



# АНЕМИИ ПРИ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА

- Hct нараства постепенно през феталния живот, следствие на интензивния фетален растеж и паралелно на феталните  $O_2$  нужди.
- Желязото се доставя на фетуса трансплацентарно, като максимално се натрупва през последните 10 седмици на бременността, осигурявайки запаси, които се изчерпват за 4-6 месеца при доносените и 2-3 месеца при недоносените деца. Желязодефицитната анемия е финален стадий на желязния дефицит и когато е налице, индикира сигнификантно изчерпване на желязните запаси. При негостатъчна гоставка на желязо приоритетна е синтеза на Hgb, така че другите желязо съдържащи тъкани (мускули, мозък, сърце) страдат от желязен дефицит, преди да е налице желязодефицитна анемия с всичките произтичащи от това последствия – тъканна хипоксия, гастроинтестинални нарушения, тиреоидна дисфункция, имунна дисфункция, температурна нестабилност, забавена церебрална матурация и компрометиран растеж на кърмачето и малкото дете.
- След раждането  $O_2$  насищане на кръвта стръмно нараства, което се последва от потискане на

секрецията на EPO, респективно еритропоезата. Ретикулоцитният брой намалява от 3-7% при раждане до под 1% към 7<sup>ми</sup> постнатален ден.

- По време на постнаталния живот нивата на Hgb и Hct намаляват, докато тъканните  $O_2$  нужди станат по-големи от  $O_2$  гоставка и продукцията на EPO отново се покачва.
- Неонаталните еритроцити съдържат около 80% фетален Hgb, който постепенно се измества от адултния Hgb към 6-месечна възраст.
- Забавяне на клампирането на пълната връв с 30-60 sec води до по-високи нива на Hgb/Hct и при доносените, и при недоносените новородени.

Патогенетична  
класификация на  
неонаталните  
анемии<sup>[6,9]</sup>

## Хемолитични анемии:

- Имунно медицирана хемолита (изосенсибилизация по ABO-, Rh- или други кръвно-групови антигени).



доц. д-р Виктория  
Атанасова, гм

Началник клиника по  
неонатология,  
УМБАЛ „Д-р Г.  
Странски“ ЕАД,  
МУ-Плевен

**З**а анемия се говори, когато хемоглобинът (Hgb) и хематокритът (Hct) са под две стандартни отклонения от нормалните за възрастта стойности. При доносените нормалните вариации на Hgb са между 140 и 200 g/L, а при недоносените – 135-190 g/L<sup>[1]</sup>.

Тежестта на анемичните състояния при новородените варира от безсимптомни до животозастрашаващи състояния.

**Честота:** Холандия и Ню Йорк – 21% от децата, родени в асфиксия; Нигерия – 28.9%; Бразилия – 32.6%; Субсахарска Африка – 23-66%<sup>[2-5]</sup>.

## Физиологични хематологични промени след раждането<sup>[6-8]</sup>:

- Еритропоезата се стимулира от еритропоетина (EPO), който се продуцира от черния дроб пренатално и от бъбреците постнатално.

- Мембранни дефекти на еритроцитите (хередитарна сфероцитоза, елиптоцитоза и др.).
- Хемоглобинопатии (алфа таласемия).
- Ензимни дефекти в еритроцитите (глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа, пируваткиназа, хексокиназа дефицити).
- Неспецифична хемолитична (инфекции – бактериален сепсис, вродена малария, вроден сифилис; ДИК; при макро- или микроангиопатии).
- Токсини

#### Хипопластични анемии

- Анемия на недоносените.
- Конгенитални хипопластични анемии (анемия на Diamond-Blackfan).
- Фетална или неонатална инфекция с Parvovirus B19.
- Постхеморагични анемии – от различни кръвозагуби:
- Пренатално (напр. фето-фетална трансфузия).
- Перинатално (кръвозагуби при патология/травми на плацентата или пъпната връв).
- Постнатално (от диагностични кръвни проби, неонатални хеморагии, ДИК, ятрогенни съдови инциденти).

