbiditeta u usporedbi s pacijentima normalnih razina željeza i hemoglobina [6,8,10].

Nedostatak željeza u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem povezan je sa smanjenom izdržljivošću tijekom vježbanja, lošijom kvalitetom života te povećanim pobolom i smrtnošću čak i bez prisutnosti anemije [6]. Istraživanjima je u pacijenata sa NYHA stupnjem II i III srčanog zatajenja utvrđeno postojanje visokih razina proupalnih citokina, a anemija je posljedica kroničnog upalnog stanja. Naime, postoji nekoliko ishodišta intenzivnije produkcije citokina u kongestivnom srčanom zatajenju. Jedno od njih je miokard koji će uslijed hemodinamskog preopterećenja i pregradnje tkiva pojačano sintetizirati proupalne citokine, a edemom povišeni probavni endotoksini potaknuti će promjene u aktivnosti upalnih stanica u crijevima. Tkivna hipoperfuzija i hipoksija uzrokovat će proizvodnju citokina na periferiji. Osim što u stanju kronične upale dolazi i do porasta sinteze hepcidina u jetri a time i smanjene apsorpcije i otpuštanja željeza iz zaliha u organizmu, proupalni citokini dovode i do smanjene eritropoeze, tako što u bubrezima putem aktivacije GATA2 veznog proteina i NFkB inhibiraju proizvodnju eritropoetina, dok u koštanoj srži inhibiraju proliferaciju matičnih stanica crvene krvne loze [11-14].

U srčanom zatajenju anemija je čimbenik koji će značajno utjecati na kvalitetu života i preživljenje bolesnika [6]. U prilog tome, istraživanjem u kojem su sudjelovale osobe u starosti od 18 do 55 godina sa NYHA stupnjem II, III i IV srčanog zatajenja sa Hb <120 g/L i LVEF < 30%, pokazalo se da je rizik od smrtnosti za 15.8% manji za svako povećanje Hb od 10 g/L od početne vrijednosti [15]. Također, u bolesnika s anemijom postoje više jednogodišnje i petogodišnje stope smrtnosti u usporedbi s bolesnicima bez anemije [16]. S druge strane, liječenje anemije u bolesnika sa srčanim zatajenjem pokazalo je poboljšanje u svakodnevnom funkcioniranju i kvaliteti života bolesnika. Primjena intravenskog željeza rezultirala je poboljšanjem volumena izbačajne frakcije srca što se odražava i na nižu kategoriju NYHA stupnja srčanog zatajenja. Također se smanjuje broj i trajanje hospitalizacije, a povećava se kapacitet podnošenja fizičkog napora kao i kvaliteta života [17,18].

### 3. ANEMIJA U PACIJENATA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Kronična bubrežna bolest (KBB) vrlo je česta i u većoj ili manjoj mjeri javlja se u jedne na 10 odraslih osoba. Dva najvažnija stanja koja mogu doprinijeti riziku razvoja i napredovanja KBB su šećerna bolest i arterijska hipertenzija [19]. Osnovna patologija stanja sadržana je u progresivnom propadanju nefrona te gubitku sposobnosti bubrega da uklanja otpadne produkte metabolizma i suvišak tekućine iz organizma. Koncentriranje ovih tvari u organizmu oštećuje rad svih organa i organskih sustava. Svi organi i organski sustavi su pogođeni, ali glavne komplikacije su kardiovaskularne, neurološke, hematološke, mišićno-koštane i imunološke, a sve se pogoršava kako funkcija bubrega opada [20]. Jedna od funkcija bubrega, između ostalog, je sinteza eritropoetina te je anemija vrlo česta u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti. Pogotovo kada se anemija promatra u svjetlu prethodno navedenih patofizioloških mehanizama i komorbiditeta, često je povezana s lošijim ishodom i povećanom smrtnosti u tih pacijenata.

Rezultati nekoliko studija pokazuju kako prevalencija anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti koja nije ovisna o dijalizi iznosi i do 60%, a najmanje 90% pacijenata koji završe na dijalizi s vremenom će razviti anemiju kronične bolesti [21]. Liječnici bi trebali početi razmišljati o anemiji kada brzina glomerularne filtracije (GFR) padne na 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili manje. Obično je to pri funkciji bubrega manjoj od 50% [22]. Anemija u pacijenata s KBB-om postaje učestalija i teža s opadanjem brzine glomerularne filtracije (GFR). U trećem nacionalnom ispitivanju zdravlja i prehrane (NHANES), prevalencija anemije u stadiju 3 kronične bubrežne bolesti bila je 5,2%, s porastom na 44,1% u stadiju 4 te je gotovo neizostavan simptom u stadiju 5 KBB-i [21].

Anemija kronične bubrežne bolesti je normocitna normokromna, hipoproliferativna anemija [21]. Više faktora sudjeluje u procesu razvoja anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Progresivnim propadanjem intersticijskih fibroblasta i peritubularnih stanica bubrega kao mjesta sinteze eritropoetina, smanjuje se i stimulacija proliferacije stanica crvene krvne loze u koštanoj srži. Uz apsolutni nedostatak eritropoetina u kasnijim fazama bubrežnog zatajenja, u kroničnoj bubrežnoj bolesti u uvjetima uremije i kroničnog upalnog

stanja najprije dolazi do relativnog nedostatka eritropoetina. Povišene vrijednosti ureje i proupalnih citokina smanjuju osjetljivost progenitornih stanica eritrocitne loze na eritropoetin u koštanoj srži pa tako anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti može biti prisutna uz istovremeno povišene vrijednosti eritropoetina. Nadalje, pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti pretjerano gube željezo – uremijom posredovana disfunkcija trombocita uzrok je kroničnom okultnom krvarenju [23]. Osim apsolutnog nedostatka željeza, bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti također imaju funkcionalni nedostatak željeza, posljedično visokim razinama hepcidina. Višak hepcidina glavni je čimbenik koji stoji iza poremećene regulacije željeza i anemije kronične bubrežne bolesti jer utječe na apsorpciju željeza iz hrane i mobilizaciju željeza iz tjelesnih zaliha [24].

