

DEFICIT ŽELJEZA U DJECE I SIDEROPENIČNA ANEMIJA

NEVENKA HUZZAK*

Sideropenija je stanje manjka željeza u organizmu. Sideropenična anemija nastaje kad je manjak željeza toliko izražen da oštećuje proizvodnju eritrocita. Prema WHO, sideropenija je pojedinačno gledano najraširenije deficitarno stanje prehrane na svijetu. Posljedice su ekonomske (smanjena fizička radna sposobnost), ali i za budućnost dalekosežne, jer kod djece ometa rast i razvoj, povećava sklonost infekcijama, te može dovesti do trajnih poremećaja u psihomotornom razvoju djece i sposobnosti učenja. Željezo je metal od vitalne važnosti za sve žive organizme, jer je esencijalan u mnogim metaboličkim procesima uključujući prijenos kisika, transport elektrona, metabolizam kateholamina, sintezu DNA. Većina sisavaca, osim čovjeka, bez poteškoća apsorbira i zadržava željezo. Stoga ljudski organizam sa željezom postupa vrlo konzervativno.

Ključne riječi: sideropenija, anemija

Uvod

Sideropenija je stanje manjka željeza u organizmu. Sideropenična anemija nastaje kad je manjak željeza toliko izražen da oštećuje proizvodnju eritrocita. Prema WHO, sideropenija je pojedinačno gledano najraširenije deficitarno stanje prehrane na svijetu. Posljedice su ekonomske (smanjena fizička radna sposobnost), ali i za budućnost dalekosežne, jer kod djece ometa rast i razvoj, povećava sklonost infekcijama, te može dovesti do trajnih poremećaja u psihomotornom razvoju djece i sposobnosti učenja.

Željezo je metal od vitalne važnosti za sve žive organizme, jer je esencijalan u mnogim metaboličkim procesima uključujući prijenos kisika, transport elektrona, metabolizam kateholamina, sintezu DNA. Većina sisavaca, osim čovjeka, bez poteškoća apsorbira i zadržava željezo. Stoga ljudski organizam sa željezom postupa vrlo konzervativno.

Dnevne potrebe i bioraspoloživost

Dnevne potrebe su određene obvezatnim fiziološkim gubitcima i potrebama nametnutim rastom. Fiziološki gubici zdravog odraslog su mali (oko 0,5-1 mg dnevno, uglavnom od ekstravazacije eritrocita u crijeva i urin, željeza u žuči, od ljuštenja crijevne sluznice i deskvamacije epitela kože). Žene generativne dobi dodatno gube željezo menstruacijom, (preračunato u dnevni prosjek 0,5-2 mg/danu) te u trudnoći oko 400-1000 mg. Sukladno fiziološkim gubitcima, zdravi odrasli muškarac treba dnevno apsorbirati oko 1 mg (13 µg/kg) željeza, žene koje menstruiraju prosječno oko 1,4 mg (21 µg/kg), a u zadnja dva trimestra trudnoće oko 5-6 mg (oko 80 µg/kg). Slične potrebe imaju djeca u fazama ubrzanja rasta.

Na rođenju, većina terminske djece ima oko 0, 25-0, 50 g željeza (oko 75 mg / kg ili 80 ppm - *parts per million*), koje je raspoređeno 75% u hemoglobinu, 15% u zalihamu feritina i hemosiderina te 10% u tkivnim bjelančevinama (mioglobini, tkivni enzimi i koenzimi). Djeca rođena iz trudnoće s loše kontroliranim dijabetesom ili mala za gestacijsku dob (*small for date*) imaju oko 10% odnosno 40% od normalne zalihe, znači već kod rođenja im manjka puferska rezerva zaštite od sideropenije. Budući

više od 80% željeza novorođenče sakuplja tijekom trećeg tromjesječja trudnoće, djeca rođena prije vremena moraju postnatalno skupljati više željeza da bi dostigli svoje vršnjake tijekom prve godine. Zdrav odrastao čovjek ima 3-5 g željeza (60 ppm), što znači da zdravo dijete do 15 godine mora svaki dan asporbirati najmanje 0,8-1 mg željeza da bi postiglo pozitivnu ravnotežu željeza i dostiglo razinu odraslog.

Da bi osigurali dnevnu potrebu, terminska djeca trebaju u prvoj godini života dnevni unos od 1 mg/kg željeza, dok prijevremena djeca trebaju veći unos, od 2 mg/kg za djecu težine od 1500-2500 g, te 4 mg/kg dnevno za djecu lakšu od 1500 g. Prematurna djeca koja su umjesto transfuzije eritrocita dobivala eritropoetin (bronhopulmonalna displazija), trebaju čak 6 mg/kg željeza dnevno.