## Комплексна генеза – анемии при тежко болни деца

#### Характеристика на най-често срещаните неонатални анемии

През първите няколко месеца след раждането Hgb и при доносените, и при недоносените деца намалява, т.е. налице е физиологична анемия

на кърмачето<sup>[10]</sup>. След раждането артериалната  $O_2$  оксигенация бързо нараства, ЕРО изчезва от плазмата, и продукцията на нови еритроцити силно намалява. Нормалната продължителност на живот на адултните еритроцити е около 120 дни, а при новородените тя е средно 70-90 дни, така че оборотът на тези клетки е много по-бърз. При разрушаването им желязото се освобождава и съхранява в ретикуло-ендотелната система. С бързата експанзия на кръвен обем, дължаща се на ускорения постнатален растеж на детето, Hgb нивата постепенно намаляват през първите 2-3 месеца при доносените деца. Това води и до намаляване на  $O_2$  свързващия капацитет на кръвта, което се балансира с изместването надясно на  $O_2$  Hgb дисоциращата крива, така че действителното количество  $O_2$ , освобождаващо се в тъканите, нараства. В крайна сметка Hgb нивата намаляват до стойности, при които тъканните  $O_2$  нужди стимулират ЕРО синтезата и еритропоезата се възобновява. При доносените деца максималният Hgb спад е между 8<sup>ма</sup> и 12<sup>ма</sup> седмица, след което бавно нараства до 4-6<sup>ми</sup> месец. През този период назначаването на перорално желязо няма никакъв ефект върху хемопоезата. С възвръщането на еритропоезата се използват желязните запаси за образуването на нови еритроцити, като тези запаси стигат за още 6-12 седмици.

При недоносените деца Hgb спадът, следствие постнаталната супресия на еритропоезата, е много по-изразен и по-продължителен. Тази анемия се дефинира като анемия на недоносеността и е нормоцитна, нормохромна и се характеризира с ниски ЕРО нива<sup>[11-15]</sup>.

Анемията на недоносеността се среща най-често при деца, родени преди 32<sup>ра</sup> гестационна седмица (г.с.), като честотата ѝ е обратно-пропорционална на гестационната възраст и теглото при раждане. Пикът на хемоглобиновия спад е към 3-12<sup>ма</sup> постнатална седмица и може да се задържи от 3 до 6 месеца. Това се дължи на ниските желязни запаси, изменения отговор към ЕРО, намалената еритроцитна маса, намалената преживяемост на еритроцитите и костно-мозъчните еритроидни елементи, усиления постнатален растеж и асоциираното повишаване на циркулиращия кръвен обем, повишените кръвни загуби вследствие на вземането на много кръвни проби при болните недоносени деца.

Хемолитичната болест на плода и новороденото – ХБН (кръвно-групова изоимунизация/изосенсибилизация), е заболяване, обусловено от несъвместимост между кръвта на майката и плода по различни антигени, налични в кръвта на плода (унаследени от бащата) и липсващи в кръвта на майката, т.е. това е имуноагресивно състояние на майката по отношение на плода. Възможна е изосенсибилизация по всеки един от кръвногруповите антигени, като най-честа е по резус-/Rh- (D, E и C) и ABO-антигените, а по-рядка по M, N, Hr, Kell, Kidd, Duffy и други кръвно-групови антигени.

#### Най-голяма клинична значимост има изоимунизацията по ABO-антигените поради следните обстоятелства:

- Експресията на Rh-антигените е концентрирана само върху еритроцитите и липсва върху еритроцитните прогенитори, докато тези на ABO-системата се наблюдават върху много тъкани.

Това е причина за клинична изява на АВО-изосенсибилизацията още при първата бременност с по-продължителна супресия на еритропоезата.

- Rh-изоантителата проникват във фетуса след 20<sup>-та</sup> г.с., а АВО-изоантителата – към края на бременността. Затова при Rh-имунизация прогресира анемия с пренатално начало, която може да доведе до фетална смърт или клинична изява от първите часове след раждането, а при АВО-имунизацията клиничната изява е по-късно, дори след изписването вкъщи, най-често с жълтеница като първи симптом.

Изоантителата имат полуживот 20 дни. Затова хемолизата при ХБН продължава седмици наред. При това се натрупва излишно желязо в организма на кърмачето.

