

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Iron deficiency anemia. Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Kamilė Burbaitė¹, Justina Ramanavičiūtė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

Lack of iron- the most common eating disorder in the world. It is estimated that 30-50% of the world's population has iron deficiency anemia, and most of these people live in developing countries. An adult person has an average of 2-6 g of iron, depending on body weight. Of these, 70 percent are erythrocytes in hemoglobin and 10 percent in enzymes and myoglobin, while circulating iron in plasma contains only 3-4 mg. Iron bound to ferritin in hepatocytes and macrophages (iron depots) accounts for 20 percent of total human iron. Anemia is not a disease by itself, it occurs for many reasons, so targeted treatment of this disease begins with finding the cause and eliminating it. The disease is caused by starvation, insufficient intake of iron with food, vegetarianism, copious loss of blood from the gastrointestinal tract and in women during menstruation, due to various diseases of the gastrointestinal tract, which interfere with the absorption of iron in the body. Iron deficiency anemia occurs when a change in blood tests is observed: decreased hemoglobin, microcytes, hypochromic erythrocytes, and decreased iron stores. Symptoms reflect hypoxic functioning due to decreased hemoglobin content and concentration in erythrocytes, which impairs the delivery of oxygen to tissues, resulting in insufficient provision of the body's needs [1], [2].

Laboratory values corresponding to iron deficiency or iron deficiency anemia are: mean erythrocyte size (MCV) less than 80 fL, increased erythrocyte distribution width, decreased reticulocyte count, decreased ferritin, decreased serum iron, increased total iron binding capacity and decreased iron binding capacity saturation level [3].

Ferritin levels below 15 ng / ml are the only test results that are most indicative of iron deficiency in adults (less than 12 ng / ml in children) [3]. Although historically, oral iron supplements have been administered 2-3 times daily, more recent data suggest that once daily dosing may improve absorption and reduce gastrointestinal side effects. Iron intake is also increased by food intake, as vitamin C in foods improves iron absorption (coffee or tea that interfere with absorption should be avoided) [4].

In some patients, including those with inflammatory bowel disease, chronic kidney disease, or chronic heart failure, intravenous iron therapy may be considered. An indication for such treatment could also be the second or third trimester of pregnancy or any patient who is intolerant to or has impaired oral iron uptake [5], [6].

Keywords: iron deficiency, anemia, ferritin, transferrin, reticulocytes, hemoglobin, microcytic hypochromic erythrocytes.

Geležies stokos anemija. Etiologija, patogenezė, diagnostika, gydymas

Kamilė Burbaitė¹, Justina Ramanavičiūtė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas.

Santrauka

Geležies stoka – dažniausias mitybos sutrikimas pasaulyje. Manoma, kad 30–50% pasaulio gyventojų turi geležies stokos anemiją, ir dauguma šių asmenų gyvena besivystančiose šalyse. Suaugusio žmogaus organizme vidutiniškai yra 2–6 g geležies, atsižvelgiant į kūno svorį. Iš jų 70 procentų yra eritrocitų hemoglobine ir 10 procentų – fermentuose ir mioglobine, tuo tarpu cirkuliuojančios geležies plazmoje yra tik 3-4 mg. Geležis, prisijungusi prie feritino hepatocituose ir makrofaguose (geležies depuose), sudaro 20 procentų viso žmogaus geležies kiekio. Anemija nėra savarankiška liga, ji pasireiškia dėl daugybės priežasčių, todėl tikslingas šios ligos gydymas prasideda nuo priežasties suradimo ir jos šalinimo. Liga pasireiškia dėl badavimo, nepakankamo geležies gavimo su maistu, vegetarizmo, gausaus kraujo netekimo iš virškinamojo trakto bei moterims menstruacijų metu, dėl įvairių virškinamojo trakto ligų, kurios trikdo geležies pasisavinimą organizme. Geležies stokos mažakraujystė pasireiškia tada, kai stebimas pokytis kraujo tyrimuose: sumažėjęs hemoglobino kiekis, mikrocitiniai, hipochrominiai eritrocitai ir sumažėjusios geležies atsargos. Simptomai atspindi hipoksinį funkcionavimą, nes eritrocituose yra sumažėjęs hemoglobino kiekis ir koncentracija, todėl sutrinka deguonies pristatymas į audinius, to pasekoje nepakankamai užtikrinami organizmo poreikiai [1], [2].

