

ANEMIJA I DEFICIT GVOŽĐA U ADOLESCENCIJI: LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA I PATIENT BLOOD MANAGEMENT PRISTUP

IRON DEFICIENCY AND ANAEMIA IN ADOLESCENTS: DIAGNOSTIC CRITERIA AND THE PATIENT BLOOD MANAGEMENT PATHWAY

Katarina Pavlović¹, Nataša Đorić², Katarina Smiljanić³

¹Opšta bolnica „Studenica“, Kraljevo, Srbija

²Dom zdravlja Jagodina, Služba opšte medicine, Jagodina, Srbija

³Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet, Centar izvrsnosti za molekularne nauke o hrani i Katedra za biohemiju, Beograd, Srbija

ORCID iD: Katarina Pavlović
Nataša Đorić
Katarina Smiljanić

N/A
<https://orcid.org/0000-0001-8265-9762>
<https://orcid.org/0000-0003-4774-8895>

Sažetak

Uvod: Adolescencija (10–19 godina) je period brzog rasta i pubertetskog sazrevanja, tokom koga se vrednosti hemoglobina polno razlikuju, a potrebe za gvožđem rastu, posebno nakon menarhe. Pošto se deficit gvožđa često razvija pre nego što hemoglobin padne ispod dijagnostičkih pragova, pristup zasnovan samo na hemoglobinu može potceniti smanjenu hematološku rezervu.

Cilj: Prikazati praktične kriterijume za anemiju i deficit gvožđa u adolescenciji i prevesti ih u izvodljivu PBM kliničku putanju za svakodnevnu praksu.

Metod: Narativni pregled ključnih međunarodnih smernica i odabranih novijih publikacija, uz fokus na tri interpretativna domena koja uključuju rezerve gvožđa, raspoloživost gvožđa za eritropoezu i inflamatorni konformni efekat.

Rezultati: Klinički značajan deficit gvožđa često postoji bez jasne anemije, naročito kod adolescentkinja. Minimalni laboratorijski paket zato treba da proširi procenu izvan kompletne krvne slike i uključi serumski feritin i zasićenje transferina, uz C-reaktivni protein kada se sumnja na inflamaciju, kako bi se izbegao lažno povišen feritin. Obilna menstrualna krvarenja predstavljaju najpraktičniji okidač za ranu evaluaciju i terapiju gde dodatno visokorizične situacije uključuju hronična inflamatorna oboljenja i malapsorpciju.

Zaključak: PBM u adolescenciji je najefikasniji kada se sprovodi ranim prepoznavanjem rizika, potvrdom deficita gvožđa i uzroka, pravovremenim uvođenjem terapije gvožđem i dokumentovanjem odgovora do korekcije rezervi. Transfuzija eritrocita treba da bude rezervisana za jasno indikovana akutna stanja, a ne da zameni zakasnelo etiološko zbrinjavanje.

Ključne reči: adolescencija, anemija, deficit gvožđa, program upravljanja krvlju pacijenta

Summary

Introduction: Adolescence (10–19 years) is a period of rapid growth and pubertal maturation during which haemoglobin values differ by sex and iron requirements increase, particularly after menarche. Because iron deficiency often develops before haemoglobin falls below diagnostic thresholds, a haemoglobin-only approach may underestimate depleted haematological reserves.

Aim: To present practical criteria for anaemia and iron deficiency in adolescence and translate them into a feasible patient blood management (PBM) clinical pathway for routine practice.

Methods: A narrative review of key international guidelines and selected recent publications, focusing on three interpretive domains: iron stores, iron availability for erythropoiesis, and the confounding effect of inflammation.

Results: Clinically significant iron deficiency frequently exists without overt anaemia, especially in adolescent girls. Therefore, the minimum laboratory work-up should extend beyond the complete blood count to include serum ferritin and transferrin saturation, with C-reactive protein when inflammation is suspected, to avoid falsely elevated ferritin. Heavy menstrual bleeding is the most practical trigger for early evaluation and treatment; additional high-risk situations include chronic inflammatory diseases and malabsorption.

Conclusion: PBM in adolescence is most effective when implemented through early risk recognition, confirmation of iron deficiency and its cause, timely initiation of iron therapy, and documentation of response until iron stores are replenished. Red blood cell transfusion should be reserved for clearly indicated acute conditions and should not substitute for delayed aetiological management.

Keywords: adolescence, anaemia, iron deficiency, patient blood management

UVOD

Adolescencija (10–19 godina) je razvojno razdoblje ubrzanog linearnog rasta, pubertetskog sazrevanja i promena u telesnoj kompoziciji, što povećava potrebe za gvožđem i čini ovu dobnu grupu osetljivom na deficit gvožđa i anemiju. Indikator Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za praćenje prevalence anemije kod adolescenata pozicionira anemiju u ovom uzrastu kao relevantan javnozdravstveni problem, pri čemu su adolescentkinje nakon uspostavljanja menstruacije dodatno izložene riziku zbog ponavljanih gubitaka krvi

(1). U praksi patient blood managementa (PBM), to nam predstavlja poruku za primarnu i školsku medicinu gde adolescenti nisu grupa odraslih, već grupa sa dinamičnim potrebama i specifičnim okidačima rizika.