U sklopu renokardijalnog sindroma anemija dovodi do periferne ishemije, vazodilatacije i hipotenzije, što ima za posljedicu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (vazokonstrikcija, tahikardija, povećanje minutnog volumena srca) te aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s retencijom soli i vode i povećanjem volumena izvanstanične tekućine. Dugotrajno povećanje volumnog i tlačnog opterećenja srca dovodi do pregradnje u stijenci miokarda i progresije hipertrofije lijeve klijetke sa zatajenjem srca. Trajanjem takvog stanja dolazi do popuštanja lijeve klijetke i dilatacije stijenke [20]. U istraživanju koje je uključivalo bolesnike sa stadijem 5 KBB primijećeno je kako se sa svakim smanjenjem koncentracije hemoglobina za 10 g/L, dilatacija lijeve kljetke u srčanom zatajenju povećava za 42% [21,25]. Kardiovaskularne komplikacije ostaju najčešći uzrok smrti u takvih bolesnika, a anemija predstavlja nezavisni čimbenik rizika lošijeg ishoda i povećane smrtnosti [21].

Kada se kronična bubrežna bolest počinje komplicirati anemijom, pacijenti se prezentiraju smanjenom tolerancijom fizičkog napora, brže se umaraju te su skloniji razvoju depresije. Uz to, povećava se i broj hospitalizacija [21].

Simptomi anemije često su zanemareni kod pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolesti. Studije su pokazale kako liječenje anemije kod većine pacijenata započinje tek u stadiju kada je potrebna dijaliza. Prema *The Dialysis Outcomes Practice Pattern Study*, padom hemoglobina na vrijednosti niže od 110 g/L došlo je do povećanja hospitalizacije i mortaliteta kod pacijenata s KBB-i [26].

Liječenje anemije u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti usmjereno je na poboljšanje funkcije bubrega i povećanje proizvodnje crvenih krvnih stanica. U tu svrhu primjenjuju se eritropoetin-stimulirajući agensi (ESA) te nadomjesna terapija željezom. Terapija ESA-ima inicijalno je uvedena kako bi se izbjegle transfuzije krvi koje sa sobom nose rizik od infekcija, hemosideroze, transfuzijske reakcije te povećanja volumena krvi. Na taj način ne samo da su se spriječile negativne posljedice koje takvo liječenje može uzrokovati, već je primijećeno kako terapija ESA-ima pospješuje preživljenje i poboljšava kvalitetu života u bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti. Pospješujući rad srca, smanjuju posljedičnu smrtnost, broj hospitalizacija te cijenu sveukupnog liječenja pacijenta [21,24].

Ovaj učinak objašnjen je prisustvom eritropoetinskih receptora u različitim organima. Međutim, kod nekih pacijenata na terapiji ESA-ima (pogotovo u slučaju brze korekcije anemije iznad normalnih vrijednosti hemoglobina) došlo je do kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata čija je povezanost sa terapijom bila predmetom istraživanja nekoliko studija. Provedena su višestruka ispitivanja kako bi se procijenila doza ESA-a potrebna za postizanje optimalne vrijednosti ciljnog hemoglobina. Mnoge studije pokazuju povišenu stopu mortaliteta, trombotskih, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija pri primjeni viših doza ESA-a s ciljem postizanja vrijednosti Hb iznad 110 g/L. Naime, loši ishodi takve terapije povezani su sa djelovanjem koje ESA-i imaju na vaskularni sustav – dovode do remodeliranja i posljedične vazokonstrikcije u krvnim žilama [21,24].

Osim toga čini se kako primjena ESA u nekih vrsta tumora može uzrokovati napredovanje malignosti te povećava stopu smrtnosti. Objašnjenje je vjerojatno u postojanju eritropoetinskih receptora i na tumorskim stanicama nekih vrsta karcinoma.

Ove činjenice svakako ne bi trebale utjecati na odluku o što ranijem dijagnosticiranju i ciljanom liječenju anemije, samo odluka o izboru terapije mora biti adekvatna i uzeti u obzir sve relevantne podatke. Liječenjem anemije u ovih bolesnika poboljšava se funkcija bubrega, odgađa početak hemodijalize, poboljšava kvaliteta života i produžava preživljenje.

#### 4. ANEMIJA U TRUDNICA

Prema Svjetskoj Zdravstvenoj organizaciji, oko 40% trudnoća komplicirano je anemijom (WHO, 2021) [27]. U usporedbi s muškim osobama, žene imaju manji volumen krvi, manje crvenih krvnih stanica i nižu koncentraciju hemoglobina. Stoga su ženske osobe sklonije razvoju anemije [28]. Nedostatak željeza vodeći je uzrok anemije žena reproduktivne dobi te se ono odražava i na zalihe željeza u ranom životu djeteta [29].