Laboratorinės vertės, atitinkančios geležies trūkumą ar geležies stokos anemiją, yra: vidutinis eritrocitų dydis (MCV) mažesnis nei 80 fL, padidėjęs eritrocitų pasiskirstymo plotis, sumažėjęs retikulocitų skaičius, sumažėjęs feritino kiekis, sumažėjęs geležies kiekis serume, padidėjęs bendras geležies surišimo pajėgumas ir sumažėjęs transferino prisotinimo lygis [3].

Mažesnis nei 15 ng / ml feritino kiekis yra vienintelis tyrimo rezultatas, labiausiai rodantis geležies trūkumą suaugusiesiems (mažesnis nei 12 ng / ml vaikams) [3].

Nors istoriškai geriamieji geležies papildai buvo vartojami 2–3 kartus per dieną, naujesni duomenys rodo, kad 1 kartą per parą vartojama dozė gali pagerinti absorbciją ir sumažinti nepageidaujamą poveikį virškinimo traktui. Taip pat geležies pasisavinimą didina jos vartojimas valgio metu, nes maisto produktuose esantis vitaminas C pagerina geležies absorbciją (reiktėtų vengti kavos ar arbatos, trukdančios absorbcijai) [4].

Kai kuriems pacientams, įskaitant tuos, kurie serga uždegimine žarnyno liga, lėtine inkstų liga ar lėtiniu širdies nepakankamumu, gali būti svarstoma i/v geležies terapija. Taip pat tokiam gydymui indikacija gelėtų būti nėštumo antrasis ar trečiasis trimestras arba bet kuris pacientas, kuris netoleruoja geriamosios geležies arba yra sutrikęs jos pasisavinimas [5], [6].

Raktažodžiai: geležies stoka, mažakraujystė, feritinas, transferinas, retikulocitai, hemoglobinas, mikrocitiniai hipochrominiai eritrocitai.

Etiologija

Geležies stokos trūkumas vystosi dėl daugelio priežasčių. Svarbiausios yra šios:

1. Fiziologiškai padidėjęs geležies poreikis dėl greito augimo ar vystymosi [1], [2].
2. Nepakankamas geležies gavimas su maistu. Jis gali būti dėl badavimo arba vegetarizmo. Taip pat jeigu anksti pradedamas ir ilgai tęsiamas vaikų maitinimas karvės pienu arba ilgas maitinimas motinos pienu, neskiriant papildomų maisto produktų nuo 6 mėnesių amžiaus [1], [2].
3. Sumažėjusi geležies absorbcija iš virškinamojo trakto. Dėl įvairių vaistų vartojimo ar skrandžio ir plonosios žarnos ligų, tokių kaip malabsorbcija, uždegiminė žarnyno liga, užsitęsęs viduriavimas, alerginė gastroenteropatija ir kt [1], [2].
4. Lėtinis kraujo netekimas iš virškinamojo trakto, endometriumo, šlapimo takų ar kitų organzimo vietų [1], [2].
5. Ūminis kraujo netekimas [1], [2].
6. Keli mechanizmai, susiję su uždegimu (pvz., Uždegiminėmis ir autoimuninėmis ligomis), kai eritropoezę veikia net kūno geležies atsargos, esančios referenciniame diapazone [7].
7. Genetika (paveldima geležies stokos anemija) [2].

Geležies stokos anemija gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau ypač būdinga:

- Neišnešiotiems arba mažo gimimo svorio kūdikiams dėl greito postnatalinio augimo greičio [1], [2].
- Kūdikiams, vyresniems nei 4 mėnesiai, kurie žindomi motinos pienu ir neprimaitinami, dėl to jiems trūksta geležies [8].
- Mažiems vaikams ir ikimokyklinio amžiaus vaikams, ypač jei jie vartoja daug karvės pieno, nes karvės pienas slopina geležies pasisavinimą [1], [2].
- Paaugliams, ypač merginoms, augimo šuolių metu [1], [2].
- Reprodukcinio amžiaus moterims (ypač nėščioms moterims ir toms, kurių menstruacijos būna gausios ir ilgos) [9].