Sideropenija obuhvata spektar stanja od smanjenih rezervi gvožđa (deficit gvožđa bez anemije) do anemije usled deficita gvožđa (IDA). Laboratorijske promene nastaju postepeno, a interpretacija može biti otežana u prisustvu inflamacije, zbog toga što se serumski feritin ponaša kao protein akutne faze. U HELENA studiji, definicije statusa gvožđa zasnivale su se na feritinu i sTfR uz obavezno isključenje ispitanika sa CRP

>5 mg/L, što naglašava praktičnu potrebu da se feritin tumači uz marker inflamacije (2). SZO smernica o upotrebi feritina eksplicitno naglašava da se, kada postoji rizik od inflamacije, feritin procenjuje uz marker inflamacije (najčešće CRP), kako bi se izbegla pogrešna procena statusa gvožđa (3).

Iako su podaci istraživanja za Balkan heterogeni, dostupni nacionalni nalazi ukazuju da se rizik od anemije povećava već u ranom pubertetu. U jednom od prvih nacionalnih istraživanja u Srbiji (7–14 godina) zabeleženo je da je najviša učestalost anemije u uzrastu 12–14 godina, što praktično upućuje da preventivni skrining i intervencije treba aktivirati pre razvoja klinički izražene anemije (4).

U okviru koncepta upravljanja krvlju pacijenta, deficit gvožđa i anemija posmatraju se kao modifikabilni rizici, uz sistematsku primenu dijagnostičkih i terapijskih strategija radi optimizacije pacijentove krvne rezerve i racionalne primene transfuzije (5). U tom okviru, dijagnostički pragovi za definisanje anemije oslanjaju se na preporučene uzrasno- i polno-specifične graniczne vrednosti hemoglobina prema SZO smernici (6).

DEFINICIJE I OPERATIVNI KRITERIJUMI

Anemija u adolescenciji se definiše prema SZO kao koncentracija hemoglobina (Hb) ispod starosno- i polno-specifičnih pragova iz smernice iz 2024. godine (6). Kako smernica prave prikazuje po uzrasnim grupama, u adolescentskom rasponu se praktično primenjuje da je za uzrast od 10 do 11 godina prag grupe od 5 do 11 godina, za uzrast od 12 do 14 godina jedinstven prag za oba pola, te za uzrast od 15 do 19 godina pragovi koji odgovaraju odrasloj grupi od 15 do 65 godina (Tabela 1) (6). Mi ove pragove ne tretiramo kao puku klasifikaciju, već kao okidač za standardizovanu putanju što je potvrda nalaza i procena kliničkog konteksta, proširenjem obrade na status gvožđa i uzrok gubitka, te blagovremeno uvođenje terapije gvoždem kada je deficit verovatan ili dokazan. Ovakvom standardizacijom smanjujemo varijabilnost postupanja i rizika da transfuzija postane zamena za pravovremenu etiološku obradu i korekciju deficita.

Tabela 1. Pragovi hemoglobina za definisanje anemije (6)

Uzrast	Pol	Prag za anemiju (g/L)	Napomena
10–11	Oba	<115	Za uzrast 10–11 koristi se prag grupe 5–11 godina.
12–14	Oba	<120	Jedinstven prag za oba pola.
15–19	Ženski	<120	Prag isti kao za žene 15–65.
15–19	Muški	<130	Prag isti kao za muškarce 15–65.

Deficit gvožđa (DG) podrazumeva da raspoložive rezerve gvožđa nisu dovoljne za potrebe eritropoeze i drugih fizioloških funkcija i može postojati i kada je hemoglobin još u referentnim granicama. Zato se DG bez anemije ne postavlja na osnovu jedne vrednosti, već kombinacijom parametara rezervi i raspoloživosti gvožđa (najčešće feritin i zasićenje transferina – TSAT, uz hemoglobin), jer se upravo u preanemičnoj fazi najlakše sprečava napredovanje ka klinički izraženoj anemiji (7). Ključna metodološka i klinička tačka je inflamacija, jer je feritin protein akutne faze i može biti normalan ili povišen uprkos realnom deficitu. Zbog toga SZO u smernici o upotrebi feritina naglašava da se feritin tumači uz marker(e) inflamacije i da se u populacijama/pojedincima sa inflamacijom koriste viši pragovi za identifikaciju deficita (6).

Anemija usled deficita gvožđa (IDA) definiše se kao sniženi hemoglobin uz laboratorijske dokaze DG. Praktično je važno da DG i IDA čine kontinuum, gde laboratorijski znaci deficita često prethode padu hemoglobina, zbog čega je prepoznati DG pre razvoja IDA najracionalniji PBM potez (7). Zbog toga će se ove operativne definicije dosledno primenjivati u daljoj analizi kako bi rezultati studija bili uporedivi i direktno primenljivi u okviru pristupa upravljanja krvlju pacijenta.

EPIDEMIOLOGIJA I DOBNO-POLNE RAZLIKE

Podaci GBD iz 2021. godine pokazuju izraženo polno razdvajanje opterećenja anemijom na globalnom nivou gde prevalenca anemije iznosi 31,2% kod žena i 17,5% kod muškaraca, pri čemu se razlike između polova postepeno povećavaju nakon uzrasta od 5 godina i ostaju naglašene kroz adolescenciju i odraslo doba (8). Za PBM to znači da se rizična putanja ne formira tek u trudnoći ili neposredno pred zahvat, već ranije i to tokom adolescencije, kada su potrebe za gvoždem dinamične, a gubici (menstrualni) i nutritivni obrasci često nepovoljni. Zbog toga oslanjanje samo na Hb propušta deo klinički relevantnih stanja, jer DG često prethodi padu Hb.