Iako u ljudi, dnevni unos željeza hranom uglavnom nadmašuje potrebe, apsorpcija je općenito mala (oko 5-10% unijetog željeza) i uvjetovana porijeklom hrane i koingestijom namirnica koje mogu smanjiti ili povećati apsorpciju. Željezo u hrani dolazi u dva osnovna oblika: hem-željezo i non-hem željezo. Hem (crveno meso, iznutrice, meso peradi, ribe) se apsorbira vrlo dobro, neovisnim putem, na koji ne utječe

* Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Adresa za dopisivanje:
dr. Nevenka Huzjak
Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16

Tablica 1.
Dnevni unos željeza i apsorpcija

Table 1
Daily doses of iron and its absorption

	potreba Fe ($\mu\text{g/kg}$)	bioraspoloživost Fe ($\mu\text{g/kg}$)		faktor sigurnosti bioraspol./potreba
		dobra hrana	loša hrana	
dojenče	67	33	66	0,5-1
dijete	22	48	96	2-4
adolescent (M)	21	30	60	1,5-3
adolescent (Ž)	20	30	60	1,5-3
odrasli (M)	13	26	52	2-4
odrasli (Ž)	21	18	36	1-2
II i III tromjesječne trudnoće	80	18	36	0,22-0,45

sastav hrane i prisutnost ili odsutnost inhibitora ili facilitatora apsorpcije, te iako čini samo trećinu željeza u uobičajenoj prehrani, na njega otpada 30% apsorbiranog željeza ugrađenog u hemoglobin i mioglobin.

Non-hem željezo (povrće, žitarice, jaje) se općenito slabije apsorbira, apsorpciju povećava vitamin C i na nepoznat način prisutnost hem-željeza u mesu, a umanjuje prisutnost inhibitora u hrani (fitati, fosfati, tanin, oksalati i karbonati). Dakle procjena bioraspoloživosti željeza iz hrane uključuje ne samo količinu i vrstu pojedenog željeza, nego i prisutnost ili odsutnost inhibitora, odnosno facilitatora apsorpcije (Tablica 1.).

Hrana s relativno visokim udjelom željeza (više od 5 mg/100 g) uključuje iznutrice, crveno meso, meso peradi, kamenice, ribe, klice pšenice, žumanjak, pivski kvasac, grah, bob i neko voće. Nizak sadržaj željeza (manje od 1 mg/100 g) imaju mlijeko i mliječni proizvodi te većina nelisnatog povrća. Na sadržaj željeza u hrani može utjecati i posuđe od željeza u kojem se hrana priprema. U razvijenim zemljama tipična prehrana sadrži oko 6 mg/1000 kcal, što odgovara unosu kod muškaraca oko 15-20 mg dnevno, kod žena 8-15 mg. Majčino mlijeko sadrži oko 0,5 mg/L (raspon 0,20-0,80), a kravle oko 0,45 mg/L željeza (raspon 0,25-0,75), ali se ono iz majčinog mlijeka bolje resorbira (>50%) nego iz kravljeg mlijeka (oko 5%), vjerojatno zbog manje količine kalcija, prisutnosti laktoferina i više C-

vitamina. Iz tog razloga prvih 4-5 mjeseci dojenje osigurava potrebnu akreciju željeza od 60-70 $\mu\text{g/kg}$, jer dijete koristi i zalihe od raspalih fetalnih eritrocita. Dostupnost željeza iz formula obogaćenih željezom se kreće od 7-12%, manja je kod većih koncentracija i obrnuto, veća kod manjih. Iz sojinog mlijeka apsorpcija željeza je manja nego iz kravljeg mlijeka, i iznosi oko 1-7%.

Iz Tablice 1. je vidljivo da su djeca i trudnice u području rizika negativne ravnoteže željeza. Budući čovjek ima relativno male zalihe željeza u odnosu na ukupno tjelesno željezo, dojenčadi koja ubrzano raste, ta mala pufer-zona ne može zaštititi brzo rastuća tkiva, kao što su mozak, srce, mišići i crijeva od deficita željeza.