Patogenezę

Geležis yra svarbi, kadangi įeina į hemoglobino, feritino ir hemosiderino, mioglobino, fermentų sudėtį. Geležis į žmogaus organizmą patenka su maistu. Yra skiriamos dvi geležies formos: hemo ir ne hemo geležis. Hemo geležis yra randama gyvulinės kilmės maisto produktuose (mėsa, žuvis, kepenys, kraujas), o ne hemo geležis yra randama augalinės kilmės produktuose (daržovėse, vaisiuose, grūdiniuose produktuose). Hemo geležis yra geriau pasisavinama lyginant su ne hemo geležimi.

Kalbant apie patogenezę geležis absorbuojama proksimalinėje plonosios žarnos dalyje, nors aktyvi absorbcija vyksta per divalentį metalo transporterį-1, kuris yra proksimaliniame dvylikapirštės žarnos paviršiuje. Geležies absorbcijai iš virškinamojo trakto svarbi rūgštinė terpė, kurią dažniausiai sudaro maisto produktuose esantis vitaminas C. Esant įvairioms skrandžio opejimo formoms ar kitoms gastroenterologinėms patologijoms stebima maža geležies absorbcija iš virškinamojo trakto, vystosi geležies malabsorbcija [10].

Feropotino / hepcidino ašis taip pat yra kritiškai svarbi geležies homeostazei. Hepcidinas, 25 aminorūgščių peptidas, gaminamas hepatocitų per sudėtingus reguliavimo mechanizmus, jis per kraujotaką pasiskirsto tikslinėse vietose, kur prisijungia prie savo receptoriaus feropotino. Feropotinas ekspresuojamas dvylikapirštės žarnos enterocitų bazolateraliniame paviršiuje, kur jis veikia kaip ląstelių geležies eksportuotojas. Padidėjęs hepcidino kiekis riboja feropotino įterpimą į membraną, blokuodamas geležies išsiskyrimą, o geležimi apkrauti enterocitai per natūralų epitelio atsinaujinimo ciklą sumažina geležies kiekį, tai yra pagrindinis geležies pertekliaus pašalinimo mechanizmas. Todėl, kai organizme gausu geležies, hepcidino koncentracija yra didelė ir geležies patekimas į kraujotaką yra mažesnis. Priešingai, esant geležies trūkumui, hepcidino kiekis yra mažas ir aktyviai geležis patenka į kraujotaką [11].

Normaliomis sąlygomis geležies homeostazė yra griežtai reguliuojama. Tipinis kasdienio elementinės geležies nuostolis yra 0,25–0,75 mg geležies, prarastos dėl žarnyno epitelio ląstelių ir mikroskopinio kraujavimo iš virškinimo trakto. Kraujo netekus kasdien 0,5–1,5 ml / d., išmatų masės – 150 g, o cirkuliuojančio hemoglobino kiekio – 15 g / dl, išmatose hemoglobino koncentracija yra 0,5–1,5 mg / g. Vidutinis dienos geležies nuostolis yra maždaug 1 mg, kurį tiksliai subalansuoja tas pats geležies absorbcijos kiekis. Kadangi plonosios žarnos absorbcinė geležies galia gali padidėti dėl geležies trūkumo, geležies trūkumas atsiranda tik tada, kai geležies nuostoliai viršija plonosios žarnos absorbcinį pajėgumą [12], [26].

Diagnostika

Klinika

Geležies trūkumas dažnai būna besimptomis, kai jis vystosi lėtai ir tampa lėtinis; galima atkreipti dėmesį į žemą hemoglobino kiekį ar mikrocitinius rodiklius kraujo tyrime.

Tačiau dažniausiai geležies stokos anemija pasireiškia kliniškai.