Tijekom trudnoće potrebe za željezom povećavaju se 10 puta, od 0,8 mg/dan u prvom tromjesečju do 7,5 mg/dan u trećem tromjesečju. Naime, osim što u trudnoći dolazi do porasta mase eritrocita za 30% i razvoja visoko prokrvljenog tkiva – posteljice, velike količine željeza potrebne su za razvoj fetusa. Stoga od rane do kasne trudnoće apsorpcija željeza poraste 9 puta [30]. To je omogućeno supresijom hepcidina u drugom tromjesečju trudnoće. Niske razine hepcidina omogućuju i bolji prijenos željeza kroz placenta u zadnjem tromjesečju kada su zahtjevi fetusa za željezom najveći. Iako se zalihe željeza u majke u tijeku trudnoće i prilikom poroda zbog gubitka krvi iscrpljuju, recikliranjem željeza u retikuloendotelnom sustavu iz eritrocita povećane mase nakon trudnoće uz fiziološku amenoreju osigurava željezo u dostatnim razinama nakon poroda za potrebe majke i novorođenčeta [28-30]. No unatoč navedenim homeostatskim kompenzacijskim mehanizmima, mnogo žena ne može adekvatno odgovoriti zahtjevima trudnoće u potrebama za željezom. Najčešći razlozi nedostatka željeza u žena generativne dobi odnose se na interakciju između povećanog gubitka željeza menstrualnim krvarenjem, abnormalnog krvarenja iz maternice, nedostatnog unosa željeza hranom, gubitka željeza znojenjem te povećanim potrebama za željezom uslijed intenzivnije eritropoeze [30]. Oko 45% žena u trenutku začeća ima nedostatne zalihe željeza u organizmu [28]. U vezi s time, Ujedinjeno Kraljevstvo preporučilo je probir na temelju rizika od sideropenije među ženama s anamnestičkim podatkom anemije, paritetom većim od ili jednakim tri, višestrukim trudnoćama ili intervalom između trudnoća <1 godine, te u žena sa vegetarijanskom ili veganskom prehranom i trudnicama mlađima od 20 godina [29].

Razina željeza u majke prije i u tijeku trudnoće značajno uvjetuje status zaliha željeza u novorođenčeta. Prvih šest mjeseci života organizam se služi željezom koje potječe iz zaliha stečenih u tijeku intrauterinog života, do trenutka podvezivanja pupčane vrpce. Te zalihe uvjetovane su i vremenom trajanja gestacije, rodnom masom novorođenčeta te početkom

podvezivanja pupčane vrpce [30]. Nedostatne zalihe željeza u majke u vrijeme začeća ili u toku trudnoće nose povećani rizik od prijevremenog poroda i niske rodne mase novorođenčeta, što je često kod te novorođenčadi povezano sa smanjenim zalihama željeza i povećanim rizikom od razvoja sideropenične anemije. Status željeza u drugih šest mjeseci života djeteta najviše ovisi o omjeru brzine rasta organizma i količine željeza unesenog hranom [30].

#### **4.1. Fetalne komplikacije nedostatka željeza u majke i anemije uzrokovane nedostatkom željeza**

Nedostatak željeza kao i sideropenična anemija utječu na mentalni i fizički razvoj djeteta. Naime, razvoj mozga najintenzivniji je u prvim godinama života. Uredan razvoj uvjetovan je homeostazom mnogih neurohormona i adekvatnom raspoloživosti različitih minerala i nutrijenata. S obzirom na visoku uređenost kontrole diferencijacije i sazrijevanja moždanog tkiva te velike metaboličke zahtjeve, nedostatak i najmanjeg čimbenika koji je uključen u neurorazvojni proces može dovesti do poremećaja građe ili funkcije živčanog tkiva.

Anemija zbog nedostatka željeza pa i sam nedostatak željeza povezani su s dugotrajnim neurokognitivnim smetnjama, koje mogu biti nepovratne čak i nakon popunjavanja zaliha željeza [29-31]. Nalazi dobiveni na životinjskim modelima sugeriraju da nedostatak željeza tijekom kritičnih razdoblja fetalnog razvoja i u ljudi rezultiraju promjenama u moždanom metabolizmu, neurotransmisij i epigenetici [29]. Željezo je potrebno u sazrijevanju i za urednu funkciju oligodendrocita te na taj način posreduje u procesu mijelinizacije koja ima važnu ulogu u funkcionalnom sazrijevanju živčanog tkiva. Osim toga, zbog nedostatka željeza uslijed sideropenične anemije u neuronima hipokampusa dolazi do poremećaje diferencijacije, smanjene metaboličke aktivnosti te promjena u ekspresiji gena. U vezi s time, nedostatak željeza ima štetni utjecaj na proces učenja i pamćenja te povećava rizik od nastanka neuroloških poremećaja. U prilog tome idu rezultati istraživanja koja su pokazala slabiju kontrolu inhibicijskog sustava i lošije izvedene radnje ispitane neurokognitivnim testovima u djece i mlađih osoba sa deficijencijom željeza u novorođenačkoj dobi. Također, drugim istraživanjem utvrđeno je kako se novorođenčad s nedostatkom željeza u dobi od 5 i 10 godina prezentira lošijim kognitivnim statusom s padom intelektualnog kvocijenta od 5 bodova te nižim školskim uspjehom i lošijim finim pokretima ruku [31]. su izloženi povećanom riziku od neuroloških

poremećaja kao što je poremećaj autističnog spektra, poremećaj pažnje i druge intelektualne teškoće. Kohortno istraživanje iz 2019. godine provedeno na više od 500 000 dojenčadi i gotovo 300 000 majki otkrilo je značajnu povezanost između dijagnoze anemije prije 30. tjedna trudnoće i poremećaja iz autističnog spektra. Osim toga, novorođenče sa deficijencijom željeza *in utero*, i kasnije, ima poteškoće u ostvarivanju interakcija (*engl. attachment*) te se mogu vidjeti patološki neurološki refleksi [28-31]. Također, utvrđeno je kako pri nedostatku željeza dolazi do sporijeg kardiovaskularnog razvoja i uvećanje srca u fetusa [29].