U PBM pristupu, skrining treba organizovati kao ciljanu putanju na način gde ćemo prepoznati rizične grupe i uraditi procenu Hb i statusa gvožđa pre očekivanog stresa (procedura, krvarenje, trudnoća u kasnoj adolescenciji). U PBM metrikama (MAPBM) kao indikator kvaliteta se navodi udeo pacijenata kod kojih su Hb i status gvožđa određeni 21–90 dana pre operacije gde se isti princip metodološki može preneti na ambulantnu trijažu rizičnih adolescenata uz lokalno prilagođavanje (9).

U desetogodišnjem istraživanju sprovedenom u Severnoj Grčkoj (trudne adolescentkinje 12–19 godina) utvrđeno je približno 1/3 anemije i više od 1/2 deficita gvožđa, što praktično označava vulnerabilnu putanju gde laboratorija treba da bude alat za trijažu i pravovremenu korekciju (10). Slično navedenom, hrvatski multicentrični podaci (četiri tercijarna centra; n=864; 2017–2021) nam ukazuju na veliku varijabilnost putanja gde je oralno gvožđe u primarnoj praksi uvedeno kod 54,1% pre dolaska u tercijarni centar, dok se učešće hospitalizacije, transfuzije i IV gvožđa značajno razlikovalo između centara što predstavlja tipičan PBM argument za standardizovan minimalni algoritam pre transfuzije (11).

Savremene preporuke ukazuju da DG u adolescenciji najčešće nastaje kombinacijom nedovoljnog unosa, odnosno smanjene apsorpcije gvožđa, povećanih potreba u rastu i hroničnih gubitaka što su kod adolescentkinja menstrualni gubici, posebno obilna krvarenja, čest okidač i moraju biti eksplicitni deo trijaže (12). U Srbiji je prijavljena procena stope adolescentnih trudnoća oko 50 na 1.000 devojaka 15–19 godišnje, što dodatno pojačava PBM značaj ranog skrininga i korekcije deficita gvožđa u savetovalištu i primarnoj zaštiti (13).

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA U PBM KOD ADOLESCENATA

U okviru PBM-a, laboratorijska dijagnostika kod adolescenata treba da omogući operativno odlučivanje koje uključuje:

- da li postoji anemija i koji je morfološki obrazac,
- da li je prisutan deficit gvožđa,
- da li inflamacija menja interpretaciju parametara statusa gvožđa.

U PBM-u laboratorija nije samo opis dobivenih rezultata, nego alat za odluku gde izveštaj treba da vodi kliničara prema tome šta je verovatni uzrok i koji su sledeći koraci pre razmatranja transfuzije.

Osnovni skrining panel

Minimalni panel sa najvećim dijagnostičkim prinosom čine:

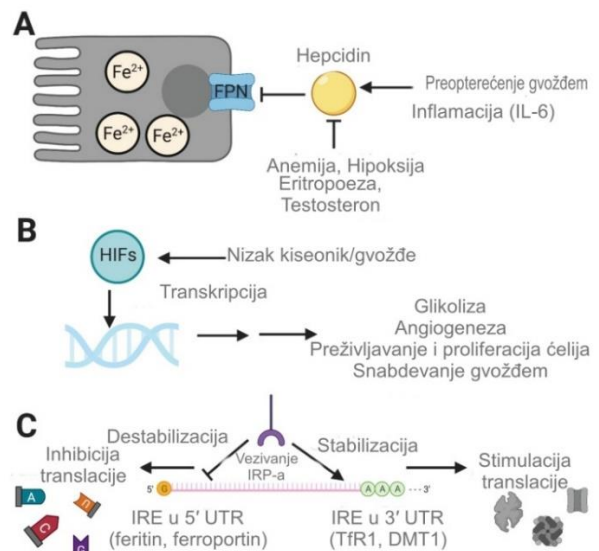
- KKS sa eritrocitnim indeksima (Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW) koja nam potvrđuje anemiju i daje morfološki okvir, ali treba naglasiti da indeksi nisu dovoljno specifični da sami isključe deficit gvožđa (14).
- Serumski feritin (SF) kao primarni marker rezervi, uz obaveznu napomenu da u inflamaciji može biti lažno uredan ili povišen (14).
- Marker inflamacije: najmanje CRP, ali se u okruženjima sa češćim infekcijama/inflamacijom preporučuje istovremeno CRP i AGP i korekcija interpretacije feritina u inflamatornom kontekstu (3).

Ako je feritin graničan ili interpretativno nesiguran (povišen CRP/AGP ili jaka klinička sumnja), sledeći korak je procena raspoloživosti gvožđa za eritropoezu gde radimo TSAT kao dopunski test (serumsko gvožđe se ne tumači izolovano i koristi se pre svega za izračun TSAT). Kao prag koji može podržati dijagnozu u literaturi se navodi da je TSAT <16% kada inicijalni testovi nisu jasni (14). Ako su dostupni napredni analizatori korisno je uraditi i napredne eritrocitne/retikulocitne parametre %hipohromnih eritrocita (%HYPO/%HRC) i/ili retikulocitni Hb (ChR/Ret-He) koji su pokazatelji aktuelne dostupnosti gvožđa eritropoezi, gde se kao orijentacioni prag navodi da je retikulocitni Hb <29 pg u nejasnim slučajevima (14). Jedno od PBM pravila jeste to da je feritin bez CRP (a po potrebi i AGP) interpretativno nepotpun i da je neophodno kod nejasnih slučajeva refleksno dodati TSAT i, ako je dostupno, retikulocitni Hb / %HYPO (14).