1. Hipoksinis funkcionavimas: Galvos skausmas, nuovargis, fizinio krūvio sukeltas dusulys, bloga ištvermė, kūdikiai gali būti mieguisti ar irzlūs jeigu yra netinkamai maitinami [4].
2. Nepakankamas geležies kiekis audiniuose pasireiškia astenovegetaciniais simptomais: sunku susikaupti, sumažėjęs produktyvumas arba blogi mokymosi rezultatai, šalčio netoleravimas, neramių kojų sindromas moterų alopecija, pica (potraukis / valgymas neįprastų medžiagų, tokių kaip purvas ar krakmolos) ir pagofagija (potraukis ir ledo valgymas) [9], [4], [13].
3. Širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai: tachikardija (net ir ramybės metu), sistolinis ūžesys. Nenormalus ortostatinis kraujospūdis, kuris keičiasi jei kraujo netekimas yra greitas ir dėl to sumažėja jo tūris [2].
4. Būdingiausi simptomai, kurie matomi išoriškai: odos, junginės ir nagų blyškumas. Oda sausa ir šiurkšti. Plaukai pašiurkštėję ir slenkantys. Nagai deformavę ir lūžinėjantys. Gali būti išsryškėjęs angulinis stomatitas, liežuvio spenelių atrofija [2].

Laboratoriniai tyrimai

Esant progresuojančiam geležies trūkumui, vyksta daugybė biocheminių ir hematologinių reiškinių. Pirma, audinių geležies atsargos yra išsekvotos. Ši išsekimą atspindi sumažėjęs feritino – geležies kaupimo baltymo – kiekis serume, kuris pateikia kūno geležies atsargų įvertį, jei nėra uždegiminės ligos. Toliau sumažėja geležies kiekis serume, padidėja serumo (serumo transferino) jungiamumas su geležimi, o transferino prisotinimas nukrenta žemiau normos. Mažėjant geležies atsargoms, geležis tampa nepajėgia kompleksuoti su protoporfirinu, kad susidarytų hemoglobinas. Kaupiasi laisvi eritrocitų protoporfirinai, sutrinka hemoglobino sintezė. Šiuo metu geležies trūkumas pereina į geležies stokos anemiją. Kiekvienoje ląstelėje esant mažiau hemoglobino, raudonieji kraujo kūneliai (RBC) tampa mažesni ir skiriasi. Eritrocitų dydžio kitimas matuojamas didėjant raudonųjų ląstelių pasiskirstymo plotui (RDW). Šie pokyčiai siejami su vidutinio korpuso tūrio (MCV) ir vidutiniu hemoglobino koncentracijos (MCH) sumažėjimu. Dėl MCV raidos pokyčių mikroцитozei atpažinti reikia naudoti su amžiumi susijusius standartus. Eritrocitų skaičius taip pat mažėja. Retikulocitų procentas gali būti normalus arba vidutiniškai padidėjęs, tačiau absoliutus retikulocitų skaičius rodo nepakankamą atsaką į anemijos laipsnį. Kraujo tepinėlis parodo hipochrominius, mikroцитinius eritrocitus, kurių ląstelių dydis labai skiriasi. Dažnai matomi eliptocitiniai arba cigaro formos eritrocitai.

Padidėjusio tirpaus transferino receptoriaus ir sumažėjusios retikulocitų hemoglobino koncentracijos nustatymas suteikia labai naudingus ir ankstyvus geležies trūkumo rodiklius, tačiau šių tyrimų galimybės yra ribotos [14].

Geležies mažakraujystės laipsniai:

- Lengvas, kai Hb 120-90 g/l;
- Vidutinis, kai Hb 90-70 g/l;
- Sunkus, kai Hb <70 g/l (indikacija skirti eritrocitų masės transfuziją).