#### **4.2. Posljedice nedostatka željeza i sideropenične anemije na stanje majke**

Osim na dijete, posljedice anemije odražavaju se i na majčino zdravstveno stanje. Postporođajni nedostatak željeza uglavnom je uzrokovan gubitkom krvi ili neadekvatnim unosom željeza hranom [29]. Tako je anemija povezana sa brojnim morbiditetima – postpartalnim krvarenjem, preeklampsijom, eklampsijom, infektivnim incidentom (npr. korioamnionitis i postporođajna infekcija mokraćnog sustava) te perinatalnim intervencijama – potreba za indukcijom poroda, carskim rezom, transfuzijom krvi i produženim boravkom u bolnici nakon poroda [29,32]. Nadalje, postpartalna anemija, povezana je sa postporođajnom depresijom, visokim razinama umora te kognitivnim smetnjama [28]. To sve loše utječe na sposobnost majke da ostvari odnos s djetetom i adekvatno brine o njemu. Prospektivno, randomizirano, kontrolirano intervencijsko istraživanje provedena je među 81 majkom kako bi se ispitaio odnos između nedostatka željeza i postporođajne depresije. Istraživanje je uključivalo tri liječene skupine: kontrolnu skupinu koju su činile majke bez anemije i anemične majke koje su primale ili placebo ili 125 mg željeza dnevno. Nadomjestak željeza u majka sa depresijom koje su imale manjak željeza rezultirao je poboljšanjem psihičkog stanja od 25% zabilježenom u 10-om tjednu i 9 mjeseci nakon poroda [29]. Također, nedostatak željeza u majke povezan je s nedovoljnom količinom mlijeka u dojilja. Istraživanje koje je obuhvatilo 630 dojilja dokumentiralo je kako se veći postotak žena koje nisu imale dovoljno mlijeka odnosi na dojilje koje su ubile anemične [29]. Anemija u majke povezana je i sa povećanim mortalitetom što potvrđuje istraživanje kojim je utvrđeno kako se sa svakim smanjenjem Hb za 10 g/L linearno povećava rizik od smrtnosti za 29% [28].



## 5. ANEMIJA U STARIJOJ POPULACIJI

Anemija je važno zdravstveno stanje među starijim odraslim osobama. Niske vrijednosti hemoglobina koje su uobičajene u starijih, ne bi se trebale smatrati normalnom posljedicom starenja. U tih pacijenata anemija je obično blaga sa vrijednostima hemoglobina iznad 10 g/dL i uglavnom se dobro podnosi te se obično ne prezentira simptomima koji već ne postoje u tih pacijenata, ali često je uzrokom pogoršanja podležće bolesti ili stanja. U starijih osoba granična vrijednost hemoglobina koja definira postojanje anemije za oba spola je <12 g/dL. Prevalencija anemije starenjem raste s obzirom na postojanje više komorbiditeta koji mogu dovesti do anemije. Starenjem dolazi do stanja kronične upale u organizmu što je posljedica cjeloživotne izloženosti različitim antigenskim podražajima i slobodnim radikalima iz okoliša koji dovode do razvoja brojnih poremećaja u funkcioniranju organizma. U stanju kronične upale povećana je proizvodnja hepcidina u jetri kao i potencijalnog posljedičnog funkcionalnog, ali i apsolutnog nedostatka željeza čije su zalihe u organizmu starije osobe ionako nedostatne uslijed neadekvatnog unosa željeza hranom. Nadalje, taloženjem protutijela i komplemenata u stijenci malih krvnih žila, dolazi do odlaganja fibrina u mikrocirkulaciji te oštećenja eritrocita prolaskom kroz suženja u tim prostorima. To povećava fagocitozu eritrocita i smanjuje životni vijek tih stanica. Osim toga, starenjem pada razina androgenih hormona, što između ostalog, utječe na smanjenje funkcije koštane srži u proizvodnji krvnih stanica. To sve dovodi do smanjenog broja eritrocita u cirkulaciji i nedostatnog prijenosa kisika do svih stanica. Anemija se u starijih osoba razvija postepeno te uglavnom ne dolazi do naglog pogoršanja osnovnog stanja ni nastupa akutnih simptoma anemije. No, anemija znatno utječe na funkcioniranje i kvalitetu života starijih osoba čije je zdravlje ionako najčešće već opterećeno nekom patologijom. Metabolički aktivnije tkivo, poput mišićnog i živčanog, uslijed smanjene opskrbe kisikom prolazi promjene u funkciji pa i samoj građi. S tom pretpostavkom provedena je kohortna studija u Tajvanu među starijim osobama u kojoj se procjenjivala mišićna snaga na temelju snage stiska šake, s obzirom na prisutnost anemije. Pokazalo se kako postoji razlika u snazi stiska šake između onih s anemijom u odnosu na starije osobe bez anemije te da je slabljenje mišićne snage proporcionalno padu vrijednosti hemoglobina. Osim znatnijeg slabljenja funkcije, u anemičnim starijih osoba primijećen je i pad u masi mišićnog tkiva sa višim stupnjem sarkopenije u odnosu na njihove vršnjake bez anemije [33]. Također, starije osobe s anemijom će lošije podnositi napor te se brže