**Късната анемия при ХБН, която се развива през първите месеци от живота, е от хипорегенераторен тип<sup>[16,17]</sup>. Дължи се на:**

- Редуцирани хипоксични стимули следствие трансфузията на адултни еритроцити (интраутеринно или постнатално) → потиснатата ЕРО секреция → намалена еритропоеза в костния мозък<sup>[18]</sup>.
- Продължаваща деструкция на неонаталните еритроцити от циркулиращи майчини изоантитела, при което се лизират и по-незрелите форми (ретикулоцитите); освен това хемолизата е не само интравазална, но и интрамедуларна.
- При ХБН, причинена от изосенсибилизация към еритроцитните антигени от типа Kell, е налице имунна супресия на еритропоезата, тъй като Kell антигените се

експресират на повърхността на еритроцитните прогенитори.

- Затова хематологичният статус при новородени с кръвно-групова изоимунизация трябва да се проследява в динамика, а лечението на този тип анемия с перорално желязо е безсмислено и дори опасно.

## Анемии от кръвозагуба

Пренатално този тип анемия се причинява от вътреорганни кръвоизливи във фетуса, фето-фетална трансфузия (анемия при близнака-гонор), при абрупцио на плацентата със засягане на фетални съдове.

Една от най-честите причини за анемия от кръвозагуба непосредствено след раждането е фето-плацентарната трансфузия.

Известно е, че 33% от феталната кръв е във феталната част на плацентата. При първото вдишване на новороденото, при което се генерира отрицателно налягане, от плацентата се извлича необходимото за изпълване на белодробното русло количество кръв. Една от причините да се компрометира този процес и голяма част от феталната кръв да остане в плацентата, е високата позиция на новороденото след изваждането му от матката – типично при оперативни раждания, особено такива под обща анестезия, тъй като последната може да забави първото вдишване на новороденото заради медикаментозната депресия на дихателния център.

Друга, широко обсъждана през последните години причина за фето-плацентарната трансфузия, е бързото наклампване на пъпната връв<sup>[19]</sup>. Преди 100 години се е посту-

лирало незабавно клампване. През 80<sup>-те</sup> години на минали век с цел превенция на постпартална хеморагия се е препоръчвало бързо клампване на пъпната връв. През последните десетилетия обаче се осъзнава вредата от ранното клампване, особено при недоносените бебета, тъй като то води до лишаване на новороденото от плацентарната трансфузия по време на прехода му от интра- към екстраутеринен живот с всички последствия от това: анемия и железен дефицит през първите 6 седмици; хиповолемия → субоптимална неонатална сатурация на O<sub>2</sub>, брадикардия, шок; лишаване от първата натурална трансплантация на стволови клетки.