Tipiniai kraujo tyrimo pakitimai:

- Eritrocitų skaičius normalus arba padidėjęs;
- Sumažėjęs Hb kiekis;
- MCV < 76fl – mikroцитoze;
- MCH < 27 pg – hipochromija;
- MCHC < 330 g/l;
- Anizocitozė, poikilocitozė;
- Sumažėjęs geležies kiekis serume;
- Sumažėjęs feritino kiekis serume;
- Sumažėjęs transferino įsotinimas geležimi;
- Padidėjęs transferino kiekis;
- Padidėjęs transferino receptorių kiekis [15].

Pacientams, kuriems diagnozuota geležies stokos anemija, rekomenduojama atlikti GI tyrimą, įskaitant viršutinę endoskopiją ir kolonoskopiją, ieškoti geležies netekimo šaltinio [15].

Gydymas

Daugumai pacientų, kurie neturi gretutinių ligų, kurios turėtų įtakos geležies absorbcijai, gydymas skiriamas geriamąja geležies druska (pvz., Geležies sulfatu, geležies gliukonatu) mažiausiai 3 mėnesius. Suaugusiesiems ir paaugliams anemijos korekcijai rekomenduojama vartoti 60–120 mg elementinės geležies per parą [4]. Naujagimiams, kūdikiams ir vaikams rekomenduojama 3–6 mg elementinės geležies /kg/per parą [16]. Geriamieji geležies preparatai turi skirtingą elementinės geležies procentinę dalį ir nėra tiesiogiai keičiami miligramais miligramu; viena forma nelaikoma reikšmingai pranašesne už kitą, nors žarnyne padengtas ir uždelstas išsiskyrimas gali būti blogai absorbuojamas [6].

Nėra apibrėžtos geležies skyro schemos, kuri būtų efektyviausia. Įrodymai rodo, kad prieš tai vartojant 2–3 dozes per parą tuščiu skrandžiu, pasireiškia reikšmingas virškinimo trakto nepageidaujamas poveikis, o po pirmosios dienos dozės gali sumažėti absorbuojamos geležies kiekis su kiekviena kita doze

[17], [18]. Neigiamas poveikis yra pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas ir metalo skonis; gali atsirasti juodos išmatos [1]. Geležies vartojimas valgio metu gali sumažinti neigiamą poveikį, tačiau reikia atsižvelgti į maisto poveikį geležies absorbcijai [4]. Absorbcija padidėja kartu vartojant vitaminą C ir (arba) mėsos baltymus. Absorbcija sumažėja kartu vartojant kalcio turinčius maisto produktus (pvz., grūdus, ankštinius augalinius produktus), tačiau šis poveikis sušvelninamas papildant vitaminu C. Absorbciją mažina tiek arbata, tiek kava [4]. Kūdikiams ir vaikams rekomenduojama bendrą paros dozę padalyti į 1–3 dozes ir skirti tarp valgių su sultimis [19].

Medikamentinis gydymas:

Geležies geriamasis tirpalas.

- Naujagimiai, kūdikiai ir maži vaikai: 3–6 mg elementinės geležies / kg / per parą p/os (padalijant į 1–3 dozes per dieną) 4 savaites;
- Mokyklinio amžiaus vaikams rekomenduojama skirti 60 mg per parą.
- Būtina kartoti kraujo tyrimus ir vertinti anemiją: hemoglobino padidėjimas 1 g / dl ar daugiau arba hematokrito padidėjimas 3% ar daugiau patvirtina diagnozę. Jei diagnozė pasitvirtina, gydymą tęsti dar 2-3 mėnesius, tada pakartoti anemijos patikrinimą.
- Gali būti naudojamos mažesnės dozės, tačiau korekcija bus vykdoma lėčiau.

Geležies tabletės.

- Suaugusiesiems ir paaugliams: 60 mg elementinės geležies p/os 1–3 kartus per parą 4 savaites.
- Pakartoti kraujo tyrimus dėl anemijos patikrinimo: hemoglobino padidėjimas 1 g / dl ar daugiau arba hematokrito padidėjimas 3% ar daugiau patvirtina 187ozes187se. Jei 187ozes187se pasitvirtina, gydymą tęsti dar 2-3 mėnesius, tada pakartoti anemijos patikrinimą.
- Gali būti naudojamos mažesnės 187ozes, tačiau korekcija bus vykdoma lėčiau.

