
FARMACEUTSKE FORME ŽELJEZA U DODACIMA PREHRANI

Lejla Dedić^{1*}, Ivan Vukoja², Midhat Jašić³, Daniela Čačić-Kenjerić⁴, Ines Banjari⁴

¹Javna Ustanova Gradska Apoteka Srbrenik, Bosna i Hercegovina

²Opća županijska bolnica Požega, Hrvatska

³Tehnološki fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁴Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

*dedicc_lejla@outlook.com

Sažetak

Donedavno najviše korišten preparat željeza je bio željezo sulfat, a danas se sve više koriste preparati gdje je željezo vezano u komplekse sa organskim spojevima. To poboljšava kvalitetu i bioraspoloživost farmaceutskih formi željeza u lijekovima i dodacima prehrani. Takvi preparati koriste se kao lijekovi ili dodaci prehrani kod anemije.

Cilj rada je bio analizirati raspoložive znanstvene informacije, kao i podatke iz tržišne ponude dodataka prehrani koje sadrže željezo, o njihovom kemijskom sastavu, farmaceutskim formama i bioraspoloživosti.

U formulacijama dodataka prehrani sa željezom se najčešće koriste: željezo (II) fumarat, željezo (III) hidroksid u ugljikohidratnom polimeru - polimaltozi, kompleks željezo (III) hidroksida sa saharozom, suspenzija željezo (III) protein sukcinilata, željezo (II) glukonat kao i forme željeza porijeklom iz hemoglobina. U tim preparatima se nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku.

Zbog bolje iskoristivosti formulacije preparata željeza često sadrže vitamine kao što su askorbinska kiselina, cijanokobalamin, folna kiselina i drugi. Najčešće su dodaci u obliku kapsula i filmom obloženih tableta, a postoje i preparati u tekućoj formi.

Forma primjene dodataka prehrani treba da se prilagodi načelima individualne prehrane i integrativne medicine, tako da se doze preparata i dijete trebaju međusobno harmonizirati. Doza dodataka prehrani se određuje na osnovu procjene zdravstvenog i prehrambenog statusa kao i drugih čimbenika.

Danas se koriste različite farmaceutske forme željeza u dodacima prehrani kako po hemijskom sastavu tako i farmaceutski dozirni oblici što omogućava bolje rezultate njihove primjene u praksi.

Ključne riječi: željezo, dodaci prehrani, anemija

PHARMACEUTICAL FORMS OF IRON IN FOOD SUPPLEMENTS

Lejla Dedić^{1*}, Ivan Vukoja², Midhat Jasic³, Daniela Cacic-Keneric⁴, Ines Banjari⁴

¹Public Institution City Pharmacy Srbrenik, Bosnia and Herzegovina

²Požega County General Hospital, Croatia

³Faculty of Technology, University of Tuzla, University 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

⁴Faculty of Food Technology Osijek J. J. Strossmayer University of Osijek, Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Croatia

*dedicc_lejla@outlook.com

Abstract

Until recently, the most commonly used iron preparation was iron sulfate, and today it is increasingly used preparations where iron is bound into complexes with organic compounds. This improves the quality and bioavailability of iron pharmaceutical forms in medicines and dietary supplements. These preparations used as medicines or dietary supplements for anemia.

The aim of the paper was to analyze the available scientific information, as well as the data from the market supply of iron supplements, its chemical composition, pharmaceutical forms and bioavailability. The most commonly used formulations in iron supplementation are: iron (II) fumarate, iron (III) hydroxide in carbohydrate polymer - polymaltose, complex of iron (III) hydroxide with sucrose, suspension of iron (III) protein succinylate, iron (II) gluconate and forms of iron originating from hemoglobin. In these preparations iron is in two valence and trivalent form.

For better utilization, iron formulations often contain vitamins such as ascorbic acid, cyanocobalamin, folic acid and others. Most often, supplements are in the form of capsules and film-coated tablets, and there are preparations in liquid form.

The form of administration of dietary supplements should be adapted to the principles of individual nutrition and integrative medicine, so that the doses of the preparation and diet should be harmonized. The dose of the dietary supplement is determined on the basis of an assessment of health and nutritional status as well as other factors.

Today, various pharmaceutical forms of iron are used in dietary supplements, both in chemical composition and pharmaceutical dosage forms, which enables better results of their practical application.