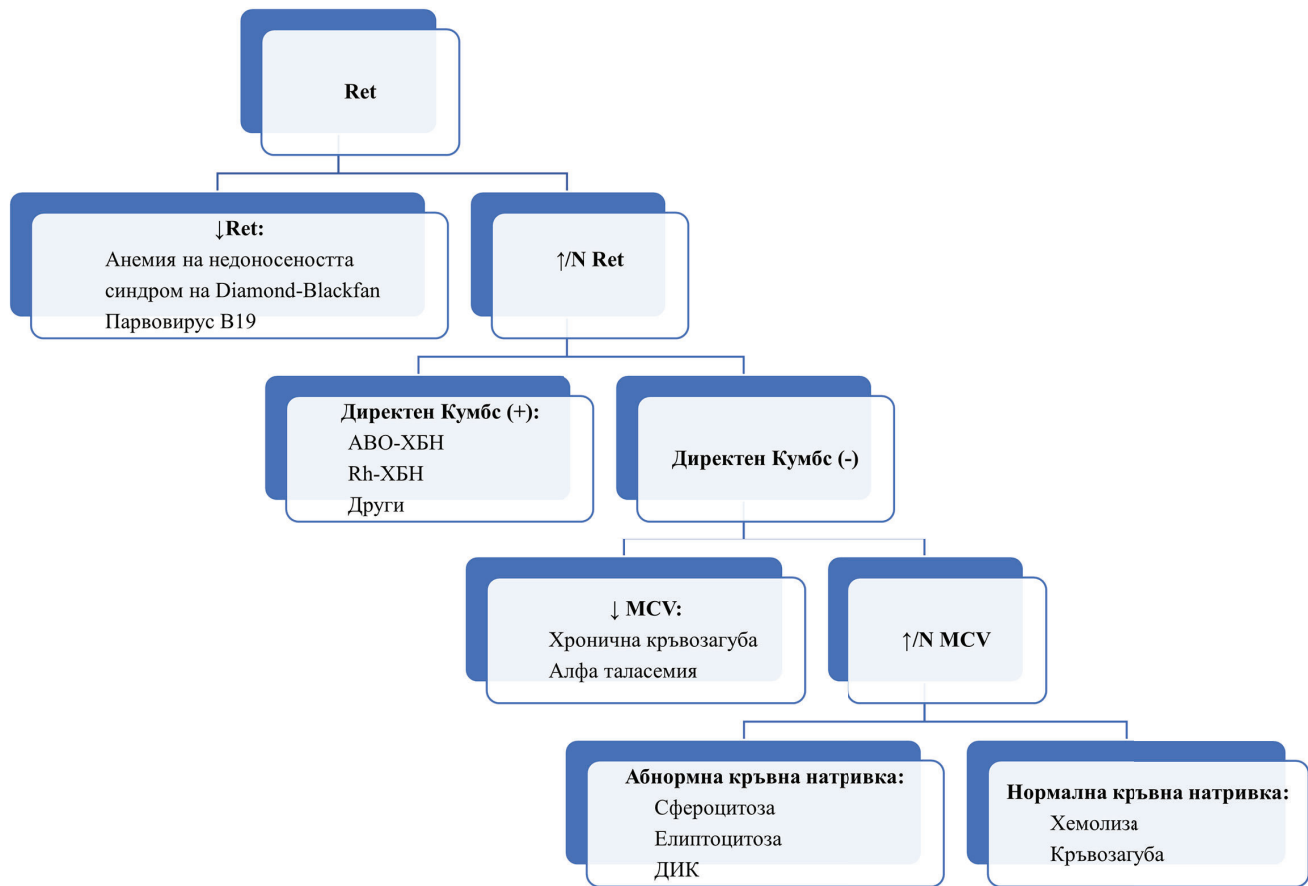
Ако пъпната връв се клампва след началото на вентилацията, се постига сърдечно-съдова стабилност, подобрена тъканна оксигенация, намалена честота на некротизиращ ентероколит и интравентрикулна хеморагия<sup>[20,21]</sup>. Затова се смята, че клампването на пъпната връв след 30<sup>-та</sup> секунда е основателно както при недоносените, така и при доносените новородени, които не изискват ресусцитация при раждането им.

Други причини за анемия от кръвозагуба у новородените могат да са различни хеморагии от родов травматизъм – мекотъканни, кефалхематом (!), вътреорганни хеморагии, както и окултни кръвоизливи и стомашно-чревна кръвене.

## Анемия при критични състояния

Етиологията обикновено е мултифакторна и се дължи на директен

**Фигура 1:**  
Диагностичен  
подход при  
новородено с  
анемия



инхибиторен ефект на инфламаторните цитокини, ЕРО дефицит, неадекватен отговор към ЕРО<sup>[22,23]</sup>, кръвозагуба (клинично изяви или окултни кръвоизливи, хирургични интервенции, много кръвни проби, необходими за диагностичния процес), хранителни дефицити и бъбречна недостатъчност<sup>[24,25]</sup>. Отличителна черта на тази анемия е развитие на нарушения на желязната хомеостаза, водещи до отклоняване на серумното желязо от циркулацията към местата за складиране и ограничаващи достъпността му за еритропоеза<sup>[24,26-28]</sup>. При новородени, преминали интензивно лечение, желязният статус е компрометиран в дългосрочен план и изисква продължително проследяване след изписването им вкъщи.

## Диагностичен подход към новородено със съмнение за анемия

**Анамнеза:** кръвна група на майката, изследване на изоантитела през бременността, патология на бременността, многоплодие, патология на раждането; гестационна и постнатална възраст; тегло при раждане; наличие на инфекция или кръвозагуба; фамилна анамнеза.