umaraju. U vezi s time, anemija prema nekim istraživanjima utječe na psihičko i mentalno zdravlje osobe, s godinama sve više, te je pronađena snažna povezanost pojave depresije u osoba s anemijom. Pretpostavlja se kako izbjegavanje tjelesne aktivnosti te smanjena sinteza monoamina uslijed anemije mogu posredovati razvoju poremećaja raspoloženja. Također, u već postojećeg depresivnog poremećaja, anemija pogoršava sve simptome bolesti, vezane uz apetit, raspoloženje te rasuđivanje [34]. Osim što ima utjecaj na pojavu i napredovanje bolesti, anemija u starijih bolesnika sa depresijom značajno smanjuje učinkovitost terapije antidepresivima pa će već osobe sa nedostatkom željeza imati slabiji odgovor na liječenje antidepresivima [35]. Starenjem dolazi do slabljenja kognitivnih funkcija pa starije osobe imaju poteškoća sa upamćivanjem, održavanjem pažnje i orijentacijom u prostoru. Uz to dolazi i do pada motivacije, sposobnosti planiranja i logičkog razmišljanja, a zamijećene su i teškoće s govorom te kontrolom osjećaja. Kod starijih s anemijom kognitivne smetnje su jače izražene, javljaju se ranije u starosti te brže napreduju u usporedbi s osobama istih godina bez anemije [33,36]. Uz sve navedeno, starije osobe s anemijom sklonije su padu i nastanku posljedičnih fraktura, u odnosu na one bez anemije. Uz to raste i rizik od hospitalizacije i loših ishoda liječenja. Prema tome, prisutnost anemije znatno povećava stopu mortaliteta u osoba starije životne dobi [33].

Istraživanja su pokazala kako 17% osoba starijih od 65 godina ima anemiju. Osim što se prevalencija anemije starenjem povećava, na učestalost anemije među starijim osobama socijalni status i kvaliteta života imaju važan utjecaj. Tako među osobama s anemijom starijim od 65 godina, 40% je onih koji su hospitalizirani, a gotovo polovica, 47%, čine oni smješteni u domovima za starije osobe. Najmanji dio odnosi se na osobe koje žive samostalno i nisu ovisne o njezi [33]. Između ostalog, primijećeno je kako je među osobama starijim od 65 godina zastupljenost anemija veća u muških, nego u ženskih osoba [33,37].

## 6. RASPRAVA

Prevalencija anemija u općoj populaciji vrlo je visoka. Može biti vezana uz različita patološka i fiziološka stanja organizma, a bez obzira na etiologiju može dovesti do brojnih komplikacija, narušavanja kvalitete života i lošijih ishoda liječenja različitih bolesti. Anemija se sama po sebi ne može smatrati bolešću, već predstavlja simptom određenog patološkog procesa koji se zbiva u organizmu. Uzrok nastanka anemije može biti jednostavan, no često je u podlozi više mehanizama koji utječu na razvoj anemije.

U pacijenata koji boluju od srčanog zatajenja među komorbiditetima koji se mogu pojaviti, anemija je jedan od najčešćih te ujedno predstavlja i važan prognostički čimbenik ishoda same bolesti. Prisutnost i drugih komorbiditeta povećava prevalenciju anemije među srčanim bolesnicima. S obzirom na trajno upalno stanje vezano uz srčano zatajivanje, najčešći oblici anemije u tih pacijenata su sideropenična anemija i anemija kronične bolesti. Općenito, pacijenti koji uz srčano zatajenje imaju i anemiju imaju težu kliničku sliku u odnosu na pacijente bez anemije. To se odražava kroz viši NYHA stupanj srčanog zatajenja, smanjenu fizičku sposobnost i narušenu kvalitetu života. Nadalje, oni koji se prezentiraju simptomima anemije češće su hospitalizirani u odnosu na pacijente bez anemije i njihovo liječenje traje dulje. Sveukupno, anemija je u pacijenata sa srčanim zatajenjem povezana sa većom stopom mortaliteta. Međutim, liječenjem anemije dolazi do značajnog poboljšanja općeg stanja pacijenta što se poklapa i sa kliničkim nalazom, a što naposljetku rezultira većim preživljenjem osobe.

U pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti za očekivati je da će u nekom stadiju bolesti doći do razvoja anemije. U tih bolesnika središte patoloških zbivanja vezano je za bubreg i njegovu kontrolu hematopoeze putem eritropoetina. Stalno prisutna upala ima dvojak učinak na razvoj anemije. Dovodi do oštećenja tkiva, odnosno stanica u bubregu koje proizvode eritropoetin, glavni hormon koji potiče matične stanice u koštanoj srži na proizvodnju stanica crvene krvne loze, na taj način neposredno djelujući na smanjenje broja eritrocita. Povećanjem razina citokina i hepcidina uključuju se putevi mehanizama koji posredno dovode do anemije, kao što su smanjena apsorpcija i otpuštanje željeza iz tjelesnih zaliha te rezistencija matičnih stanica crvene krvne loze na djelovanje

eritropoetina. Stanje uremije također pogoduje razvoju anemije. Patološki procesi koji prate kroničnu bubrežnu bolest pogađaju sva tkiva i organe, no simptomatologija je najčešće vezana za metabolički aktivnija tkiva. Odgovor organizma na bolesno stanje ispoljava se jasnije kada je kronična bubrežna bolest komplicirana anemijom.