Feritin i TSAT u inflamatornom kontekstu

Serumski feritin je koristan marker rezervi gvožđa, ali u prisustvu infekcije ili inflamacije može biti lažno normalan ili povišen kao što je već navedeno zbog toga WHO navodi da se u inflamatornom kontekstu mogu koristiti viši pragovi, npr. feritin <30 µg/L kod dece kao indikator deficita gvožđa u prisustvu inflamacije (3).

- Hepcidin (antimikrobni peptid hepcidin) prirodno ograničava izlazak gvožđa iz ćelija i inhibiran je u stanjima kao što su anemija, hipoksija, povišen testosteron i pojačana eritropoeza, dok se njegovo stvaranje povećava pri sistemskom preopterećenju gvožđem i inflamaciji.
- HIF (faktori indukovani hipoksijom) odgovaraju na nizak nivo kiseonika i gvožđa i aktiviraju transkripciju gena koji pomažu ćelijama da se prilagode percipiranim deficitima u okolini radi održivijeg metabolizma i dugoročnog preživljavanja; to dovodi do kratkoročnih i dugoročnih promena, uključujući porast glikolize, angiogeneze, obezbeđivanja gvožđa i, na kraju, povećanja ćelijske vitalnosti.
- IRP (proteini regulatora gvožđa) kontrolišu translaciju gena vezivanjem za IRE (element odgovora na gvožđe) na mRNA transkriptima proteina uključenih u metabolizam gvožđa, pri čemu mogu podsticati translaciju stabilizacijom mRNA preko vezivanja u 3' UTR (npr. TFRC, SLC11A2), ili je inhibirati vezivanjem u 5' UTR, što dovodi do smanjenja ekspresije (npr. kompleks feritina, SLC40A1/ferroportin) (15).



Slika 1. Glavni regulatori homeostaze gvožđa (hepcidin, HIF i IRP/IRE) CC BY 4.0. (15)

U PBM praksi cilj nije samo primetiti da li ima ili nema deficita, nego da li je deficit apsolutan ili funkcionalan. U tom slučaju je TSAT ključan jer odražava raspoloživost gvožđa za eritropoezu i može biti snižen i kada je feritin normalan, odnosno povišen zbog inflamacije. Kao praktičan primer kako CRP menja interpretaciju feritina, u prospektivnoj multicentričnoj studiji kod IBD pacijenata deficit gvožđa je definisan kao feritin ≤100 µg/L uz CRP ≥5 mg/L ili feritin <30 µg/L bez inflamacije (16). Inflamacija (preko citokina, naročito IL-6) podiže hepcidin, što smanjuje izvoz gvožđa preko ferroportina (manje gvožđa iz deponija i slabija apsorpcija), pa nastaje obrazac gde povišen CRP vodi ka normalanom ili povišenom feritinu uz snižen TSAT, što je tipično za funkcionalni deficit (17). Također, i niskogradusna inflamacija, kao kod gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji, može ići istim hepcidinskim putem i povećati rizik poremećaja statusa gvožđa gde sistematski pregled kod gojazne dece i adolescenata opisuje ovu vezu (18).

Retikulocitni hemoglobin (RET-He/ChR)

RET-He/ChR predstavlja funkcionalni pokazatelj dostupnosti gvožđa koštanoj srži u trenutku hemoglobinacije retikulocita. Zbog kratkog životnog ciklusa retikulocita, RET-He/ChR može pokazati gvoždem-ograničenu eritropoezu ranije nego što se promene pouzdano odraze na stabilnije eritrocitne indekse i hemoglobin. U PBM pristupu kod adolescenata, ova mera je najkorisnija kada želimo odgovor da li eritropoeza trenutno ima potrebu za gvožđem, posebno u inflamatornom ili hroničnom kontekstu gde je feritin manje pouzdan, i kao rani signal da li terapija gvožđem daje biološki efekat pre vidljivog porasta Hb. Vrednosti i pragovi su analitički i populaciono zavisni, pa RET-He/ChR treba tumačiti uz Hb, feritin/TSAT i klinički kontekst, a u praksi je najkorisnije praćenje trenda nakon uvođenja terapije (14).

Pedijatrijski PBM i preoperativna optimizacija kod adolescenata

U pedijatrijskom PBM pristupu, najveći dobitak u perioperativnom periodu je rano prepoznavanje i korekcija anemije odnosno deficita gvožđa, jer time smanjujemo transfuzioni rizik pre ulaska u salu. Pošto oralno gvožđe obično traži oko 4 nedelje da se vidi efekat na Hb, kod elektivnih procedura koje

su ≥ 4 nedelje unapred ima smisla odmah pokrenuti obradu i terapiju. Ako je do operacije manje od 4 nedelje, treba razmotriti ubrzanu optimizaciju (npr. IV gvožđe) i/ili odlaganje elektive (kad je klinički bezbedno), jer samo čekanje često vodi pacijenta ka transfuziji kao najbržem rešenju (19,20). U praksi, PBM dobijamo ili gubimo na organizaciji gde pri zakazivanju elektive treba jasno definisati ko naručuje inicijalne analize, ko tumači nalaz, ko uvodi terapiju i kad ide kontrola odgovora. Time se smanjuje varijabilnost postupanja i rizik da transfuzija postane zamjena za propuštenu etiološku obradu i pravovremenu terapiju (20).

TRIJAZA SKRININGA

Trijaža skrininga u adolescentnom uzrastu treba da bude vezana za ulazne tačke u sistem i situacije kada možemo postići najveći dobitak pre akutnog događaja (hitno krvarenje, urgentna procedura, dekompenzacija). WHO PBM smernica naglašava da se PBM može ugraditi u rutinske strukture i procese i u uslovima ograničenih resursa, uz snažan fokus na upravljanje anemijom i žensko zdravlje što opravdava ranu identifikaciju rizičnih adolescenata, a ne tek perioperativno ili u peripartumu (9).