### Клинични симптоми<sup>[6,29]</sup>:

- Бледост на кожата, лигавиците, ходилата и гланите – не винаги е отчетлив симптом.
- Остра кръвозагуба – тахипнея, тахикардия, ниско артериално налягане, слабо напълнен пулс.

- При анемия на недоносеността: прогресиращи ритъмни нарушения на дишането (респираторни паузи, апнеи), летаргия, невиреене (лошо хранене, плоска тегловна крива).
- Хронична анемия: летаргия, тахипнея, симптоми на конгестивна сърдечна недостатъчност.
- Тежка фетална анемия: хидропс/аназарка, плеврални изливи, асцит, респираторен дистрес и конгестивна сърдечна недостатъчност.
- Субгалеален кръвоизлив: твърда подутина на скалпа.
- Нарушен колоритет или дистензия на корема: чернодробен или спленален хематом.
- ХБН: бързо прогресираща жълтеница със или без хепатоспленомегалия.

таблица 1

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ НИВА НА ХЕМАТОКРИТА ЗА НАЗНАЧЕНИЕ НА ХЕМОТРАНСФУЗИИ ПРИ НЕОНАТАЛНИ АНЕМИИ<sup>[6,34]</sup>**

Заболяване/състояние	Ниво на Hct, под което се препоръчва кръвопреливане
Тежко кардио-респираторно заболяване	0.35-0.40
Умерено кардио-респираторно заболяване	0.30
Голяма хирургична интервенция	0.30
Клинично изявена анемия	0.25
Безсимптомна анемия	0.20

галия; сигнификантен иктер преди 36<sup>ти</sup> постнатален час.

- Наличие на кранио-фациални или скелетни аномалии (знатосхиза, аномалии на палците) при синдром на Diamond-Blackfan.

## Параклинични характеристики

### Еритроцитни показатели:

- Намалено MCV (среден обем на еритроцита – Mean Corpuscular Volume) – хистоморфологично се изразява като микроцитоза и се дължи на недостатъчна синтеза на Hgb.
- Red Cell Distribution Width (RDW, разпределение на еритроцитната ширина) – вариации в еритроцитната големина; повишава се при желязодефицитна анемия.
- Индекс на Mentzer (отношение MCV/еритроцитен брой) – при микроцитоза нараства<sup>[30]</sup>.
- Ретикулоцитен брой (Ret) – показател за костно-мозъчната активност. През първите часове след раждането количеството им се колебае от 8-13 до 42<sup>о</sup>/<sup>оо</sup>, като максималните стойности достигат

до 24-48<sup>ми</sup> час. След това бързо се понижават до минимални стойности (~9<sup>о</sup>/<sup>оо</sup>) към 5-7<sup>ми</sup> ден. От 3-4<sup>та</sup> постнатална седмица започват да нарастват, достигайки стойности от 40-50<sup>о</sup>/<sup>оо</sup>, задържайки на това ниво до 3.5-4 мес., след което отново започват да намаляват.

- Съдържание на Hgb в Ret (високо сензитивен показател за желязен дефицит)<sup>[24]</sup>.
- Периферна кръвна натривка – възможност за интерпретация на визуалните характеристики на еритроцитите (форма, големина, еднородност, пигментация).
- Отношение цинк-протопорфирин (ZnPP)/хем – показател за недостатъчна желязна инкорпорация в еритроцитите; корелира с желязен дефицит.
- Hgb.

### Биохимични маркери на анемията:

- Метаболитна ацидоза (намален O<sub>2</sub>, свързващ капацитет на кръвта при високи изисквания на тъканите – повишен анаеробен метаболитизъм и повишена продукция на лактат).
- Серумно желязо – влияе се от възпаление, инфекция, неоплазми, чернодробни болести; нива под 9 µg/L

индикират желязен дефицит<sup>[31-33]</sup>.