Metabolizam željeza

Apsorpcija željeza dešava se u proksimalnom dijelu tankog crijeva, aktivno, ali na tri različita načina: hem-put i odvojena mjesta za feri- i fero-ion iz non-hem hrane. U ljudi se ne zna koji je non-hem put važniji, iako većina dijetalnog non-hema u hrani sadrži feri-ion. Budući su fiziološki gubitci željeza ograničeni, apsorpcija je najvažnija determinanta sadržaja željeza u organizmu, tako da se u skladu s potrebama hemopoeze može nekoliko puta povećati ili smanjiti apsorpcija željeza. Hem željezo ne treba vitamin C, ne podliježe keliranju i taloženju ostalim sastojcima hrane koji mogu inhibirati apsorpciju non-hem željeza (fitati, fosfati, tanati, oksalati, karbonati).

Razgradnja globina pankreasnim enzimima održava hem topivim, sprječava njegovu polimerizaciju i čini dostupnim apsorpciji. Hem i non-hem se apsorbiraju u enterocit bez natjecanja i neovisno, a apsorpcija hema se nastavlja i kad je non-hema saturirana. Hem ulazi u enterocit endocitozom kao intaktni metaloporfirin, u enterocitu se uz pomoć hem-oksigenaze oslobodi željezo i dalje transportira kao i željezo iz non-hema. Većina dijetalnog željeza iz non-hema je u feri stanju. Ono se u mobilizira u želucu pomoću želučane kiseline i kelira na mucin, amine, amide i šećere koji ga održavaju topivim u manje kiselom duodenumu.

Željezo iz non-hema ulazi u enterocit uz pomoć duodenalnih proteina: ferion pomoću beta-3 integrina i mobilferina ulazi u enterocit, formira paraferitin iz kojeg se oslobađa, reducira u fero-ion i transportira dalje uz pomoć transferina. U crijevnom lumenu, redukcijom pomoću C vitamina i drugih reducirajućih tvari nastaju različite količine fero-iona i ulaze u enterocit uz pomoć proteina Divalent Cation Transporter-1 (DCT-1 ili DMT-1 ili Nramp-2). U apsorpciji željeza u enterocit i izlasku željeza iz enterocita prema plazmi najvjerojatnije sudjeluju i drugi crijevni regulatorni proteini (HFE, hephaestin).

Niti u enterocitu, niti u plazmi željezo nije slobodno, vjerojatno radi zaštite od formiranja slobodnih radikala. U enterocitu je vezano za apoferitin, a u plazmi za transportni glikoprotein transferin koji veže 2 atoma željeza i transportira prema crvenoj koštanoj srži, zaliham i drugim tkivima. Željezo natovareno na transferin ulazi u stanice posredstvom vezanja na specifične transferin receptore na prekursorim eritroidnim stanicama, kao kompleks ulazi u eritroidne stanice gdje se željezo zadrži za proizvodnju hemoglobina, a kompleks transferin-receptor vraća na površinu stanice, receptor ostane, a transferin oslobodi. Višak željeza koji se ne upotrebi za sintezu esencijalnih spojeva: hemoglobina, mioglobina i raznih enzima, pohranjuje se u zalihe u formi feritina (mobilnog skladišta željeza) i slabo mobilnog hemosiderina (agregirani, slabo topivi feritin).

Većina feritina nalazi se u koštanoj srži, manjim dijelom jetri, sluznici crijeva

va, retikuloendotelu slezene, bubrega. Osim transferin-receptor puta isporuke željeza (velikog afiniteta, malog kapaciteta), postoji vjerojatno i transferin o receptoru neovisan put (malog afiniteta, velikog kapaciteta) kojim se objašnjava nesaturabilno vezanje transferina za stanice. Također je poznato da i necrijevne stanice imaju regulatorne proteine mobilferin, integrin, DMT-1 koji vjerojatno olakšavaju ulaz željeza u njih. Ekspresija transferin receptora i intracelularnog feritina regulirane su ponudom željeza: kad je željeza u organizmu puno, sinteza transferin receptora je smanjena, a povećana proizvodnja feritina i obrnuto u deficitu željeza, kad se povećava sinteza receptora, a smanji proizvodnja feritina, kako bi se željezo usmjerilo prema srži.