Operativno, skrining u adolescenciji je najracionalnije usmeriti na:

- menstruirajuće adolescentkinje, posebno sa obilnim menstrualnim krvarenjem (HMB);
- adolescente sa predvidivim gubitkom krvi (planirane operacije ili sumnje na hronična okultna krvarenja);
- adolescente sa hroničnim inflamatornim stanjima (npr. IBD), gde se deficit gvožđa često vraća;
- nutritivno rizične adolescente (restriktivne dijeta, nedovoljan unos, poremećaji unosa, intenzivan sport uz nisku energetska dostupnost).

Najveći PBM efekat nije u tome da uradimo još jedan test, nego u tome da nam skrining automatski aktivira plan u kojem tačno znamo ko preuzima slučaj, kada je kontrola i koji je prag za eskalaciju. Posebno kritična tačka je HMB u hitnoj, gde transfuzioni rizik često nastaje procesnim propustima. U QI projektu (ED algoritam za adolescente sa IDA sekundarnom HMB), implementacija standardizovanog algoritma poboljšala je primenu preporučene terapije sa 57% na 100%, minimalnu laboratorijsku evaluaciju sa 14% na 83%, i odgovarajuću dispoziciju sa 71% na 100% (12).

Minimalni laboratorijski paket za PBM odlučivanje u kliničkoj praksi

Minimalni laboratorijski paket u PBM kod adolescenata ne uključuje samo spisak analiza, nego minimum informacija koje moraju odgovoriti na 3 pitanja i to:

- da li postoji anemija i kakav je morfološki obrazac,
- da li postoji deficit gvožđa i da li je apsolutan ili funkcionalan i
- da li inflamacija kompromituje tumačenje rezervi.

Zato se u praksi kao minimum uzima KKS sa eritrocitnim indeksima, feritin, CRP (\pm AGP gdje je relevantno) i TSAT (uz napomenu da se serumsko gvožđe ne tumači izolovano, već služi za TSAT). U perioperativnim putanjama se dodatno naglašava da ako se otkrije anemija, laboratorija treba da omogući automatsko proširenje obrade (uključujući CRP, feritin, TSAT, B12/folat, retikulociti/CHr gdje je dostupno), kako bi nalaz odmah vodio ka odluci (3,14,19).

Transfuzija eritrocita kod adolescenata

AABB međunarodne smernice za transfuziju eritrocita iz 2023. godine preporučuju restriktivnu strategiju kod kritično obolele dece (i dece u riziku od kritične bolesti) koja su hemodinamski stabilna i nemaju transfuziono-zavisnu hemoglobinopatiju, cijanotičnu srčanu manu ili teški pedijatrijski ARDS/tešku hipoksemiju. U tim slučajevima transfuzija se razmatra kada je Hb < 7 g/dL (70 g/L). Kod hemodinamski stabilne dece sa urođenim srčanim manama, prag se diferencira prema leziji i fazi korekcije i to od 7 g/dL (biventrikularna korekcija), zatim 9 g/dL (single-ventricle palliation) ili 7–9 g/dL (nekorigovana urođena srčana mana) (21). Iz PBM ugla, transfuzija je galvna veza kad je ugrožena oksigenacija/perfuzija ili postoji aktivno krvarenje i nema vremena za etiološku korekciju, ali ne sme postati zamena za lečenje deficita gvožđa. Kada je transfuzija neizbežna (nestabilnost ili aktivno krvarenje), ona mora nositi jasan plan koji vodi od stabilizacije, etiološke obrade, pa do nadoknade gvožđa i kontrole odgovora, jer u suprotnom samo privremeno popravimo Hb, a deficit ostane i pacijent se vraća u isti ciklus intervencija.

Terapija gvoždem u PBM

U PBM-u je oralno gvožđe prvi izbor kada god je to realno izvodljivo. Terapijska doza kod dece i adolescenata je od 3 do 6 mg/kg/dan elementarnog gvožđa (maks. oko 150–200 mg/dan). Režimi primene gvožđa svaki drugi dan se pominju kao teorijski povoljniji zbog hepcidina, ali trenutno nema dokaza efikasnosti u pedijatrijskoj populaciji (22). Praćenje odgovora treba da bude laboratorijski merljivo gde je prvi znak efikasnosti porast retikulocita od 3–4. dana, a Hb obično počinje da raste posle ~2 nedelje. Ako na 14. dan nema porasta vrednosti Hb u vrednosti većoj od 1,0 g/dL, to najčešće ukazuje da treba razmotriti intravensku terapiju. Terapija se obično nastavlja ~3 meseca nakon normalizacije Hb, a u nekim slučajevima popunjavanje rezervi (feritin) može tražiti do 6 meseci (22). IV gvožđe se razmatra kada oralno nije izvodljivo ili ne daje rezultat (npr. nepodnošenje, slaba adherenca, malapsorpcija, kontinuirani gubici, potreba za bržom korekcijom). Kao neželjeni efekti opisani su prolazni simptomi, a kod nekih preparata može se javiti i hipofosfatemija, pa kod ponavljanih doza ima smisla razmotriti kontrolu fosfata (22).