- Серумен феритин – сензитивен маркер за желязните запаси, но е и реактант при остро и хронично възпаление.
- Свободен еритроцитен протопорфирин – прекурсор на хема, отразяващ инкорпорацията на желязото в хемоглобиновата молекула.
- Трансферини рецептори – отговарят за желязната доставка при еритроцитната матурация и пролиферация.
- Сатурация на трансферина (SatTf) – не е реактант на острата фаза за разлика от феритина; изчислява се в проценти като се разделя серумната концентрация на желязото на тоталния желязо свързващ капацитет (ТЖСК) и резултатът се умножава по 100; норма за новородените 20-55%.

### Серологични показатели:

- Кръвни групи на майка и дете.
- Директен и индиректен тест на Кумбс.

### Лечение на неонаталните анемии – зависи от причината, тежестта на анемията и възможността за спонтанно излекуване.

- Хемотрансфузии – през последните десетилетия се акцентира върху рестриктивното приложение на хемотрансфузиите при неонаталните анемии (Табл. 1).
- При остра кръвозагуба с хиповолемичен шок се препоръчва обем заместваща терапия с болус инфузия на физиологичен разтвор 10-20 ml/kg с последваща хемотрансфузия, целяща достигане на Hct над 0.35.
- Обменно кръвопреливане се прилага при фетален хидропс или сър-

гечна недостатъчност при тежка анемия.

- При клинично стабилни деца с анемия се препоръчва изчаквателно поведение, за да се нормализира еритропоезата (под контрола на периферните ретикулоцити).
- Терапията с рекомбинантен ЕРО (rHuЕРО) изисква 2-3 седмици до постигане на ефект и не елиминира напълно необходимостта от коригиращи хемотрансфузии.
- Всички недоносени деца трябва да получават ентерална желязна суплементация 2-4 mg/kg/ден от 4<sup>та</sup> постнатална седмица.

#### Превенция на неонаталните анемии

- Забавено прерязване на пъпната връв.
- Минимизиране на кръвните загуби чрез максимално ограничаване на кръвните проби и използване на микрометоди за изследване и неинвазивни тестове за транскутанно мониториране на кислородната сатурация, парциалните налягания на O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>.
- Суплементация на желязо на кърмачета, родени недоносени, с 2-4 mg/kg/дневно елементарно желязо под контрола на SatTf<sup>[31,35,36]</sup>.
- Суплементация с витамини – В12, фолиева киселина, Е, А.
- Приложение на rHuЕРО при деца, родени преди 32<sup>ра</sup> г.с. или с тегло под 1500 g – няма отношение към профилактиката на ранните хемотрансфузии (до 28<sup>ми</sup> ден), но значително намалява честотата на късните хемотрансфузии, особено при родените преди 29<sup>та</sup> г.с.

Едноновременно назначаване на rHuЕРО, ентерално желязо, перорал-

но фолиева киселина и парентерално витамин В12 води до сигнификантно намаляване честотата на късните хемотрансфузии при недоносени, родени преди навършване на 32 г.с.<sup>[37,38]</sup>.

## Изводи

Анемичните състояния и нарушенията на желязната обмяна са чест проблем при новородените деца.

Елементарният, достъпен за всички лаборатории диагностичен минимум при съмнение за анемия у новородено дете включва: кръвна картина, диференциално броене, серумно желязо, ЖСК, периферни ретикулоцити.

Динамичен мониторинг за анемия и желязен статус след изписването въкъси трябва да се прави при всички недоносени, преживелите изоимунитация по някои от кръвнотрупите антигени, преминали интензивно лечение в неонаталния период и деца с родов травматизъм.

Лечението с перорално желязо трябва да се провежда само при доказан желязен дефицит. ■

#### Книгопис:

- Alba JM, Piquier RG, Sirera JIC. Neonatal anemia, several possible reasons. *Int J Pregn & Chi Birth*. 2018;4(6):166-167 DOI: 10.15406/ijpcb.2018.04.00120.
- Kalleren, WS, ter Horst HJ, den Heijer AE, de Vetten L, Kooi EMW, Bos AF. Perinatal Anemia is Associated with Neonatal and Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Moderate to Severe Perinatal Asphyxia. *Neonatology*. 2018;114(4):315-322. <https://doi.org/10.1159/000490369>.
- Lee S, Guillert R, Cooper EM, Westerman M, Orlando M, Kent T, Pressman E, O'Brien KO. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr Res*. 2016 Jan;79(1-1):42-8. doi: 10.1038/pr.2015.183. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26383884.
- de Sá SA, Willner E, Duraes Pereira TA, de Souza VR, Teles Boaventura G, Blondet de Azeredo V. Anemia in pregnancy: Impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp*. 2015 Nov 1;32(5):2071-9. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9186. PMID: 26545662.
- Tiruneh T, Shiferaw E, and Enawgaw B. Prevalence and associated factors of anemia among full-term newborn babies at University of Gondar comprehensive