Ovisno o razni željeza, iron-responsive element binding protein (IRE-BP) kontrolira stupanj translacije i stabilnosti mRNA koja kodira feritin i transferin receptor. Broj prekursora u srži je pod direktnim utjecajem eritropoetina, najvažnijim faktorom rasta u eritropoezi, kojeg luče peritubularne stanice u kori bubrega u odgovoru na smanjeni dotok kisika. Normalna eritropoeza, uključujući očekivani proliferativni odgovor srži na anemiju, uključuje odgovarajuću stimulaciju zdrave srži eritropoetinom i adekvatnu nadoknadu željeza. Defekt u jednom ili drugom rezultira u hipoproliferativnoj ili sideropeničnoj anemiji. Kad razina kisika ili hemoglobina u krvi padne ispod 100 g/L, intersticijalne stanice bubrega luče eritropoetin koji stimulira proliferaciju koštane srži i povećava proizvodnju eritrocita 2-3 puta unutar 7-10 dana, pa čak i do 5-6 puta više (u osoba koje boluju od hemolitičke anemije i imaju proširenu koštanu srž).

Količina ponude željeza je funkcija dostupnih izvora željeza uključujući količinu željeza u RES zaliham, željeza iz hrane i raspada ostarjelih eritrocita. Da bi se postigao maksimalni proliferativni učinak u srži, ponuda željeza i stimulacija eritropoetina moraju biti usklađeni. Ako je doprema željeza suboptimalna, proliferativni odgovor srži na stimulaciju eritropoetinom je inhibiran i normalna je sinteza hemoglobina poremećena. Rezultat je hipoproliferativni odgovor srži i ako je deficit željeza težak, mikrocitna, hipokromna anemija.

Upalni citokini suprimiraju ekspresiju eritropoetina, proliferaciju prekursora koštane srži i sintezu transferina, smanjena je isporuka željeza, te stoga kronične upale također mogu dati sliku mikrocitne, hipokromne anemije.

Važnost i uzroci sideropenije i sideropenične anemije u djece

Danas se uglavnom više ne govori izdvojeno o anemiji zbog manjka željeza, već o stupnjevima sideropenije. Sideropenija se javlja u tri stadija. U prvom stadiju se troše zalihe i smanjuje isporuka tkivnom odjeljku (enzimi i koenzimi), bez učinka na esencijalno željezo. Karakterizira ga niski serumski feritin, nema dokaza da izaziva kliničke simptome. Drugi stadij se razvija kad koštana srž nema dovoljno željeza za eritropoezu što organizam nastoji kompenzirati povećanjem prekursora, povećanom proizvodnjom transferina i receptora, a laboratorijski nalazimo sniženo serumsko željezo, sniženu saturaciju transferina, povišen serumski transferin, povećanu koncentraciju serumskog receptora transferina (najosjetljivi rani pokazatelj) i povećanje slobodnog eritrocitnog protoporfirina.

U crvenoj krvnoj slici nalazi se snižen ili na donjoj granici hemoglobin i povećan RDW- red cell volume distribution width (kompjuterska kalkulacija histograma eritrocita koja pokazuje indeks varijacije veličine eritrocita i fine stupnjeve anizocitoze). Klinički simptomi u djece su nespecifični kao umor, smetnje koncentracije i pamćenja, nezainteresiranost. Ovaj stadij još nazivaju i funkcionalni deficit željeza. Ako deficit željeza traje i dalje, razvija se treći i najteži stadij bolesti sa svim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima sideropenične anemije.

Mala djeca, bez obzira iz razvijenih ili nerazvijenih zemalja, su osjetljivija na manjak željeza zbog brzog rasta koji nameće velike potrebe za željezom i male puferske količine u tjelesnim zaliham za zaštitu brzo rastućih organa, te niske ponude željeza u njihovoj uobičajenoj prehrani. Iako su već prijašnje studije Oskija i suradnika ukazivale da je manjak željeza u ranom djetinjstvu povezan sa suptilnim promjenama u ponašanju djece, naročitu zabrinutost izazvala su nedavna istaživanja na ani-

malnom modelu Youdimove grupe. Oni su pokazali da je broj dopamin D-2 receptora u mozgu mladunčadi štakora reducirano ako ih se prolazni period izloži deficitu željeza te da se to ne popravljalo naknadnom nadoknadom željeza. Istraživanja također sugeriraju da deficit željeza u ranoj razvojnoj dobi može oštetiti mijelinizaciju i poremetiti metabolizam esencijalnih masnih kiselina. Na sličnu mogućnost ireverzibilnih promjena u psihomotornom razvoju dojenčadi uslijed sideropenične anemije upozoravao je T. Walter iz Čilea 1989. godine, te 1999. J. Williams u dojenčadi okruga Birmingham.