HEMOGLOBIN KAO KLJUČNI LABORATORIJSKI PARAMETRI ZA PBM ODLUČIVANJE

U adolescenciji Hb mora da se tumači uzrasno i polno, jer se fiziološke vrednosti razdvajaju tokom puberteta. SZO definiše anemiju pragovima od 5 do 11 godina sa vrednostima < 115 g/L, zatim od 12 do 14 godina sa vrednostima < 120 g/L (oba pola), a za uzrast od 15 do 19 godina se praktično primenjuju odrasli pragovi za žene < 120 g/L i muškarce < 130 g/L (Tabela 1). Pragovi su izvedeni iz populacionih podataka (zasnovano na 5. percentilu zdrave populacije), pa granično normalan Hb u kasnoj adolescenciji nema isto značenje kod devojaka i mladića (6).

Inflamacija, hepcidin i funkcionalni deficit

U inflamaciji, porast hepcidina dovodi do toga da je gvožđe u organizmu prisutno, ali je nedostupno eritropoezi, pa feritin može biti normalan ili povišen dok je raspoloživost gvožđa niska. Zbog toga SZO preporuke za feritin naglašavaju da se feritin ne

tumači izolovano i da se u prisustvu infekcije ili inflamacije koriste viši pragovi. Ovo je PBM gde dobijamo ili gubimo, a glavni cilj je da ne promašimo funkcionalni deficit i da terapiju uvedemo pre stres-događaja (krvarenje, peripartum), umesto da transfuzija postane zamena za propuštenu optimizaciju (3,17).

Eritrocitni indeksi (MCV, MCH, RDW)

Eritrocitni indeksi iz KKS (MCV, MCH, RDW) korisni su kao prvi signal, ali su u adolescenciji ograničeni jer mogu ostati u referentnom opsegu u ranoj fazi deficita gvožđa, pa skrining zasnovan samo na indeksima propušta deo slučajeva. U studiji na adolescentima u istočnom Sudanu (n=374; deficit gvožđa definisan feritinom manjim od 15 µg/L), pojedinačni parametri su imali samo umerenu diskriminativnu moć (AUC: Hb 0,71; MCV 0,60; MCH 0,67; MCHC 0,71; RDW 0,73), što potvrđuje da se oslanjanjem na indekse nužno propuštaju rani deficiti (23). Zato pedijatrijske i adolescentske preporuke naglašavaju da je mikrocitna anemija relativno kasna posledica deficita gvožđa i da laboratorijska procena treba da uključi serumski feritin, uz korekciju interpretacije u inflamaciji (22).

ETIOLOGIJA DEFICITA GVOŽĐA U ADOLESCENCIJI

Obilna menstrualna krvarenja

Obilno menstrualno krvarenje u adolescenciji nije samo ginekološki problem, već signal hroničnog negativnog bilansa gvožđa, jer ponavljani gubici krvi često isprazne rezerve pre nego što se razvije jasna anemija, pa se klinički rizik prebacuje u naredni stresni događaj (akutno krvarenje, elektiva, trauma). U populacionom školskom uzorku iz Švedske (adolescentkinje), HMB je zabeležen kod 53%, a deficit gvožđa definisan feritinom manjim od 15 µg/L kod 40% gde je kombinacija HMB i restrikcije mesa imala posebno visoku povezanost sa deficitom gvožđa (12). HMB je trijažni kriterijum čim je prisutan, procena statusa gvožđa treba da bude standardizovana i brza, jer se najveći dobit ostvaruje pre razvoja teške anemije. U akutnom (hitnom) okruženju se greške najčešće dešavaju procesno na način da se pacijentkinja zbrine zbog krvarenja, ali bez doslednog puta evaluacije deficita gvožđa i plana nadoknade. U praksi, pored stabilizacije krvarenja, insistiramo da se već u prvom kontaktu definiše plan nadoknade gvožđa i kontrole, jer je to tačka gde najčešće gubimo pacijentkinju i kasnije je dovodimo u teže transfuzione scenarije.

Gojaznost i hronična inflamacija

Kod gojaznih adolescenata PBM problem često nije klasični prazan depo, već funkcionalni deficit gvožđa, gde inflamatorni signal iz masnog tkiva utiče na regulaciju gvožđa (posredstvom hepcidina), pa gvožđe može biti nedovoljno dostupno eritropoezi i pored relativno urednog feritina. U pedijatrijskoj literaturi se naglašava da gojaznost menja metabolizam gvožđa kroz hroničnu niskogradusnu inflamaciju i regulaciju hepcidina, što povećava rizik da feritin bude nepouzdan kao jedini marker rezervi, pa status gvožđa treba procenjivati kombinovano (marker raspoloživosti sa inflamatornim kontekstom) (18). U gojaznosti je racionalno definisati minimum za sigurnu odluku kao paket u kome feritin nikad ne stoji sam nego mu se dodaje marker raspoloživosti (npr. TSAT) i procena inflamacije, a dodatni funkcionalni markeri se koriste ciljano. U gojaznosti se najviše bojimo urednog feritina bez konteksta koji može da sakrije funkcionalni deficit. PBM nam je tu praktično pitanje bezbedno-

sti, te ćemo radije potvrditi raspoloživost gvožđa i inflamatorni status nego pustiti adolescenta u operaciju ili akutno krvarenje sa neprepoznatim ograničenjem eritropoeze.

Celijakija i malapsorpcija

U adolescentskom uzrastu deficit gvožđa može biti dominantna (ponekad i jedina) manifestacija malapsorpcije, pa PBM pristup zahteva da se kod neobjašnjivog ili rekurentnog deficita aktivno traži uzrok. Retrospektivna kohortna studija (pacijenti <18 godina) analizirala je novodijagnostikovanu celijakiju kod dece sa izolovanim deficitom gvožđa bez anemije (definirano kao feritin ≤10 ng/mL uz normalan Hb). Od 304 pacijenta sa celijakijom, 19,7% je imalo ovaj fenotip (ID bez anemije). Tokom praćenja na bezglutenskoj dijeti feritin je rastao u obe grupe, a autori nisu našli jasnu dodatnu korist rutinske suplementacije gvožđem u odnosu na samu dijetu (24).