- specialized hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2020;46.1. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0764-1>.
- Bhat R, Vidyasagar D, Kumar P. The Handbook Of Neonatology. *Indian Journal Of Pediatrics*. 2018;1/e:475-483.
- Henry E, Christensen RD. Reference values in neonatal hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42:483-97.
- Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol*. 2007;31:254-61.
- Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th Ed. Saunders, 2009.
- Чакъртова П. Ролята на кърменето в превенцията на анемичните състояния при новороденото и в ранната кърмаческа възраст. *Мединофо*. 2009;2:54-58.
- Праматарова Т. Анемия на недоносените – лечение и профилактика с рекомбинантен човешки еритропоетин (R-Hu-erythropoietin). *Дис.*, София, 2010 г.
- Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. *J Perinat Neonatal Nurs (United States)*. 2004 Apr-Jun;18(2):170-82.
- Piasetskaia NM. The characteristics of erythropoiesis in extremely premature neonates in the 1st 2 months of life. *Lik Sprava* 1999 Apr-May;(3):71-5
- Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Feb;24(1):16-22.
- Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews*. 2008 Nov 1;9(11):e520.
- Humbert J, Wacker P. Common anemias in neonatology. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1999 Jan 28;88(5):164-71.
- Pessler F, Hart D. Hyporegenerative anemia associated with Rh hemolytic disease: treatment failure of recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Nov;24(8):689-93.
- Zon LI. Developmental biology of hematopoiesis. *Blood*. 1995 Oct;86(8):2876-2891.
- Hutchon DJR. Strictly Physiological Neonatal Transition at Birth. *Health Science Journal*. 2016.Vol. 10 No. 2. ISSN 1791-809X.
- van Vonderer JJ, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology*. 2014;105(3):230-42. doi: 10.1159/000356704. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24504011.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S543-60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267. PMID: 26473001.
- Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol*. 2009 Oct;46(4):378-86.
- Jantzie LL, Todd KG, Cheung PY. Neonatal ischemic stroke: a hypoxic-ischemic injury to the developing brain. *Future Neurol*. 2008;3(2):99-102.
- Asare K. Anemia of critical illness. *Pharmacotherapy*. 2008;28(10):1267-1282.
- Iron overload with anemia: clinical evaluation and management protocol. *Iron Disorders Institute*, 2010.
- Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Oct;33(10):940-59.
- Coleman T, Brines M. Science review: Recombinant human erythropoietin in critical illness: a role beyond anemia? *Critical Care*. 2004 Oct;8(5):337-341.
- Tamion F, Le Cam-Duchez V, Menard JF et al. Erythropoietin and renin as biological markers in critically ill patients. *Critical Care*. 2004 Oct;8(5):R328-R335.
- Fredrickson LK, Bell EF, Cress GA et al. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jul;96(4):F249-53.
- Carley A. Anemia: When is it iron deficiency? *Pediatr Nurs*. 2003;29(2):127-133.
- Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S et al.: Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child*. 1993;69:19-23.
- De Atarcon PA, Werner EJ. Neonatal hematology. Cambridge University Press, 2005.
- World Health Organization. Assessing the iron status of populations: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level. Geneva, Switzerland, 2004 Apr 6-8.
- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neo Med*. 2016; 21:2-9.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1994;330:1173-1178.
- Meyer MP, Meyer JH, Commerford A et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 1994;93:918-923.
- ESPHGAN. Guidelines on paediatric parenteral nutrition. *JPGN*. 2005 November;41:S47-S53.
- Haiden N, Schwindt J, Cardona F et al. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;118:180-188.