Prema nedavnim istraživanjima, unatoč savjetima o prehrani, zastupljenost anemije u djece kreće se od 10-15% u rizičnim, pretežno manje životno privilegiranim populacijama razvijenog zapada, pa sve do 50% u siromašnim zemljama. Niti isključivo dojenje niti prehrana bočicom prirodnog kravljeg mlijeka ne mogu zaštititi dojenče od sideropenije. Istraživanja i kod nas i u drugim zemljama navode da je zastupljenost sideropenične anemije u dobi 6 mjeseci kod isključivo dojene djece između 20-30% nasuprot 3-7% u djece hranjene formulom, te da se značajna razlika održava i u dobi 12 mjeseci unatoč uvođenju dohrane. To ne umanjuje vrijednost dojenja, već naglašava potrebu profilakse anemije kod dojene djece.

Razlozi porastu sideropenije i anemije među djecom su mnogobrojni:

O prema navodu Američke akademije za pedijatriju (AAP) objavljenom 1999. godine, većina majki ne doji poslije 3 mjeseca, te navodno zbog bolje podnošljivosti, hrane djecu s mliječnom formulom nižeg sadržaja željeza nego što ga savjetuje komiteti za prehranu. U USA, prema FDA propisu mliječne formule se dijele na *low-iron* < 6,7 mg/L i *iron-fortified* > 6,7 mg/L što mora biti istaknuto na ambalaži, većina preporučenih formula sadrži 10-12 mg/L; u Europi većina formula sadrži od 4-7 mg/L. Prema navodu AAP, čak 30% nonWIC djece se hrani formulom veoma niskog sadržaja željeza od oko 1,5 mg/L, što uz maksimalnu apsorpciju od 12% i unos 130 ml/kg osigurava retenciju željeza od svega 20 µg/kg, što je daleko ispod dnevne potrebe. Komitet za prehranu

AAP izdao je preporuke da se mliječne formule sadržaja željeza manje od 4 mg/L deklariraju kao nutritivno neadekvatne ili da se povuče odluka o posebnom deklariranju sadržaja željeza što dovodi u neravnotežan položaj iron-fortified formule. Prema novijim istraživanjima u našoj populaciji nakon akcija o dojenju raste postotak dojene djece, ali još uvijek nedovoljno. Zbog ekonomskog osiromašavanja naroda, raste i rizik ranijeg prelaska na jeftinije neadaptirano kravljje mlijeko. I jedan i drugi način prehrane su rizični za sideropeniju ako se ne provodi profilaksa adekvatnom dohranom ili oralnim preparatima željeza. Ako se ima na umu da je to razdoblje intenzivnog rasta djeteta, očit je rizik mogućih štetnih posljedica:

o poslije 12 mjeseci mnogoj djeci je kravljje mlijeko osnova prehrane (milk-alcoholic syndrom), često uz previše sokova i čaja;

o dohrana se provodi uglavnom hranom koja sadrži non-hem željezo pomiješano s inhibitorima apsorpcije što dodatno umanjuje bioraspoloživost željeza i kad ga ima količinski dovoljno (10-15 mg/dan);

o upitna je čak i dostupnost željeza iz obogaćenih žitnih kašica, zbog slabe vodotopivosti upotrebljenih spojeva željeza (tehnološke poteškoće u proizvodnji kad se doda vodotopiva sol te dolazi do promjene organoleptičkih svojstava kašica, zbog čega se koriste slabo topivo elementarno željezo ili željezni pirofosfat); neke zemlje kao Austrija i Njemačka davno su prepoznale problem i uspjele proizvesti kašice obogaćene željeznim sulfatom i C-vitaminom te izvještavaju o dostupnosti sličnoj obogaćenim formulama (Haschke i sur., 1988.), a Švicarci (Nestle) istražuju primjenu fero-fumarata (L. Davidsson, 2000.);

o većina djece školske i adolescentne dobi jede tzv. fast food hranu koja ne osigurava promociju zdravlja i prevenciju bolesti.

U USA preko 20 godina postoji WIC program (Woman, Infants and Children program) putem kojeg se besplatno snabdjevaju adekvatnom hranom djeca do 12 mjeseci iz siromašnih obitelji, tako da su za sideropeniju rizičnija djeca koja nisu obuhvaćena programom. Australija je formirala na-

cionalni tim stručnjaka posvećen istraživanju i prevenciji sideropenije u populaciji, osobito djece i trudnica. Brojne studije se provode u ostalim zemljama razvijenog i nerazvijenog svijeta s ciljem definiranja problema i planiranja mjera liječenja i prevencije.