Keywords: iron, dietary supplements, anemia

1. Uvod

Donedavno je najviše korišten preparat željeza bio željezo sulfat u formi tableta, a danas se sve više koriste organski ligandi vezani za željezo u obliku različitih dozirnih formami. To poboljšava kvalitetu i bioraspoloživost željeza u lijekovima i dodacima prehrani.

Željezo se najviše koristi kao lijek i kao dodatak prehrani kod anemije. Postoji više vrsta anemije, a za prehranu najznačajnija je *anemia sideropenica*. koja je najčešće uzrokovana nedostatkom željeza u prehrani. Sideropenična anemija je danas relativno česta bolest, koja je uzrokovana nedovoljnim unosom bioraspoloživog željeza s hranom. Željezo (Fe) je metal koji se prirodno nalazi u hrani kao dvovalentni ili trovalentni kation ili vezan u komplekse sa organskim spojevima (Pulanić i sur., 2014). Ulazi u sastav eritrocita, mišića i enzima. Njegov manjak može izazvati hroničani umor, oslabljenu koncentraciju, razdražljivost, nervozu, glavobolju, gubitak apetita, oslabljen imunitet i povećanu podložnost infekcijama, bljedilo, pukotine u uglovima usana, suhu kožu te lomljivu kosu i nokte (FL, 2014).

Nedostatak željeza može biti rezultat njegovog povećanog gubljenja usljed krvarenja iz gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta ili drugih dijelova organizma. Nedostatak se može pojaviti u različitim životnim dobima zbog

povećanih potreba, uzrokovanih prijevremenim rođenjem novorođenčeta i/ili niskom porođajnom masom, usljed intenzivnog rasta, adolescencije, puberteta, trudnoće i dojenja. Može se pojaviti zbog loše apsorpcije kod upalnih bolesti crijeva, sindroma malapsorpcije, poslije gastrektomije itd.

Predoziranje željezom može biti fatalno pa je preparat neophodno držati van dohvata djece. Nakon unošenja visokih doza u prvih 6-8 sati javlja se epigastrični bol, nauzeja, povraćanje, dijareja i hematemeza koje su često praćene s pospanošću, bljedilom, cijanozom, šokom, čak i komom.

Preparati željeza se ne koristiti ako je postoje alergijske reakcije na bilo koji od sastojaka, hemohromatoza, hemosideroza, te tip anemije gdje uzrok nije nedostatak željeza kao što su hronična upala pankreasa i ciroza jetre.

2. Anemije i uloga željeza u organizmu

Željezo je prisutno u svim stanicama ljudskog organizma i ima nekoliko vitalnih funkcija. Služi za prenošenje kiseonika od pluća do: Osim toga ključna je komponenta hemoglobina, mioglobina i drugih spojeva poput enzima peroksidaza i katalaza. Djeluje kao transportni medij za elektrone unutar stanica u citokromima i olakšava reakcije oksidativnih enzima u različitim tkivima. Ima funkcije u proliferaciji i

diferencijaciji stanica, regulaciji ekspresije gena i učestvuje u sintezi DNA. Premala količina željeza može interferirati sa vitalnim funkcijama i dovesti do bolesti i smrti (CDCP, 1998; Čvorišćec i sur., 2000). Željezo se nalazi u hemoglobinu, protein prisutan u crvenim krvnim stanicama. (Okam, 2002). Hemoglobin je uključen i u transportu drugih gasova (Patton i sur., 2015).

Osim hemoglobina molekule proteina ferroportina i petidnog hormona hepcidina, imaju značajnu ulogu u homeostazi željeza u tijelu čovjeka. Bioiskoristivost željeza regulira hepcidin, i regulira promjene serumskih koncentracija željeza, koje uzrokuju enterociti i makrofagi slezene. Hepcidin regulira crijevenu apsorpciju željeza i njegovu distribuciju u tkivima (Camaschella i sur., 2015). Djeluje tako što se veže za ferroportin i inducira njegovu razgradnju i time smanjuje prenos željeza iz ćelija. Hepcidin je peptidni hormon koji se nalazi na površini enterocita, makrofaga i hepatocita, koje su zaslužne za izlazak željeza iz ćelija. Prilikom razgradnje eritrocita pod uticajem retikuloendotelinih makrofaga, željezo se iz makrofaga oslobađa pomoću ferroportina. Uloga hepatocita je sinteza hepcidina. Djelovanje hepcidina je povećano kada se javljaju veće koncentracije željeza u krvi i tkivima, kao i u slučajevima infekcije, a smanjeno je kod povećane eritropoeze pa je više željeza dostupno za sintezu hemoglobina, kao i kod manjka željeza i pojave hipoksije (Rossi i sur., 2005).