Zatvaranje PBM kruga kod celijakije znači:

1. postaviti etiološku dijagnozu,
2. sprovesti dijetetsku terapiju,
3. pratiti oporavak rezervi

jer bez uzroka deficit recidivira i pacijent ulazi u rizične situacije sa hronično sniženom hematološkom rezervom. Kod adolescenata sa upornom sideropenijom, najskuplja greška je lečiti laboratorijske parametre, a promašiti uzrok. Za PBM nam je ključ da se malapsorpcija (uključujući celijakiju) ne ostavi kao slepa tačka, jer svaka naredna kriza onda postaje transfuziono skuplja i klinički rizičnija.

Pedijatrijski IBD

Kod inflamatorne bolesti creva u adolescenciji deficit gvožđa i anemija nastaju kombinacijom gubitka krvi, malapsorpcije i inflamatorno posredovane restrikcije (hepcidin), pa PBM pristup zahteva proaktivno traženje i lečenje deficita i kada Hb još nije nizak. U 10-godišnjem iskustvu tercijarnog centra, intravensko gvožđe bilo je efikasno i bezbedno, ali je rekurencija deficita bila česta gde je ponovno lečenje bilo potrebno kod čak 41,3% pacijenata nakon medijane od 1,4 godine, što direktno opravdava plan praćenja kao standard, a ne jednokratnu korekciju (25).

IMPLEMENTACIJA PBM

PBM u adolescenciji menja ishode tek kada postoji operativna putanja (ko radi skrining, ko uvodi terapiju, kada je kontrola, kada je eskalacija) i kada se program vodi kroz standardizaciju i merenje (audit/indikator), a ne kroz izolovane preporuke. Ovo je upravo logika SZO implementacionog vodiča za PBM. Ključna razlika između PBM na papiru i PBM-a koji menja ishode jeste upravljanje varijacijom. U evropskim sistemima se kao tipične prepreke navode nedovoljno razvijeno upravljanje, ograničeni resursi, neujednačeno znanje i organizacioni otpor promeni što dovodi do posledica koje su kasno prepoznavanje anemije, parcijalno lečenje i vraćanje pacijenta u isti krug (npr. ponavljana obilna krvarenja bez plana korekcije deficita gvožđa). U regionalnim uslovima, posebno je važno formalno uspostaviti PBM upravljačku strukturu i povezati je sa primarnim nivoom, jer bez toga transfuzijska služba dobija adolescente tek kada su već u urgentnom scenariju i kada su netransfuzijske opcije sužene. Merljivost je treći stub koji uključuje smernice implementacije koje eksplicitno naglašavaju standardizaciju definicija i terminologije, uvođenje kliničke podrške odlučivanju, mapiranje procesa, te prikupljanje podataka i nadzorne table radi identifikacije pra-

znina i praćenja efekta intervencija. Zato minimalni PBM standard za adolescente treba da bude definisan kroz indikatore, a ne samo kroz listu analiza. U savremenom evropskom razvoju indikatora za perioperativnu transfuziju eritrocita, ključne komponente kvaliteta se strukturiraju kroz okvir indikatora kvaliteta, uz fokus na detekciju neopravdane varijacije i merljivost iz rutinski prikupljenih elektronskih zdravstvenih podataka (9). Paralelno, profesionalna društva naglašavaju da PBM programi moraju imati minimum standardizovanih metrika (npr. transfuzione stope, transfuzije na 1.000 bolničkih dana, pragovi hemoglobina pre transfuzije, odnos ukrštanja i transfuzije) kako bi se postiglo upoređivanje, učenje i kontrola kvaliteta (9). Ako u adolescentskom PBM-u ne uvedemo obaveznu kontrolu (ko je skriningovan, ko je lečen, ko je kontrolisan i ko je izašao iz sistema), mi zapravo ne upravljamo krvlju, mi samo povremeno reagujemo na hemoglobin. Naš praktični fokus je zato na tri nepregovaračke tačke:

- a) jedinstveni kriterijumi i elektronski set naloga (da laboratorija i klinika govore istim jezikom),
- b) audit transfuzija (svaka transfuzija mora imati dokumentovan razlog i pretransfuzioni Hb/klinički kontekst), i
- c) indikator recidiva (koliko adolescenata se vraća sa istim problemom u 6–12 meseci). To je deo gde PBM prestaje da bude teorija i postaje sistem (9).

ZAKLJUČAK

Adolescencija (10–19 godina) je period u kome deficit gvožđa često nastaje pre manifestne anemije i pre ulaska u situacije povećanog rizika, zbog toga PBM u ovom uzrastu treba da bude usmeren na rano otkrivanje rizika i korekciju deficita gvožđa, a ne na kasnu reakciju tek nakon pada hemoglobina.

Hemoglobin i eritrocitni indeksi su početni signal, ali nisu dovoljni za pouzdanu procenu statusa gvožđa, posebno u inflamatornom kontekstu gde feritin može biti lažno normalan ili povišen. Minimalni laboratorijski standard za PBM odlučivane treba da obuhvati kompletnu krvnu sliku, serumski feritin i zasićenje transferina, uz CRP po indikaciji, kako bi se izbegla pogrešna interpretacija rezervi i promašaj funkcionalnog deficita.