S druge strane, popustila je budnost i entuzijazam liječnika koji provode primarnu zaštitu male djece, često zbog naoko opravdanih prigovora. Teškoće u prepoznavanju sideropenije proizlaze iz nespecifičnosti kliničke slike i manjka jednostavnog, jeftinog, a pouzdanog laboratorijskog pokazatelja stupnja sideropenije i anemije. Prema kriteriju WHO, anemija se definira kao statistička točka vrijednosti hemoglobina manje od 110 g/L. Prema takvom kriteriju i razvijene zemlje (Engleska, Švedska, Danska, Kanada, Australija, USA) izvještavaju o velikoj zastupljenosti anemije (oko 10%) u djece dobi do 2 godine, te djevojčica pubertetske dobi.

Postoje i dalje nedoumice koja je donja vrijednost hemoglobina i hematokrita indikacija za terapiju, koju terapiju i kako dugo provoditi (hrana obogaćena željezom, lijek), što pojedinačna vrijednost hemoglobina u datome trenutku znači za pojedino dijete (prolongirano stanje koje će trajati, nedavni infekt), kojoj djeci i kada treba raditi screening, i koje su moguće javnozdravstvene mjere i ciljevi liječenja (popraviti hematološke vrijednosti ili prevenirati razvojna oštećenja o kojima zasad u blagim slučajevima anemije ne postoji jasan dokaz i usklađenost mišljenja).

Na prevalenciju značajan utjecaj u svim studijama imaju socijalni faktori: veća je općenito kod djece socijalno deprimiranih obitelji, a osobito su ugrožena djeca nativnih naroda, djeca ekonomskih imigranata i manjina (čak do 80% djece Aborigina ima sideropeniju i 70% izraženu anemiju, te je 28% sideropenične, a 14% anemične djece stranaca u Australiji). Koegzistencija drugih socijalnih čimbenika uvelike ometa jasno zaključivanje o posljedicama deficita u provođenim istraživanjima. Problem sideropenične anemije nacionalnih razmjera izražen je u djece siromašnih zemalja čije vlade se bore s elementarnim problemima opskrbe pitke vode, aktivne imunizacije i dostupnosti zdravstvene zaštite.

Rizične grupe djece

Tri su pedijatrijske dobne grupe posebno rizične za deficit željeza, a svaka ima svoje specifičnosti:

o dojenčad (0-12 mjeseci): u ovoj grupi sideropenija se javlja različito u 2 grupe:

- rana dojenačka dob (0-6 mjeseci): zalihe željeza su odraz zbijanja u trudnoći; rizična su dakle pretermaturna i djeca niske rodne mase;
- kasna dojenačka dob (6-12 mjeseci): otprilike razdoblje između 6-9 mjeseca je naročito osjetljivo za nastanak sideropenije uzrokovane lošom praksom prehrane. S druge strane, od presudne je važnosti sprečavanje sideropenije u ovom razdoblju ubrzanog psihomotornog razvoja u kojem manjak željeza može dovesti do kognitivnog i psihomotornog oštećenja.

o Razdoblje malog i predškolskog djeteta: sideropenija se javlja prilično često, uglavnom zbog nedovoljnog proširenja prehrane i stjecanja zdravih prehrambenih navika, jer su i dalje veliki zahtjevi za energijom i željezom zbog brzine rasta, ali ne kao u prvoj godini. Načestći razlozi sideropenije su prolongirano dojenje, zakašnjelo uvođenje čvrste hrane i pretjerana ovisnost o kravljem mlijeku.

o Adolescenti su osobito skloni deficijenciji željeza. Kombinacija čimbenika dovodi do veće prevalencije sideropenije u ovoj dobi, osobito kod djevojaka: ekstra potrebe za željezom zbog zamaha rasta, loše prehrambene navike i kod djevojaka početak menstrualnih krvarenja.

Najčešći uzroci

Prelazak na formule s preniskim sadržajem željeza ili neobogaćene formule;

o dojenje bez nadoknade željeza;

o ekskluzivno dojenje nakon 6 mjeseci, bez uvođenja dohrane željezom obogaćenih namirnica i mesa;

o kravljje mlijeko: uvođenje u prvoj godini, prevelik unos (više od 500-600 ml/dan) u drugoj godini života;

- o zakašnjelo uvođenje druge dohrane;
- o manjak mesa u prehrani: vegetarijanstvo, makrobiotika;
- o neadekvatan unos hrane u školske djece (fast-food, dijete, poremećaji prehrane);
- o manjak C vitamina, suvišak tanina (čaj), fitata i slično;
- o malapsorpcija: upalne bolesti crijeva, kronični proljev, celijakija;
- o intestinalne parazitoze;
- o krvarenja (iz crijevnog trakta, kod adolescentica menstrualna);

