

SIDEROPENIČNA ANEMIJA U DOJENAČKOJ DOBI I DJELOTVORNOST FERIPROTEINSUKCINILATA U LIJEČENJU

LJUBE STOJKOVSKI¹, SRĐANA ČULIĆ², DANČO ARSOV³

Svjetska zdravstvena organizacija smatra da više od 1,3 milijarde ljudi u svijetu ima nedostatak željeza ili anemiju zbog nedostatka željeza. Najčešće od ove bolesti boluju mala djeca zbog brzog rasta i malih zaliha željeza u organizmu. Sideropenična anemija (SA) može uzrokovati smanjeni rast u dojenčeta, usporeni neuromotorni razvoj i oštećenje imunskih funkcija. U ranoj dojenačkoj dobi djeca su najčešće hranjena majčinim mlijekom, pa je nadoknada željeza često neophodna iz više razloga. Ispitali smo djelotvornost feriproteinsukcinilata u liječenju anemije zbog nedostatka željeza u prva 3,5 mjeseca života kod dojenčadi hranjene majčinim mlijekom. Kod 35 dojenčadi s vrijednostima hemoglobina ispod 110 g/l, primijenjen je feriproteinsukcinilat 1,5 ml/kg (4 mg/kg). Djeca su podijeljena u 3 starosne skupine (1,5 mjesec, n=10; 1,5-2,5 mjeseca, n=17; 2,5-3,5 mjeseca, n=8). Usporedili smo na vrijeme rođenu (n=27) i prijevremenu rođenu djecu (n=8). Dokazan je značajan porast hemoglobina, hematokrita i eritrocita na završetku liječenja ($p<0,05$). Dužina trajanja liječenja nije se statistički značajno razlikovala među skupinama. Nije bilo statistički značajne razlike između na vrijeme i prijevremeno rođene djece, na nivou od 95,0% sigurnost, u vrijednostima hematokrita, hemoglobina, crvenih krvnih zrnaca i dužini liječenja ($p<0,05$). Zaključili smo da je feriproteinsukcinilat lijek izbora u liječenju anemije zbog nedostatka željeza u dojenčadi zbog njegove visoke bioraspoloživosti, dobre regulacije i dobre podnošljivost.

Deskriptori: SIDEROPENIČNA ANEMIJA, DOJENČE, FERIPROTEINSUKCINILAT

Uvod

Nedostatak željeza je najčešći nutricionalni deficit u svijetu od kojeg boluje najmanje 1,3 milijarde ljudi. Anemija zbog nedostatka željeza se smatra najčešćom od svih vrsta anemija, a 10-20% odraslih ima negativnu bilancu željeza. Na manjak željeza su posebno osjetljiva djeca, zbog specifičnih metaboličkih potreba vezanih uz rast i razvoj.

Ova anemija u dojenčadi je česta pojava. Willows je dokazao da je prevalencija anemije u dojenčeta od dva mjeseca 21,1%, od 6 mjeseci 47,4%, a od 12

mjeseci 37,7%, a anemije zbog nedostatka željeza s 2 mjeseca 1,3%, s 6 mjeseci 24,4%, a s 12 mjeseci 26,3% (1).

Kod osoba s nedostatkom željeza, pa tako i kod dojenčadi poremećena je proliferacija, rast i diferencijacija stanica, mijelogeneza, funkcije imunskog sustava i metabolizam. Željezo je neophodno za sintezu hemoglobina i sazrijevanje eritrocita, pa njegov nedostatak rezultira smanjenim stvaranjem crvenih krvnih zrnaca i anemijom, a time i smanjenom dostavom kisika tkivu. Važno je u obrani od infekcija, za razvoj mozga, rast i razvoj organizma. Disfunkcija stanica može rezultirati poremećajem rasta, promijenjenim ponašanjem, učestalim infekcijama. U dojenčadi oštećenje staničnih funkcija zbog nedostatka željeza može znatno poremetiti rast i razvoj. Imunosni sustav je nezreo kod rođenja, pa nedostatak željeza može negativno utjecati na razvoj i diferencijaciju imunskog sustava, a time i do dugotrajnih neželjenih posljedica za zdravlje djeteta. Povećana je učestalost bakterijskih i virusnih obo-

