

## Rauapuuduse ja rauapuudusaneemia levimus ning põhjused Tartu 9–12 elukuu vanustel imikutel

Neve Vendt<sup>1</sup>, Pille Kool<sup>2</sup>, Karel Tomberg<sup>3</sup>, Heli Grünberg<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi ühendlabor

rauapuudus, aneemia, imik

**Lastel tekib rauapuudusaneemia kõige sagedamini kiire kasvu perioodil ja selle põhjuseks on tavaliselt raua vähesus toidus või halb biosaadavus. Rauapuuduse ja rauapuudusaneemia levimuse uuringus Tartu 9–12 kuu vanustel imikutel selgus, et aneemia esines kolmandikul uuritavatest lastest, kusjuures rauapuudusaneemia oli 12% ja rauapuudus 10%, ning selle põhjuseks olid toitmisvead. Ennetuseks on vajalik lapsevanemate nõustamine imiku õigest toitmisest ja vereanalüüs 9–12 kuu vanusel.**

Rauapuudusaneemia on kõige sagedasem toitumise seotud haigus kogu maailmas. Aneemiat on kuni 5 aastastel lastel leitud arenguriikides 42%-l ja arenenud riikides 17%-l (1). Euroopa erinevates riikides ja USAs on rauapuuduse ennetusprogrammide abil laste rauapuudusaneemia levimus vähenenud 2,3–8%ni ja rauapuuduse levimus 7–34%ni (2).

Imikutel ja väikelastel on rauapuudusaneemia sagedaim põhjus kiire kasvu perioodi vajadusi mittekattev hemoglobiini (Hb) sünteesiks vajaliku raua vähesus või halb biosaadavus (1, 3). Kiire kasvamise perioodil on raud vajalik koe regeneratsiooniks, sealhulgas erütropoesiks, endogeensete kadude asendamiseks ning on oluline kofaktor paljudes ensüümsüsteemides (1). Uuringud on näidanud, et rauavaegus põhjustab häireid erinevates organsüsteemides: pärsib rakulist immuunsust, suurendab infektsioonhaigustesse haigestumise riski ning rauapuudus koos väljakujunenud aneemiaga on kognitiivse funktsioonihäire riskiteguriks (1, 3, 4). Rauavaene või raua vähese biosaadavusega toit imikul, milleks on lehmapiim, põhjustab rauapuuduse 9. kuni 24. elukuuks (3, 5).

Rauapuudusaneemia kujuneb kolmes faasis. Esmalt väheneb depooraua hulk maksas, põrnas ja luuüdis. Teine faas on latentne rauapuudus ilma aneemiata, kui transportraua hulk väheneb ja tekib rauadefitsiitne erütropoes. Kolmandas faasis kujuneb Hb vähenenud sünteesist tingituna rauapuudusaneemia (6).

Kui ferritiini kontsentratsioon seerumis (S-Ferrit) peegeldab depooraua hulka, siis lahustuvate transferrini retseptorite kontsentratsioon (S-sTfR) näitab funktsionaalse raua varusid, s.o raua hulka, mis on luuüdile kättesaadav punavereloomeks. Raku sees reguleeritakse raua tasakaalu raku pinnal oleva TfR hulgaga, mis sõltub erütrotsüüte moodustavatest rakkudest. Rauapuudus kutsub esile TfR sünteesi. 1996. aastal Viljandi maakonnas ja Tallinnas teostatud uuringus saadi 3–4 aastaste laste hulgas aneemia levimuseks 18–45%, kuid uuringu andmetest ei saa teha mingit järeldust rauapuudusaneemia esinemise kohta (7).

Eestis puuduvad andmed laste kõige sagedasema aneemia sageduse ja põhjuste kohta, samuti pole ühtseid soovitusi, kas ja millal teha imikule ning väikelapsele vereanalüüs rauapuuduse ja rauapuudusaneemia avastamiseks.

**Töö eesmärk** oli rauapuuduse ja rauapuudusaneemia levimuse hindamine ning põhjuste selgitamine Tartu 9–12 kuu vanustel imikutel.