Ferroportin je transmembranski protein koji u tijelu čovjeka prenosi željezo (Fe) iz unutrašnjosti stanice u međustanični prostor. Nalazi se na površini stanica koje pohranjuju i prenose željezo, a to su enterociti u dvanaesniku, hepatociti u jetri, te makrofagi retikuloendotelinog sustava. Hematokrit predstavlja krvni test kojim se mjeri volumni postotak crvenih krvnih zrnaca u krvi. Mjerenje ovisi o broju i veličini crvenih krvnih zrnaca (USNLM, 2019).

Feritin je univerzalni unutarćelijski protein koji vrši skladištenje željeza i oslobađa ga na kontrolirani način. Omogućava unutarstanično pohranjivanje željeza u Fe³⁺ obliku. Željezo pohranjeno u kompleksu feritina je lako dostupno za iskorištavanje u fiziološkim procesima. Vezivanjem željeza održava ga u

topivom i netoksičnom stanju. (Rachel i sur., 2000)

Eritropoetin je glikoproteidni hormon koji se luči u jetri i bubrezima i reguliše proizvodnju crvenih krvnih zrnaca, odnosno eritropoezu (Haroon, 2003).

Anemija predstavlja smanjenu količinu eritrocita ili hemoglobina u volumnoj jedinici krvi. Rijetko se javlja kao primarna bolest, češće kao odraz drugih bolesti ili stanja koje zahtjevaju veću količinu eritrocita. Može nastati zbog prebrzog gubitka ili zbog presporog stvaranja eritrocita. U nedostatku eritrocita, smanjuje se količina hemoglobina, pa potrebe organizma za kisikom nisu zadovoljene što dovodi do pojave anemije (NHLBI, 2011). Anemija se može klasificirati na osnovu patogeneze, morfologije i kliničke prezentacije crvenih krvnih stanica. Na osnovu patogenih mehanizama može se podijeliti na dva tipa i to: hipo-regenerativnu i regenerativnu, što zavisi od broja retikulocita. Hipo-regenerativna nastaje kada se proizvodnja retikulocita smanjuje kao rezultat oštećenja funkcije koštane srži. Regenerativna nastaje kada koštana srž odgovara na relativno nisku masu eritrocita povećavanjem njihove proizvodnje.

U praksi se koristi klasifikacija zasnovana na parametrima morfologije eritrocita, kao što je srednji volumen eritrocita (engl. mean corpuscular volume MCV). Ovaj parametar omogućava brži dijagnostički pristup pa s tog aspekta anemija može biti: mikrocitna, normocitna ili makrocitna. Anemija se takođe može klasifikovati kao akutna (obično krvarenje ili hemoliza) ili kronična. (Chulilla i sur., 2009). Anemija izazvana nedostatkom željeza spada u hipokromnu, mikrocitnu anemiju sa sniženim vrijednostima MCV i MCH (eng. mean corpuscular hemoglobin MCH), serumskim željezom, feritinom, a povećanim vrijednostima transferina (Sertić, 2015), a klasifikacijom u anemije na osnovu morfologije crvenih krvnih ćelija. (Tefferi i sur., 2005).

Lijekovi koji se koriste za njeno liječenje spadaju u grupu lijekova koji se zovu antianemici. Kada se poboljša stanje anemije treba prestati sa uzimanjem preparata željeza koji ga sadrže da bi se izbjeglo njegovo nakupljanje u organizmu. (ALK, 2016)

3. Forme željeza u hrani i dodacima prehrani

Željezo u hrani može biti hem, uglavnom iz hemoglobina i mioglobina, i ne-hem, iz biljaka i mliječnih proizvoda. U hrani animalnog porijekla veže se na proteine i dobro apsorbira, a u hrani biljnog porijekla postoji kao sol anorganske kiseline i apsorbira slabije. Da bi željezo uopće moglo apsorbirati u organizmu, ono se mora, iz svog prvobitnog trovalentnog, reducirati u dvovalentni oblik. Za razliku od hema, apsorpciju ne-hema inhibiraju jako helirajući spojevi u žitaricama, bilju i leguminozama, kao što su tanini u čaju i kafi, kalcij i biljni proteini u soji i lješnacima. Apsorpciju općenito pospješuje vitamin C iz voća i povrća i organske kiseline (LPIMIC, 2018).