ljenja zbog oštećene sposobnosti makrofaga da uništavaju bakterije, smanjenih vrijednosti i poremećene diferencijacije limfocita. Infekcije traju duže i češće se kompliciraju. Galan je kod 140 djece s nedostatkom željeza stare 10 mjeseci dokazao značajno snižene vrijednosti imunoglobulina IgG i IgA što doprinosi težini imunodeficijencije (2).

Nedostatak željeza u dojenačko doba može imati dugotrajan utjecaj na razvoj kognitivnih funkcija. Snižene vrijednosti željeza u osmomjesečnog dojenčeta mogu usporiti neuromotorni razvoj djeteta u kasnijoj dobi (3). Javlja se pojačani strah, napetost i nemogućnost adekvatnog odgovora na različite podražaje, sporije je provođenje kroz auditori sustav mozga. Djeca koja su bila anemična u dojenačko doba imaju kasnije slabe kognitivne funkcije, slab uspjeh u školi i smetnje ponašanja (4).

Nedostatak željeza pogoduje nastanku afektivnih kriza u dojenačko doba (5). Zbog svih navedenih komplikacija

¹Klinika za dječje bolesti Skopje
Odjel za novorođenačku žuticu
²Klinički bolnica Split
Klinika za dječje bolesti
³Alkaloid d.o.o. Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Ljube Stojkovski, dr. med.
Klinika za dječje bolesti Skopje
Odjel za novorođenačke žutice
1000 Skopje, Vodnjanska 17, Makedonija
E-mail: ljubest@mt.net.mk

Tablica 1.

Utjecaj liječenja feriproteinsukcinilatom na vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita kod dojenčadi hranjene na prsima

Table 1

Therapeutic effectiveness of feriproteinsuccinylate on hemoglobin, hematocrit and RBC in a breast feed infant

Dob	I SKUPINA		II SKUPINA		III SKUPINA	
	do 1,5 mjesec		od 1,5-2,5 mjeseca		od 2,5 - 3,5 mjeseca	
Liječenje	Prije	Nakon	Prije	Nakon	Prije	Nakon
Hemoglobin (g/L)	97 ± 0,54	117,2 ± 2	97,4 ± 3,5	116,8 ± 1,6	101,3 ± 5	119,3
Hematokrit (L/L)	29,5 ± 1,8	35,3 ± 1,3	28,4 ± 1,04	35,6 ± 0,9	30,8 ± 1,2	35,4 ± 1,2
Eritrociti (×10 ¹² /L)	3,2 ± 0,2	4,1 ± 0,2	3,2 ± 0,3	4,2 ± 0,3	3,5 ± 0,2	4,5 ± 0,2

nedostatka željeza iznimno je važno posvetiti pažnju otkrivanju i prevenciji anemije zbog nedostatka željeza u dojenačko doba. Analiza vrijednosti hemoglobina i hematokrita može nam otkriti samo bolesnike koji zbog nedostatka željeza razvijaju anemiju, dok će analiza željeza u serumu, UIBC, TIBC i feritina otkriti sideropeniju, koja je jednako važan čimbenik slabog rasta i razvoja djeteta. Analiza serumskih transferinskih receptora nam otkriva stvarno stanje zaliha željeza, jer njihov broj kod nedostatka željeza raste. Cilj našeg rada je upozoriti na važnost prevencije, otkrivanja i liječenja sideropenije i SA u dojenačkoj dobi i procjene djelotvornosti feriproteinsukcinilata u liječenju SA u prva 3,5 mjeseca života dojenčadi hranjene na majčinom mlijeku.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno kod 35 dojenčadi s vrijednostima hemoglobina ispod 110 g/l kod koje je primijenjen feriproteinsukcinilat u dozi od 1,5 ml/kg (4 mg/kg). Djeca su prema starosti razvrstana u tri skupine. Prva skupina (I) do 1,5 mjesec starosti (n=10), druga skupina (II) od 1,5-2,5 mjeseca (n=17) i treća skupina (III) od 2,5-3,5 mjeseca (n=8). Usporedili smo djecu rođenu na vrijeme (n=27) i nedonoščad (n=8). Učinke liječenja smo pratili određivanjem vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita i vremena potrebnog za liječenje. Uspoređivani su rezultati unutar skupina i između skupina.