Prevenција

Profilaksa oralnim preparatima željeza od novorođenačke dobi sve dojene djece niske rodne mase, prijevremeno rođene djece i djece porođene carskim rezom:

o primarna: nadoknada željeza kod sve djece na prsima od 4. mjeseca bilo dohranom fortificiranim kašicama uz edukaciju i stvaranje zdravih prehranih navika, bilo profilaktička nadoknada preparatima željeza (2 mg/kg); upotreba raznih polivitaminskih, željezom obogaćenih suplemenata ne poboljšava bilancu željeza ništa bolje od fortificirane prehrane, ali zavarava roditelje i povećava rizik intoksikacija;

o kao vodič u dohranu i uvođenje solidne hrane predlaže se slijediti postignute psihomotorne miljkaze radije nego kronološku dob;

o djeca koja nisu na majčinom mlijeku, trebaju jesti obogaćene formule visokog sadržaja željeza sve do 18, a po nekima i 24 mjeseca života;

o obeshrabrivati pijenje čaja (tanin), kao i prekomjerni unos sokova (istisnu potrebu za solidnom hranom);

o kod savjetovanja o prehrani uzeti u obzir kulturološke navike i socijalno okruženje roditelja te izloženost raznim izvorima savjeta: rodbina, prijatelji, mediji;

o sekundarna prevencija: screening i terapija otkrivenih; rijetko je gdje univerzalna praksa; češće se provodi samo u pojedinim područjima povećanog rizika.

Liječenje

Kod djece oralne soli željeza su terapija izbora. Fero-soli se bolje apsorbiraju i jeftinije su, s marginalnim razlikama između pojedinih preparata kad se preračuna ekvivalentna doza. Fero-soli se slabije apsorbiraju od ferospojeva. Porast hemoglobina je uglavnom istovjetan uz dostatan unos. Podnošljivost i cijena su odlučujući u izboru preparata. Dnevnu dozu od 3-6 mg/kg na dan dobro je razdijeliti u 3-4 obroka radi osiguranja stalne ponude željeza koštanoj srži i postizanja maksimalnog učinka na sintezu hemoglobina. Doziranje se određuje u skladu sa sadržajem elementarnog željeza u spoju, a ne ukupne količine soli. Doziranje 1-2 puta dnevno prikladno je za profilaksu i liječenje blage anemije.

Bioraspoloživost željeza je najbolja nakon uzimanja na prazan želudac; nakon obroka hrane iznosi polovinu do trećinu dostupnosti željeza na tašte. C-vitamin pomaže apsorpciju, dok ju kalcij iz mlijeka umanjuje, stoga ih ne treba davati s mliječnim obrokom. Antacidi i H-2 blokatori također umanjuju bioraspoloživost. Neki feri-spojevi dolaze u formi kelata s proteinima ili polisaharidima koji imaju manje nuspojava, ne boje zube, djelotvorni su u ekvivalentnim dozama, ali bitno skuplji.

Neki pak preparati za veću djecu i odrasle dolaze kao tzv. retard forme koje se preporučaju jednom dnevno s tvrdnjom da sporo otpuštaju željezo i imaju manje nuspojava; veća je pak vjerojatnost da odnose željezo u niže dijelove crijeva gdje su uvjeti za apsorpciju nepovoljni. Očekivani odgovor hemoglobina iznosi 1-2 g/L/dan, odnosno oko 20 g/L mjesečno. Neuspjeh liječenja može nastati zbog: neuzimanja lijeka, loše dostupnosti iz primjenjenog oblika, neprepoznatog stalnog gubitka krvi ili nekorektne dijagnoze. Kad se postigne željena razina hemoglobina dozu treba smanjiti na profilaktičku radi popunjenja zaliha najmanje tri mjeseca. Među ferosolima najrašireniju primjenu ima ferosulfat zbog dobre vodotopivosti i jeftinoće, ali su isto tako jednako dobri u ekvivalentnim dozama fumarat, glicinat i glukonat.

Nuspojave

Željezo je adstringent te može izazvati iritaciju gastrointestinalnog trakta; mučnina i epigastrička bol su najčešći. Nuspojave su doznno ovisne te se stoga savjetuje postupno uvođenje pune terapijske doze. Tvrdnje da su nuspojave s drugim preparatom manje mogu biti posljedica primjenjene ukupno manje doze kad se ne pazi na postotak elementarnog željeza. Također se često javlja proljev što se dijelom pripisuje promjenjenom sastavu crijevne flore na terapiji (povećana koncentracija E. coli).