Hem željezo je biološki važno jedinjenje (Walsh i sur., 2008). Izvori hem željeza su meso, bubrezi, jetra i riba. Ono se dostatno apsorbira i nije pod uticajem ostalih nutritivnih faktora (DeMaeyer i sur., 1989). Hem se može razgraditi u non-hem ukoliko se namirnice prerađuju na prevelikim temperaturama duži vremenski period. Na apsorpciju hema osim temperature utiču i uslovi prerade hrane i sama količina željeza u toj hrani, ali i prisustvo kalcija i drugih sastojaka koji mogu stvarati helate.

Non-hem željezo je oblik koji se većinski unosi hranom ali i suplementima. Nalazi se u povrću, voću, hljebu i žitaricama i slabije se apsorbira, a njegova apsorpcija zavisi od prisustva ostalih

nutrijenata koji je mogu povećati ili smanjiti. Vitamin C značajno utiče na apsorpciju non-hem željeza i time je povećava, dok je proteini i helati iz povrća smanjuju. Apsorpcija non-hem željeza je pod uticajem prisutnog inozitol fosfata, kalcija, fenolnih komponenti koji smanjuju njegovu apsorpciju u hrani (DeMaeyer i sur., 1989).

U formulacijama dodataka prehrani sa željezom se koriste sljedeće kemijske forme: željezo (II) fumarat, željezo (III) hidroksid u ugljikohidratnom polimeru - polimaltozi, kompleks željezo (III) hidroksida sa saharozom, suspenzija željezo (III) protein sukcinilata, željezo (II) glukonat kao i forme željeza porijeklom iz hemoglobina. U tim preparatima se nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku.

Dodaci prehrani mogu biti u čvrstoj i tekućoj formi. Čvrste dozirne forme su tablete, dražeje, kapsule i mikrokapsule i efervete. Željezo se najčešće nalazi u formi tableta za gutanje, a može se koristiti i kao tableta za žvakanje. Način primjene dodataka prehrani može biti per os, enteralno i parenteralno. Za parenteralni način doziranja koriste se injekcione otopine. Za enteralnu primjenu koriste se suspenzije.

Upotreba preparata željeza se obično preporučuje za profilaksu anemije u toku trudnoće. Trajanje liječenja oralnim željezom obično se određuje uspješnim otkrivanjem uzroka anemije (ALK, 2016).

Tabela 1. RDA vrijednosti za željezo - preporučena količina dijetetskih dodataka željeza u zavisnosti od spola i doba života

Dob	Muškarci	Žene	Trudnoća /Dojenje
Od rođenja do 6 mj. starosti	0,27mg	0,27mg	
7-12 mjeseci	11mg	11mg	
1-3 godine	7mg	7mg	
4-8 godina	10mg	10mg	
9-13 godina	8mg	8mg	
14-18 godina	11mg	15mg	27mg /10mg
19-50 godina	8mg	18mg	
Preko 51 godinu	8mg	8mg	27mg /9mg

Željezo (II) fumarat

Koristi se za liječenje niskih koncentracija željeza u krvi ili za liječenje anemije uzrokovane nedostatkom željeza. Uzima se sa dosta tekućine

zbog prisustva ekscipijensa koji mogu izazvati opstipaciju. Postoje mnoge kontraindikacije i nuspojave koje je proizvođač dužan naznačiti na uputstvu za upotrebu (ALK, 2016).

Željezo (III) protein sukcinilat

Preparat se nalazi u obliku suspenzije gdje aktivnu supstancu čini željezo (III) proteinsukcinilat. Pripada grupi antianemika trovalentnog željeza. Preporučuje se poseban oprez kod: smanjenog broja crvenih krvnih zrnaca nepoznatog porijekla, čira želuca ili crijeva, ustrajnog krvarenja ili menoragija, ponovljene trudnoće, nepodnošljivosti kazeina, nasljedna nepodnošljivost fruktoze, alergijska reakcija na parabene (ALK, 2016).