Često je kroničnoj bubrežnoj bolesti pridružena srčana bolest u sklopu kardioresrenalnog sindroma. Kada se u takvo stanje umiješa anemija dolazi do značajnijeg slabljenja srčane funkcije, osobe teže podnose fizički napor i brže se umaraju. Anemija je povezana i sa promjenama u raspoloženju povećavajući rizik od razvoja depresije. Kada u KBB-u nastupi anemija dolazi do značajnijeg pada u kvaliteti života te se povećava rizik od hospitalizacija i pojave drugih morbiditeta, pa i smrti. Pogoršanje anemije najčešće prati napredovanje KBB, no kad se jednom pojavi, anemija će dodatno doprinijeti napredovanju zatajenja bubrega. Ako se pravovremeno započinje liječenjem anemije, dolazi do sporije progresije osnovne bolesti i poboljšavaju se fizikalni, kognitivni i mentalni parametri zdravstvenog stanja.

Nadalje, žene generativne dobi i osobe starije životne dobi imaju veći rizik od razvoja anemije u odnosu na ostatak populacije. Ženske osobe su zbog fizioloških osobitosti sklonije razvoju anemije u odnosu na pripadnike drugog spola. Najčešći uzrok anemije u žena je nedostatak željeza. Anemija u žena je nedovoljno prepoznata što potvrđuje činjenica da gotovo polovica žena u trenutku začeća ima nedovoljne zalihe željeza ili već razvijenu anemiju. Anemija utječe i na stanje majke i na stanje djeteta, ostavljajući posljedice na oboje, za vrijeme trudnoće i nakon poroda. Također, u prvim mjesecima željezo koje se iskorištava većinski potječe od zaliha koje su stvorene *in utero*. Anemija negativno utječe na tjelesni i mentalni razvoj djeteta s obzirom da je željezo uključeno u brojne procese regulacije rasta i sinteze različitih tvari u stanicama koji su u prvim mjesecima života vrlo intenzivni i ključni za daljnji razvoj i napredovanje djeteta. Željezo je posebno važno za normalan razvoj i funkciju živčanog i srčano-mišićnog tkiva. U prilog tome, nedostatne razine željeza u novorođenačko doba uslijed anemije u majke, povezane su sa neurološkim i kognitivnim smetnjama u djeteta. Anemija je povezana sa pojavom patoloških refleksa, poteškoćama u interakciji te finim pokretima ruku. Također, kasnije u djetinjstvu zabilježeno je da je u ove djece niži kvocijent inteligencije u odnosu na djecu koja su imala uredne vrijednosti željeza u novorođenačko doba. Poremećaji iz spektra autizma također se povezuju sa nedostatkom željeza u perinatalnom razdoblju. U djeteta čija je majka u

trudnoći imala anemiju mogu biti prisutne i smetnje razvoja kardiovaskularnog sustava. U te djece nalaz uvećanog srca u fetalnom razdoblju može biti povezan sa sniženim razinama željeza uslijed anemije majke.

Anemija u majke može biti prisutna u antenatalnom, perinatalnom ili u razdoblju trudnoće, a može se protezati i kroz sva razdoblja. Antepartalni nedostatak željeza u majke povećava rizik od pojave preeklampsije i eklampsije u trudnoći. Također, zbog anemije majka je sklonija nastupu razvoja postpartalnog iskrvarenja i hemoragijskog šoka te primjeni hitne medicinske intervencije. U vezi s time, u trudnica s anemijom povećana je stopa mortaliteta. Prisutnost anemije u trudnoći povezana je i sa smanjenom proizvodnjom mlijeka u dojilja nakon poroda. Postporođajni nedostatak željeza i anemija povezani su povećanim umorom i povećanim rizikom od razvoja postporođajne depresije i kognitivnim smetnjama nakon poroda. Na taj način anemija negativno utječe na razvijanje interakcije između majke i djeteta, kao i na sposobnost majke da brine o djetetu.

Prevalencija anemije starenjem se povećava, a prisutnost komorbiditeta može doprinijeti ranijoj pojavi anemije. Prevalencija anemije stoga je česta pojava među starijim odraslim osobama. Međutim, kako su simptomi anemije često maskirani onima već postojeće bolesti, a nastup anemije je postupan i neregistriran, anemija nerijetko u starijih osoba ostaje neprepoznatom i zbog toga neliječenom. Anemija se u osoba starije životne dobi ne bi smjela smatrati normalnom posljedicom starenja. Među starijom populacijom anemija se češće pojavljuje u onih slabijeg socijalnog statusa te je češća u muških osoba. Anemija je u starijih osoba povezana sa slabljenjem mišićne snage i smanjenom pokretljivošću te povećanim rizikom od pada, nastanka fraktura i potrebe za medicinskom skrbi. Osim toga, ima negativan utjecaj na mentalno i psihičko zdravlje, pa je anemija rizični faktor za nastanak depresije u starijih osoba. Anemija je u starijih osoba povezana sa padom kvalitete života, lošijim ishodom liječenja osnovne bolesti te u konačnici sa povećanom stopom mortaliteta.