Statističke metode: Rezultati istraživanja izraženi su kao aritmetičke sredine (x) ± standardna devijacija (SD), odnosno

medijani s rasponom. Značajnost razlike u parametrima kod dijagnoze i nakon završetka liječenja analizirana je Mann-Whitney Wilcoxon testom, a značajnost razlike između skupina neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom. Razlika je smatrana statistički značajnom na razini značajnosti od 0,05 (p>0,05).

Rezultati

Utjecaj liječenja feriproteinsukcinilatom na vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita kod dojenčadi hranjene na prsima, a podijeljene u tri skupine prema dobi, prikazane su u tablici 1.

Iz prikazanih podataka se vidi da je na kraju liječenja u sve tri skupine došlo do statistički značajnog porasta od 95,0% svih praćenih parametara (Mann-Whitney Wilcoxon p<0,05). Veći porast broja eritrocita primijećen je jedino u skupini III (4,5 ± 0,2), koja je i na početku liječenja imala broj eritrocita viši (3,5 ± 0,2). Značajne razlike između skupina u vrijednosti hemoglobina (Kruskal-Wallis p>0,05) i hematokrita (Kruskal-Wallis p>0,05) nismo dokazali, ni na početku liječenja, niti u porastu vrijednosti po završetku liječenja. Vrijeme trajanja liječenja u danima (I=110,8 ± 24,7; II=110,6 ± 30,5; III=105 ± 33,4) nije se statistički značajno razlikovalo u sve tri skupine. Nije dokazana statistički značajna razlika u porastu hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita i dužini liječenja (Mann-Whitney Wilcoxon p<0,05) između djece rođene na vrijeme i prijevremena rođenih. Utjecaj liječenja feriproteinsukcinilatom na vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita kod dojenčadi hranjene na prsima (na

vrijeme rođeni VS prijevremena rođeni) prikazane su u tablici 2.

Diskusija

U dojenačkoj dobi kada dijete intenzivno raste potrebe za željezom su veće. U prvoj godini života dijete utrostručuje svoju tjelesnu masu, udvostručuje se cirkulirajuća masa hemoglobina, pa su potrebe za željezom velike. Zdravo dijete rođeno na vrijeme ima zalihe željeza koje mogu trajati 4-6 mjeseci. Dijete hranjeno samo majčinim mlijekom može lako nakon 6 mjeseci razviti sideropeniju i SA. Prerano rođeno dijete ima zalihe željeza za dva mjeseca života i ono će ranije razviti SA. Svjetska zdravstvena organizacija preporuča dojenje u prvih 6 mjeseci života. Rizik od nastanka anemije je u nerazvijenim zemljama veći, jer je i majka često anemična i ima nedostatak željeza. Majčina anemija povećava rizik od nastanka sideropenične anemije u dojenčeta za tri puta, pa je kod ovakve djece potrebna prevencija sideropenije i sideropenične anemije (6).