Željezo (III) hidroksid sa polimaltozom (dekstriferon)

Preparat se nalazi u obliku tableta za žvakanje i u obliku rastvora, te kao aktivnu supstancu sadrži željeza u obliku kompleksa željezo (III) hidroksid sa polimaltozom (dekstriferon).

Kompleks željezo (III) hidroksida u ugljikohidratnom polimeru polimaltozi sprečava da željezo izaziva bilo kakvo oštećenje probavnog sistema. Ovakav kompleks također štiti od međusobnog djelovanja željeza i hrane. Struktura kompleksa željezo (III) hidroksida sa polimaltozom slična je prirodnom obliku sa feritinom koji služi kao protein za pohranjivanje željeza, te se zbog ove sličnosti željezo apsorbira prirodnim mehanizmima. Željezo iz preparata je kompleksno vezano pa su zbog toga jonske interakcije sa sastojcima hrane i lijekova malo vjerovatne. Na test za otkrivanje okultnih krvarenja ne utječe stoga se liječenje željezom ne mora prekidati. Preparat ne mijenja boju zubne cakline. Treba uzimati za vrijeme ili odmah nakon jela (Lek, 2014).

Kombiniranje željeza sa ostalim nutrijentima

Postoje sastojci hrane i njeni metaboliti koji utiču na bioiskoristivost željeza u organizmu i tu spadaju: vitamin C, vitamin A te kompetitivni metali kao što je bakar i mangan.

Vitamin C je bitan za prevenciju deficitarne anemije izazvane nedostatkom željeza. On pomaže u apsorpciji i metabolizmu željeza te stvaranju eritrocita, tako što povećava bio-

raspoloživost željeza u biohemijskim procesima, povećavajući njegovu mobilizaciju iz skladišnog oblika i omogućava učešće u eritropoezi. On je bitan antioksidans koji štiti organizam od djelovanja slobodnih radikala. (Finkelstein i sur., 2011).

Retinoična kiselina je metabolit vitamina A koja preko nuklearnih retinoidnih receptora učestvuje u sintezi proteina koji utiču na rast, diferencijaciju i funkciju ćelija, između ostalih i kematopoetskih stanica. Nedostatak vitamina A, zbog neadekvatne prehrane, dovodi do povećanja rizika od neefikasne eritropoeze, zbog manjka željeza, jer utiče na njegovu apsorpciju, oslobađanje i prenos do koštane srži. Na metabolizam željeza nedostatak vitamina A utiče tako što smanjuje serumske koncentracije feritina i utiče na smanjeno lučenje eritropoetina. Provedene su studije koje su pokazale da se koncentracija hemoglobina povećava ukoliko se hranom unose dovoljne količine vitamina A. (Kramer i sur., 2007).

Bakar je važan mikronutrijent koji je usko povezan sa željezom. On je ligand za mnoge enzime i proteine, kao što je ferooksidaza II koja pospešuje oksidaciju fero i feri jona koji se veže za transferin i omogućava prenos željeza iz retikuloendotelnog sistema do koštane srži. Deficit bakra dovodi do povećanja željeza u jetri, a smanjenog transporta i eritropoeze. Javlja se kod hirurških zahvata na crijevima jer oni mogu dovesti do smanjene apsorpcije, kod povećanih koncentracija cinka, te kod Menkove bolesti (nasljedne bolesti koja je okarakterisana manjkom bakra) i zbog smanjenog transporta apsorbovanog bakra u ostatak tijela. (Silverberg, 2012).

Forma primjene dodatka prehrani treba da se prilagodi načelima individualne prehrane i integrativne medicine, tako da se doze preparata i dijete trebaju međusobno harmonizirati. Doza dodatka prehrani se određuje na osnovu procjene zdravstvenog i prehrambenog statusa kao i drugih čimbenika.

5. Zaključci

- Sideropenična anemija je danas relativno česta bolest koja je najčešće uzro-

kovana nedovoljnim unosom bioraspoloživog željeza, a brojni hormoni i enzimi učestvuju u regulaciji homeostaze željeza.