## 7. ZAKLJUČAK

Anemija predstavlja važan zdravstveni i socioekonomski problem široko rasprostranjen u općoj populaciji. U nekim skupinama i bolestima anemija je važan rizični i prognostički čimbenik koji dodatno pogoršava i preklapa se sa različitim stanjima i komorbiditetima. Zbog nespecifičnosti simptoma koji se nerijetko preklapaju sa onima podležee bolesti, anemija često ostaje neprepoznata sa odgođenim liječenjem.

Iz prethodno iznesenog proizlazi da je pogotovo važno prepoznati i ciljano liječiti anemiju u kardioloških i bubrežnih bolesnika te žena, trudnica i djece kao izuzetno osjetljive populacije kod kojih prisustvo anemije može dovesti do teških posljedica, pogoršati osnovnu bolest i njene komorbiditete, ometati liječenje, zahtijevati češće hospitalizacije a pogotovo do značajnih dugotrajnih posljedica koji su se ranim liječenjem anemije potencijalno mogle spriječiti.

Pravovremenim liječenjem anemije ne samo da dolazi do unaprjeđenja kvalitete života osobe s anemijom, nego se poboljšavaju i ishodi liječenja osnovne bolesti, te sprječavaju komplikacije kod inače zdravih trudnica i njihove djece.

## 8. SAŽETAK

Anemija je stanje snižene koncentracije hemoglobina ili smanjenog broja eritrocita te predstavlja najčešću hematološku bolest, no zbog nespecifičnosti simptoma, često ostaje neprepoznata. Anemija se može pojaviti kao komplikacija već postojeće bolesti – na primjer srčanog zatajenja ili kronične bubrežne bolesti, ili se razviti zbog nekog drugog uzroka koji ne znači bolest, kao što je to primjer anemije u trudnica ili osoba starije životne dobi. U svakom od tih stanja dolazi do pogoršanja osnovne bolesti, ili stanja, ukoliko se anemija pravovremeno ne počinje liječiti. Također, anemija može biti povezana s ozbiljnim posljedicama na zdravlje ili biti ishodišnim stanjem za nastanak novog poremećaja. Općenito, anemija narušava kvalitetu života i povezana je sa lošijim ishodom bolesti.

Ključne riječi: Anemija, liječenje, prognostički čimbenik

## 9. SUMMARY

Anemia is a state of reduced hemoglobin concentration or reduced number of erythrocytes and represents the most common hematological disease, but due to the non-specificity of the symptoms, it often remains undetectable. Anemia can occur as a complication of a pre-existing disease - for example, heart failure or chronic kidney disease, or it can develop due to some other cause that does not indicate a disease, such as the example of anemia in pregnant women or elderly people. In each of these conditions, the underlying disease or condition worsens if anemia is not treated in a timely manner. Also, anemia can be associated with serious health consequences or be the initial condition for the emergence of a new disorder. In general, anemia impairs quality of life and is associated with worse disease outcomes.

Keywords: Anemia, therapy, prognostic factor



## 10. POPIS LITERATURE

1. American Society of Hematology (2021) *Anemia*, Hematology.org. (Internet) (Citirano: 10. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://www.hematology.org/education/patients/anemia>
2. Brnica N (2015) *Zbrinjavanje bolesnika oboljelih od anemije u ordinaciji liječnika obiteljske medicine* (diplomski rad), Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (Internet) (Citirano: 10. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://core.ac.uk/download/pdf/197877565.pdf>
3. Huzjak M (2016) *Anemije*, Sveučilište Sjever, završni rad br. 751/SS/2016 (Internet) (Citirano: 10. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://repozitorij.unin.hr/islandora/object/unin%3A1025/datastream/PDF/view>
4. Turner J, Parsi M, Badireddy M (2023) *Anemia*, National Library of Medicine, StatPearls (Internet) (Citirano: 10. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
5. Manceau H, et al. (2022) *Neglected Comorbidity of Chronic Heart Failure: Iron Deficiency*, MPDI (Internet) (Citirano: 20. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3214>
6. Siddiqui SW, et al. (2022) *Anemia and heart failure: A narrative review*, National Library of Medicine, Cureus, v.14(7) (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393312/>
7. Groenveld HF, et al. (2008) *Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis*, PubMed, J AM Coll Cardiol, 52(10):818-27 (Internet) (Citirano: 12. srpanj 2023) Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755344/>

8. Anand I, Gupta, P (2020) *How I treat anemia in heart failure*, PubMed, Blood, 137(7):790-800 (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895946/>
9. Melenovsky V, et al. (2017) *Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis*, PubMed, Eur J Heart Fail, 19(4):522–530 (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647766/>
10. Klip IT, et al. (2013) *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*; PubMed, Am Heart J, 165(4):575-582.e3 (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537975/>
11. Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G (2011) *TNF $\alpha$  in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure*, PubMed, Heart Fail Rev., 16(1):49–69 (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571888/>
12. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T (1995) *Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6*, PubMed, Circulation, 91(5):1520-4 (Internet) (Citirano: 17. srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7867193/>
13. Shioi T, et al. (1997) *Increased expression of interleukin-1 beta and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload*, PubMed, Circ Res., 81(5):664-71 (Internet) (Citirano: 18. srpanj 2023.) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9351439/>
14. Aoyagi T, Matsui TJ (2011) *The cardiomyocyte as a source of cytokines in cardiac injury*, National Librerary of Medicine, J Cell Sci Ther, (0):003 (Internet) (Citirano: 18. srpanj 2023) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594870/>

15. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW (2003) *Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure*, PubMed, Circulation, 107(2):223-5 (Internet) (Citirano: 19. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538418/>
16. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW (2003) *Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure*, PubMed, Circulation, 107(2):223-5 (Internet) (Citirano: 19. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538418/>
17. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, et al. (2016) *Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials*, PubMed, Eur J Heart Fail, 18(7):786-95 (Internet) (Citirano: 19. Srpanj 2023) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821594/>
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2017) *2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*; PubMed, Circulation, 136(6):e137-e161 (Internet) (Citirano: 21. Srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455343/>
19. Tomašević D (2023) *Kronična bubrežna bolest: uzroci, simptomi i liječenje*, ADIVA, Obiteljsko zdravlje (Internet) (Citirano: 21. srpanj 2023). Dostupno na: <https://www.adiva.hr/zdravlje/obiteljsko-zdravlje-zdravlje/kronicna-bubrezna-bolest-uzroci-simptomi-i-lijecenje/>
20. Bubić I, Zaputović L, Rački S (2017) *Kardiorenalni sindrom* (stručni rad – pregledni rad), Repozitorij Medicinskog fakulteta u Rijeci, Medicina Fluminensis, 46. (4), 391-402 (Internet) (Citirano: 21. srpanj 2023). Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:388494>
21. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR (2022) *Anemia Of Chronic Renal Disease*, Europe PMC, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) (Internet) (Citirano: 21.

srpanj 2023). Dostupno na: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk539871#article-17541.r42>

22. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC (2002) *Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, PubMed, J Am Soc Nephrol; 504-510 (Internet) (Citirano: 23. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805181/>
23. Agarwal AK (2006) *Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD in elderly*, PubMed, J Am Med, (9 Suppl):S7-S12; quiz S17-21 (Internet) (Citirano: 23. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098634/>
24. Atkinson MA, Warady BA (2017) *Anemia in chronic kidney disease*; SpringerLink, Pediatr Nephrol 33, 227–238 (Internet) (Citirano: 24. srpanj 2023). Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-017-3663-y>
25. Fishbane S, Block GA, et al. (2017) *Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia*, PubMed, J Am Soc Nephrol; 1851-1858 (Internet) (Citirano: 24. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082519/>
26. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. (2004) *Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, PubMed, Am J Kidney Dis., 44(1):94-111 (Internet) (Citirano: 25. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15211443/>
27. Stanley A, Wallace JB, Hernandez AM, Spell JL (2022) *Anemia in Pregnancy: Screening and Clinical Management Strategies*, PubMed, MCN Am J Matern Child Nurs, 47(1):25-32 (Internet) (Citirano: 25. srpanj 2023). Dostupno na: [https://journals.lww.com/mcnjournal/abstract/2022/01000/anemia\\_in\\_pregnancy\\_screening\\_and\\_clinical.5.aspx](https://journals.lww.com/mcnjournal/abstract/2022/01000/anemia_in_pregnancy_screening_and_clinical.5.aspx)

28. Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, Frise CJ, Spiby H, Lax SJ, Murray J, Klein AA (2021) *The effect of iron deficiency and anaemia on women's health*, Association of Anaesthetists, Volume 76, Issue S4, p. 84-95 (Internet) (Citirano: 26. srpanj 2023). Dostupno na: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15405>
29. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, Lo JO (2022) *The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy*, PubMed, Eur J Haematol., 109(6):633-642 (Internet) (Citirano: 26. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153674/>
30. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW (2021) *Iron deficiency*, PubMed, Lancet, 397(10270): 233-248 (Internet) (Citirano: 29. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285139/>
31. Sundararajan, S, Rabe H (2020) *Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers*, PubMed, Pediatr Res., 89(1):63-73 (Internet) (Citirano: 29. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330927/>
32. Butwick AJ, McDonnell N (2021) *Antepartum and postpartum anemia: a narrative review*, International Journal of Obstetric Anesthesia, Volume 47: 102985 (Internet) (Citirano: 29. srpanj 2023). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893005/>
33. Katsumi, A, Abe A, Tamura S, Matsushita T (2021) *Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A Review*, WILEY Online Library, Geriatrics & Gerontology International, Volume 21, Issue 7, p. 549-554 (Internet) (Citirano: 29. srpanj 2023). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.14183>
34. Washington N, Ewumi OE (eds.) (2022) *Anemia and depression: What is the link?*, Medical News Today (Internet) (Citirano: 31. srpanj 2023). Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/anemia-and-depression#overview>

35. Kris-Etherton PM, Petersen KS, et al. (2021) *Nutrition and behavioral health disorders: Depression and anxiety*, PubMed, Nutrition reviews, 79(3):247-260 (Internet) (Citirano: 31. srpanj 2023). Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447382/>
36. Lanier JB, Park JJ, Callahan RC (2018) *Anemia in older adults*, PubMed, American Family Physician, 98(7):437-442 (Internet) (Citirano: 4. kolovoz 2023). Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252420/>
37. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R (2014) *Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort*, PubMed, Clinical Interventions in Aging, 9:1187-96 (Internet) (Citirano: 4. kolovoz 2023). Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092968/>

## **11. ŽIVOTOPIS**

Autorica ovog preglednog diplomskog rada je Natalija Bosnar, rođena 18. listopada 1998. godine, u Zaboku, Republika Hrvatska. Nakon završene Osnovne škole Pregrada, u Srednjoj školi Pregrada upisuje gimnaziju, opći smjer. Srednju školu završava u akademskoj godini 2017./2018. kada i upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci koji završava 2022./2023. godine. Područje interesa usmjereno je prema znanju iz farmakologije, nutricionizma i endokrinologije.