Peroralinis geležies maltolis.

- Paprastai nesukelia pykinimo, pilvo pūtimo ir vidurių užkietėjimo, kas yra pastebima gydant geležies druska.
- Geriamojo preparato gydymo galimybė pacientams, sergantiems uždegimine žarnyno liga arba lėtine inkstų liga.

- Geležies Maltol geriamoji kapsulė. Suaugusieji: 30 mg p/os du kartus per parą, vartojamas nevalgius. Gydymo trukmė priklausys nuo geležies trūkumo sunkumo, tačiau paprastai reikia gydyti mažiausiai 12 savaičių. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol reikia, kol feritino koncentracija bus normali [20].

Parenterinės geležies dozę galima apskaičiuoti pagal Ganzoni formulę: bendras geležies trūkumas (mg) = kūno svoris (kg) × 0,24 × (tikslas – faktinis hemoglobinas [g / L]) + 500 [21].

Skubi pagalba – hemotransfuzija.

- Nėščios moterys, kurių hemoglobino lygis yra mažesnis nei 6 mg / dL, kad būtų išvengta vaisiaus sergamumo ir mirtingumo [21].
- Pacientai, sergantys sunkia anemija, susijusia su ūminiais širdies ir kraujagyslių sistemos simptomais (pvz., Ūminiu širdies nepakankamumu ar ūminiu koronariniu sindromu)
 - Daugelyje perpylimo rekomendacijų hemoglobino perpylimo riba yra nuo 7 iki 8 mg / dl [22], [23], [24].
 - Nacionalinio sveikatos priežiūros instituto rekomendacijose pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu, rekomenduojama taikyti liberalesnę kraujo perpylimo ribą nuo 8 iki 10 g / dl [25].

Literatūros sąrašas

1. Camaschella C: Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 373(5):485-6, 2015
2. Lopez A et al: Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 387(10021):907-16, 2016
3. Cascio MJ et al: Anemia: evaluation and diagnostic tests. *Med Clin North Am.* 101(2):263-84, 2017
4. DeLoughery TG: Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am.* 101(2):319-32, 2017
5. Percy L et al: Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 40:55-67, 2017
6. Auerbach M et al: How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 91(1):31-8, 2016
7. Camaschella C: New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 31(4):225-33, 2017
8. Baker RD et al: Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 126(5):1040-50, 2010

9. Powers JM et al: Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 28(4):729-45, vi-vii, 2014
10. Ganz T., and Nemeth E.: Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: pp. 1434-1443
11. Camaschella C.: Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: pp. 1-8
12. Abbaspour N., Hurrell R., and Kelishadi R.: Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014; 19: pp. 164-174
13. Miao D et al: A meta-analysis of pica and micronutrient status. *Am J Hum Biol.* 27(1):84-93, 2015
14. Jennifer A. Rothman: Iron-Deficiency Anemia. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 482, 2522-2526.e1
15. Laboratory Studies Differentiating the Most Common Microcytic Anemias. From Kliegman RM et al: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 19, Philadelphia, 2011, Saunders.
16. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: *Iron Pediatric Nutrition Handbook*. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:403-22
17. Rimon E et al: Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 118(10):1142-7, 2005
18. Stoffel NU et al: Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 4(11):e524-33, 2017
19. Sills R: Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM et al, eds: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:2323-26.e1
20. ACCRUFER (ferric maltol) capsules, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION; Initial U.S. Approval: 2019
21. American College of Obstetricians and Gynecologists: *ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy.* *Obstet Gynecol.* 112(1):201-7, 2008
22. Retter A et al: Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol.* 160(4):445-64, 2013
23. Carson JL et al: Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 157(1):49-58, 2012
24. Carson JL et al: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(10):CD002042, 2016
25. National Institute for Health and Clinical Excellence: *Transfusion: NICE guideline NG24.* NICE website. Published November 2015. Accessed October 24, 2018. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng24/evidence/full-guidance-2177160733>
26. Forbes A: Iron and parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 137(5 Suppl):S47-54, 2009