Najvažniji praktični okidači za trijažu i aktivaciju putanje su obilna menstrualna krvarenja, gojaznost sa hroničnom niskogradusnom inflamacijom, malapsorpcija (uključujući celiakiju) i pedijatrijski IBD. Najveći dobit PBM-a nastaje pre transfuzije i to standardizacijom skrininga rizičnih adolescenata, pravilnom interpretacijom feritina u kontekstu inflamacije, pravovremenim izborom terapije gvožđem i kontrolom odgovora do korekcije rezervi, a ne samo do porasta Hb.

Transfuzija treba da ostane strogo indikovana mera u akutnim situacijama. Ukoliko je transfuzija neizbežna, ona mora da povuče jasan plan nadoknade gvožđa i praćenja, jer u suprotnom dobijamo kratkotrajan porast Hb bez rešavanja deficita i pacijent se vraća u isti krug. Zato PBM u adolescenciji podrazumeva zatvaranje ciklusa koji započinje prepoznavanjem rizika, potvrdom deficita i uzroka, zatim lečenjem kojim kontrolišemo odgovor i sprečavamo recidiv.

Literatura

1. World Health Organization. Prevalence of anaemia among adolescents. Indicator Metadata Registry (IMR 10544) [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [cited 2026 Jan 14].
2. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, et al; HELENA Study Group. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):340-349. doi:10.1038/ejcn.2010.279
3. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2026 Jan 14].
4. Djokic D, Drakulovic MB, Radojicic Z, Crncevic Radovic L, Rakic L, Kocic S, et al. Risk factors associated with anemia among Serbian school-age children 7-14 years old: results of the first national health survey. *Hippokratia.* 2010;14(4):252-260.
5. World Health Organization. Implementing patient blood management: the role of policy-makers, hospital administrators and health-care professionals. Geneva: WHO; 2021.
6. World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: WHO; 2024.
7. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):107-113. doi:10.7861/clinmed.2020-0582
8. GBD 2021 Anaemia Collaborators. *Lancet Haematol.* 2023;10(9):e713-e734. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00290-9
9. World Health Organization. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status. Geneva: WHO; 2025.
10. Theodoridou S, Vyzantiadis A, Theodoridis A, Sotiriadis A, Mamopoulos A, Dinas K. Adolescent pregnancy and anemia: ten years of referrals in Northern Greece. *Hippokratia.* 2024;28(1):11-16.
11. Kranjčec I, Matijašić Stjepović N, Buljan D, Ružman L, Malić Tudor K, Jović Arambašić M, et al. Management of childhood iron deficiency anemia in a developed country—A multi-center experience from Croatia. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(24):3607. doi: 10.3390/diagnostics13243607
12. Fernandez Sanchez J, Sánchez LM, Kappa SS, Karsenty CL, O'Keefe M, Shekar M, et al. Standardizing the evaluation and management of iron deficiency anemia secondary to heavy menstrual bleeding in the emergency department. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(10):e31222. doi: 10.1002/pbc.31222
13. Aksam S, Dotlic J, Opalic J, Kocjancic Belovic D, Vukovic I, Bila J, et al. Maternal and neonatal outcomes of adolescent pregnancy at a tertiary university clinic. *Medicinska istraživanja.* 2025;58(4):227-234. doi:10.5937/medi0-56750
14. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, Thomas DW; British Society for Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol.* 2022 (Good Practice Paper). doi:10.1111/bjh.17900
15. Morales M, Xue X. Targeting iron metabolism in cancer therapy. *Theranostics.* 2021;11(17):8412-8429. doi:10.7150/THNO.59092
16. Peyrin-Biroulet L, Bouguen G, Laharie D, Pellet G, Savoye G, Gilletta C, et al; CARENFER study group. Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci.* 2022;67(12):5637-5646. doi: 10.1007/s10620-022-07474-z
17. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med.* 2023;74:261-277. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816
18. Berton PF, Gambero A. Hepcidin and inflammation associated with iron deficiency in childhood obesity – A systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2024;100(2):124-131. doi: 10.1016/j.jped.2023.06.002
19. Centre for Perioperative Care (CPOC). Guideline for the Management of Anaemia in the Perioperative Pathway. London: CPOC; 2022 (Version 1.0; 7 September 2022).
20. Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023 Apr 1;277(4):581-590. doi:10.1097/SLA.0000000000005721
21. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA.* 2023 Nov 21;330(19):1892-1902. doi: 10.1001/jama.2023.12914
22. Chaber R, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in children and adolescents: recommendations of the Polish Pediatric Society. *Nutrients.* 2024;16(21):3623
23. Alsafi WM, Elhassan EAM, Abdelrahman A, et al. Diagnostic Accuracy of Hemoglobin Levels and Red Blood Cell Parameters for Iron Deficiency in Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Anemia.* 2024;2024:6343183. doi:10.1155/2024/6343183
24. Ben-Ami T, Trotskovsky A, Topf-Olivestone C, Kori M. Iron deficiency without anemia in children with newly diagnosed celiac disease: 1-year follow-up of ferritin levels, with and without iron supplementation. *Eur J Pediatr.* 2024 Nov;183(11):4705-4710. doi: 10.1007/s00431-024-05721-1
25. Fernandes ASC, Azevedo S, Martins AR, Lopes AI. Treatment targeting pediatric inflammatory bowel disease-associated anemia: experience from a single tertiary center. *Clin Exp Pediatr.* 2025;68(9):722-731. doi:10.3345/cep.2025.00640