Faktori rizika za SA u dojenčadi rođene na vrijeme su niska porođajna težina, prehrana na majčinom mlijeku i neadekvatni dodatci prehrani. SA je češća u dojenčadi hranjene na prsima nego one koja se hrani umjetnom prehranom (7). Dijete je anemično ako ima Hb<120 g/l, a sideropenično ako je feritin <10 µg/L ili MCV <70 fL, a RDW >14,5 % (8). Brojni čimbenici u dojenačkoj dobi kao što su niska porođajna masa, brzi rast i loša prehrana mogu pogodovati nastanku sideropenične anemije. Sve ove čimbenike moramo uzeti u obzir kod postavljanja dijagnoze i liječenja dojenčadi

Tablica 2.

Utjecaj liječenja feriproteinsukcinilatom na vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita kod dojenčadi hranjene na prsima (na vrijeme rođeni VS prijevremeno rođeni)

Table 2

Therapeutic effectiveness of feriproteinsuccinylate on hemoglobin, hematocrit and RBC in a breast feed infant (mature infants VS premature infants)

Liječenje	SKUPINA NA VRIJEME ROĐENIH		SKUPINA PRIJEVREMENO ROĐENIH	
	Prije	Nakon	Prije	Nakon
Hemoglobin (g/L)	98,8 ± 6,8	117,6 ± 3,9	96 ± 7,5	117,2 ± 2,1
Hematokrit (L/L)	29,6 ± 2,26	35,6 ± 1,22	28 ± 1,65	34,9 ± 1,65
Eritrociti (×10 ¹² /L)	3,29 ± 0,29	4,25 ± 0,25	3,12 ± 0,16	4,14 ± 0,38

di. Neadekvatna profilaksa o kojoj pišu brojni autori može pogodovati nastanku teških anemija u dojenačkoj dobi. Ovom problemu treba prići sustavno, rješavati ga primjenom adekvatnih dijagnostičkih i preventivskih algoritama, boljoj edukaciji roditelja, a naročito boljem otkrivanju oboljelih (9).

Zbog prevencije sideropenije Kazal preporuča u prvoj godini života ne davati kravle mlijeko, a u djece hranjene majčinim mlijekom započeti nadoknadu željeza u dobi od 4 do 6 mjeseci života. Ako se dijete ne hrani majčinim mlijekom preporuča se primjena mlijeka obogaćenih željezom. U drugoj godini života prevenciju ćemo provoditi pomoću ishrane bogate željezom i vitaminom C, uz ograničenje uzimanja kravljeg mlijeka i uz primjenu multivitaminskih pripravaka koji sadrže željezo. Kazal smatra, da kod sve dojenčadi kod koje nije provedena primarna prevencija treba provesti detekciju anemije i sideropenije u tri različita perioda: u dobi od 9 do 12 mjeseci života, 15 do 18 mjeseci i u dobi od 24 mjeseca života (10). Da bi mogli procijeniti učinkovitost eritropoeze i sveukupnu količinu željeza u organizmu, potrebno je kontrolirati KKS, retikulocite, željezo u serumu, UIBC, TIBC i feritin u serumu. Oko 30% željeza je pohranjeno u feritinu, pa nam je ovaj parametar iznimno važan u procjeni zaliha željeza.

Geltman je ispitivao efikasnost multivitaminskih pripravaka, koji sadrže željezo u profilaksi anemije zbog nedostatka željeza u dojenačko doba. Zaključio je da ovi pripravci nisu dovoljno efikasni u dojenčadi stare devet mjeseci. Dokazao je nedostatak željeza u 81% ispitnika, a anemiju u 21% dojenčadi. Isti autor

naglašava važnost prevencije kod visoko rizične djece već za vrijeme trudnoće (11). Malo je publiciranih radova o primjeni feriproteinsukcinilata u dojenčadi. Autori uglavnom iznose svoja zapažanja u primjeni ovog lijeka kod odraslih i trudnica (12). Carredu sa suradnicima iznosi svoja pozitivna iskustva u primjeni feriproteinsukcinilata, koji se pokazao efikasan i dobro podnošljiv u djece (13).