Retard forme češće izazivaju dijareju. Da bi se postiglo postupno otpuštanje željeza ili drugog lijeka u retard obliku, ne smiju se sažvakati već progutati cijele, što je djeci često teško. Ponekad željezo može izazvati i opstipaciju. Stolica je uvijek obojena crno. Oprez se preporuča kod bolesnika sa strikturama i divertikulima crijeva, te kroničnim upalnim bolestima crijeva kod kojih može izazvati egzacerbaciju tegoba.

Važno: uvijek treba upozoriti roditelje na rizik intoksikacija. Preporuča se u domaćinstva s djecom izdavati samo sigurnosna pakiranja koja djeca ne mogu otvoriti. Također je važno zabraniti istovremenu primjenu raznih polivitaminskih preparata koji vrlo često sadrže i željezo, a nemaju nikakva učinka na apsorpciju.

Registrirani oralni preparati željeza pogodni za djecu u našoj zemlji:

o Orferon kapi (Pliva), ferglicin sulfat; 1 ml = 20 kapi = 20 mg Fe²⁺

o Retafer, tablete za djecu (Krka), ferosulfat; 1 tbl = 40 mg

o Legofer, otopina za oralnu primjenu (Alkaloid), feri-proteinsukcinilat; 15 ml = 40 mg Fe³⁺

o Ferrum LEK, sirup (LEK), feri-hidroksi polimaltozat, 5 ml = 50 mg Fe³⁺

LITERATURA

1. Schwartz E. Anemias of Inadequate production. U: Nelson, Textbook of Pediatrics, 16thed.
2. Boranić M. Bolesti krvi i krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija, šesto izmijenjeno i dopunjeno izdanje.
3. Hillman RS: Hematopoietic agents. U: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of therapeutics, 9th ed.
4. Hillman RS: Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. U: Harrison's, Principles of Internal medicine, 14th ed.
5. American Academy of pediatrics, Committee on Nutrition. Iron Fortification of Infant Formulas (RE 9865). Pediatrics, 1999; 104: 119-23.
6. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. Arch Dis Child, 1997; 76: 549-54.
7. Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. BMJ, 1999; 318: 693-8.
8. Mira M, Alperstein G, Karr M, Ranmuthugala G, Causer J, Niec A, Lilburne AM. Haem iron intake in 12-36 month old children depleted in iron: case control study. BMJ, 1996; 312: 881-3.
9. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. Arch Dis Child, 1986; 61: 849-57.
10. Walter T, de Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. Pediatrics 1989; 84: 7-17.
11. James JA, Laing GJ, Logan S, Rossdale M. Feasibility of screening toddlers for iron deficiency anaemia in general practice. BMJ, 1997; 315: 102-3.
12. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. Am J Clin Nutr, 2000; 72: 1191-5.
13. Hallberg L, Hulthen L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. Am J Clin Nutr, 2000; 71: 1147-60.
14. Davidsson L, Kastenmayer P, Szajewska H, Hurrell RF, Barclay D. Iron bioavailability in infants from an infant cereal fortified with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate. Am J Clin Nutr, 2000; 71: 1597-602.
15. BNF No 40 (September 2000)
16. Grgurić J, Kolaček S, Percl M, Lulić-Jurjević R. Mlijeko u prehrani djece u Hrvatskoj. Paediatr Croat, 1998; 42: 133-8.
17. Obradović K. Utjecaj dojenja na učestalost anemija u dojenačkoj dobi. Referat na IV. kongresu HPD, Čakovec, listopad 2000.

Summary

IRON DEFICIENCY IN CHILDREN AND SIDEROPENIC ANAEMIA

N. Huzjak

Sideropenia is a condition of iron deficiency in organism. Sideropenic anaemia appears when iron deficiency is so pronounced that impairs erythrocyte production. According to WHO, sideropenia is a nutritional deficitary condition with the largest incidence in the world. Consequences are economic (reduced physical working activity), but also long lasting, as they disturb growth and development, increase tendency to infections, and can lead to permanent disturbances in psychomotor development and learning ability. Iron is a metal vitally important for all living organisms, as it is essential in numerous metabolic processes, including oxygen and electron transmission, metabolism of catecholamine and DNA synthesis. Most of mammals, except human, absorb and contain iron with no difficulties. Therefore human organism treats iron very conservatively.

Key words: sideropenia, anaemia