- U formulacijama dodataka prehrani sa željezom se koriste sljedeće kemijske forme: željezo (II) fumarat, željezo (III) hidroksid u ugljikohidratnom polimeru - polimaltozi, kompleks željezo (III) hidroksida sa saharozom, željezo (III) protein sukcinilat suspenzija, željezo (II) glukonat kao i forme željeza porijeklom iz hemoglobina. U tim preparatima se nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku.
- Željezo u obliku željezo (III)hidroksida sa polimaltozom predstavlja njegov najpogodniji oblik za korištenje zbog sličnosti sa prirodnim oblikom, te se stoga apsorbuje prirodnim mehanizmom i ne izaziva oštećenje probavnog trakta.
- Da bi se spriječio nedostatak željeza u organizmu bitno je obratiti pažnju i na dostatan unos drugih nutrijenata koji utiču na njegovu koncentraciju u organizmu. Hem željezo predstavlja oblik koji je bolje iskoristiv od ne-hem oblika.

Literatura:

ALK. Uputstvo za upotrebu Heferol kapsula, datum revizije uputstva: decembar 2016 g., Alkaloid.

ALK. Uputstvo za upotrebu Legofer suspenzije, datum revizije uputstva: oktobar 2016g, Alkaloid.

Camaschella C. Iron Deficiency Anemia. The New England Journal of Medicine. 2015; 372:1832-1843.

CDCP- Centers for Disease Control and Prevention (1998). "Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States". Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 47 (RR-3):1.

Chulilla J. A. M., Colás M. S. R., and Martín G. M. Classification of anemia for gastroenterologists. World J Gastroenterol. 2009 ; 15(37): 4627-4637.

Čvorišćec D., Čepelak I. Štrausova klinička biohemija. Medicinska naklada, Zagreb, 2000. 394-400.

DeMaeyer E.M., Dallman P., Gurney J.M., Hallberg L., Sood S.K., Srikantia S.G. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. World Health Organization. 1989. 14-19, 25-27.

Finkelstein F., Juergensen P., Wang S., Santacroce S., Levine M., Kotanko P., Levin N., Handelman G. Hemoglobin and Plasma Vitamin C Levels in Patients on Peritoneal Dialysis. Peritoneal Dialysis International. 2011; 31(1): 74-79).

FL .Uputstvo za upotrebu Ferrum Lek tableta i suspenzije, datum revizije uputstva: juni 2014.,, Haroon ZA et al.. "A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response". Am J Pathol 2003 163: 993-1000.

Khambalia A.Z., Zlotkin S.H. Iron. In: Duggan C., Watkins J.B., Walker W.A., editors. Nutrition in Pediatrics. Basic Science. Clinical Applications. BC Dekker; Hamilton, ON, Canada: 2007. 86-87.

Kramer K., Zimmermann M.B. Nutritional anemia. Sight and life press. 2007. 133-145.

LPIMIC- Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center. Minerals, Iron. https://www.google.com/search?q=linus+paulling+institute+micronutrient+information+center&rlz=1C1GCEB_enBA825BA825&oq=Linus+Pauling+Institute+Micronutrient+Information+Center&aqs=chrome.0.012.4830j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8 Pristupljeno : 2018

NHLBI- National Heart Lung and Blood Institute. Your guide to anemia. 2011. URL:

https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/blood/anemia-inbrief_yg.pdf . Pristupljeno: 2018

Okam M. An Overview of Hemoglobin. Information Center for Sickle Cell and Thalassemic Disorders. (2002). <http://sickle.bwh.harvard.edu/hemoglobin.html> Pristupljeno 20.05.2019

Patton, Kevin T. Anatomy and Physiology. Elsevier Health Sciences. 2015 .

Pulanić D., Včev A.: Anemija- jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini, Medicinski fakultet, Osijek, 2014.

Rachel Casiday and Regina Frey, Department of Chemistry, Washington University, St. Louis., Iron Use and Storage in the Body: Ferritin and Molecular Representations. 2000.

Rossi E. Hcpidin - The Iron Regulatory Hormone. The Clinical Biochemist Review. 2005; 26(3): 47-49.

Sertić J. Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb, 2015. 443-553. URL:https://issuu.com/medicinskanaklada/docs/klinicka_kemija_i_molekularna_dijag Pristupljeno: 2018..

Silverberg D. Anemia. Intech Open. Tel Aviv Sourasky Medical Center, 2012. 129-145.

Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. Mayo Clin Proc. 2005; 80: 7, 923-36.

USNLM U.S.National Library of Medicine, dostupno na <https://medlineplus.gov/ency/article/003646.htm>, pristupljeno 15.09.2019.

Walsh RJ, Kaldor I, Brading I, George EP. The availability of iron in meat: some experiments with radioactive iron. Australas Ann Med. 1955;4:272-276.