Zaključak

Naša iskustva u primjeni feriproteinsukcinilata kod SA u dojenčadi hranjene majčinim mlijekom su pozitivna. Ovaj je preparat efikasan, jako dobro podnošljiv i ugodan za uzimanje, pa je prikladan za dužu primjenu kod dojenčadi i male djece. Lako se dozira, a roditelji i djeca ga, obzirom na gore navedena svojstva, rado prihvaćaju. Stoga ovu otopinu možemo preporučiti kao lijek izbora u liječenju i prevenciji anemije zbog nedostatka željeza u djece, pogotovo dojenčadi hranjene majčinim mlijekom.

LITERATURA

- Willows ND, Dewailly E, Gray-Donald K. Anemia and iron status in Inuit infants from northern Quebec. *Can J Public Health* 2000; 91 (6): 407-10.
- Galan P, Davila M, Mekki N, Hereberg S. Iron deficiency, inflammatory processes and humoral immunity in children. *Int J Vitam Nutr Res* 1988; 58 (2): 225-30.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325 (10): 687-94.
- Kazal LA Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician* 2002; 66 (7): 1217-24.
- Orii KE, Kato Z, Osamu F, Funato M, Kubodera U, Inoue R, Shimozawa N, Kondo N. Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *J Child Neurol* 2002; 17 (5): 337-40.
- Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Ortega-Gallegos H, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J Nutr* 2006; 136 (2): 452-8.
- Tantracheewathorn S, Lohajaroensub S. Incidence and risk factors of iron deficiency anemia in term infants. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (1): 45-51.
- Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000; 105 (6): 1254-9.
- Jakovljevic G, Votava-Raic A, Tjesic-Drinkovic D, Rajic L, Femenic-Kes R, Konja J, Goluzza I, Bilic E, Leskovar V. Sideropenic anemia in infants and toddlers. *Lijec Vjesn* 2001; 123 (1-2): 31-6.
- Kazal LA Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician* 2002; 66 (7): 1217-24.
- Geltman PL, Meyers AF, Mehta SD, Brugnara C, Villon I, Wu YA, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in high-risk infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 86-93.
- Kopcke W, Sauerland MC. Meta-analysis of efficacy and tolerability data on iron proteinsuccinylate in patients with iron deficiency anemia of different severity. *Arzneimittelforschung* 1995; 45 (11): 1211-6.
- Careddu P, Scotti A. Controlled, double-blind, multicenter clinical trial of iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31 (4): 157-69.

Summary

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS AND THE EFFECT OF FERIPROTEINSUCCINYLATE IN TREATMENT

Lj. Stojkovski, S. Čulić, D. Arsov

The World Health Organization estimated that more than 1.3 billion people have iron deficiency or iron deficiency anemia (IDA). Most of the affected individuals are young children, who are susceptible because of their rapid growth rates and small iron reserves. IDA can be associated with delayed infant growth and neurological development and impaired immune function. During early infancy, the infant is maintained by breast-feeding and need for exogenous iron becomes often a priority. Here we evaluate the effect of feriproteinsuccinylate at anemia treatment in the first 3.5 months in the life of a breast feed infant. Thirty-five infants with hemoglobin level below 110 g/l, were given feriproteinsuccinylate 1.5 ml/kg (4 mg/kg). The children were divided in 3 groups (1.5 month, n=10; 1.5-2.5 month, n=17; 2.5-3.5 month, n=8). Comparison was made between the mature infants (n=27) and premature born infants (n=8). There was significant increase of Hb, HTC, and RBC at the end of the therapy ($p<0.05$). The duration of treatment has not shown statistically significant differences between a 3 groups. The comparison between the mature born versus premature born infants revealed no statistically significant difference, at the 95.0% confidence level, in the changes of hematocrit, hemoglobin, red blood cells and duration of treatment ($p<0.05$). We concluded that feriproteinsuccinylate is the iron of choice for the treatment of infants with iron deficiency anemia, because of its high bioavailability, good regulation and tolerance.

Descriptors: IRON DEFICIENCY ANEMIA, INFANTS, FERIPROTEINSUCCINYLATE