### Uuritavad

Juhusliku valiku meetodil valiti 2002. aasta maist kuni 2003. aasta veebruarini Tartu ja Tartu maakonna perearstide nimistust iga teine 9 kuni 12 elukuu vanune imik (kokku 125). Lapsevanematele saadeti infokiri uuringu eesmärkidest ja ankeet imiku arengu-, kasvu-, tervise- ning toitmisandmete kohta. Kokku nõustus uuringus osalema 57 (45%) uuritavat.

**Tabel 1. Uuringurühmade jaotus vastavalt vereanalüüside tulemustele**

	Kontroll	Rauapuudus	Rauapuudus-aneemia	Muu aneemia
Hb g/l	>110	>110	<110	<110
S-Ferrit ng/ml	>10	<10	<10	>10
S-sTfR mg/l	<3,3	<>3,3	<>3,3	<3,3

Kontroll – terved imikud

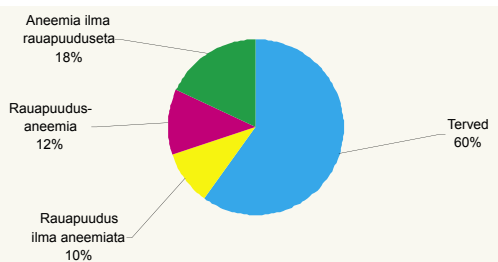
Imikut võeti vereanalüüs aneemia ja rauapuuduse markerite määramiseks. Uuringuks saadi vereanalüüs 50 imikult.

Uurimise tulemustest teavitati perearsti ja lapsevanemaid ning vajadusel määrati rauaravi või lisauringud TÜ lastekliinikus. Uuringu kiitis heaks TÜ inimuringute eetikakomitee.

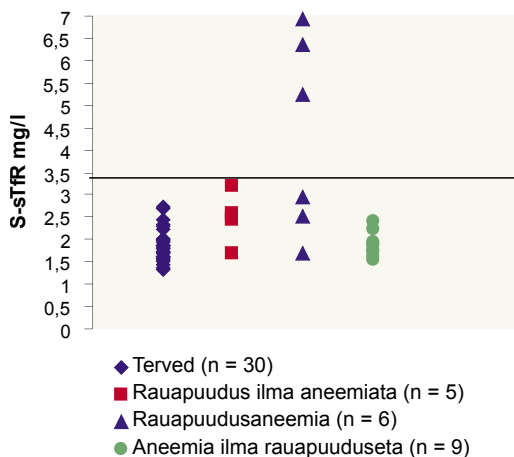
### Metoodika

Enne vere võtmist pidi imik olema vähemalt 2 nädalat terve (palavikuvaba). Enne veenivere võtmist tuimestati imiku nahk verevõtu kohalt lokaalse nahale kantava anesteetikumiga (EMLA 5% kreem). Vereanalüüsiks võeti veeniveri automaatuuringuks ja seerumi eraldamiseks. Vere automaatuuring tehti samal päeval. Seerumid säilitati  $-20^{\circ}\text{C}$  juures ning analüüsiti TÜ Kliinikumi ühendlaboris kolme eraldi partiina. S-Ferrit määrati kemiluminesentsmeetodil analüsaatoril Immulite 2000 (DPC), S-sTfR lateksturbidimeetriliselt (Orion Diagnostics) analüsaatoril Cobas Mira (ABX Diagnostics) ja C-reaktiivne valk (S-CRV) lateksturbidimeetriliselt analüsaatoril Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics). Aneemia kriteeriumiks oli Hb <110 g/l (2, 8) ja rauapuuduse kriteeriumiks S-Ferrit <10 ng/ml ning rauapuudusaneemia kriteeriumiks Hb <110 g/l ja S-Ferrit <10 ng/ml (2, 9). Ägedast infektsioonist tingitud S-Ferriti suurenemine välistamiseks määrasime S-CRV ja rauapuudusliku erütropoeesi kinnitamiseks S-sTfR kontsentratsiooni. Vastavalt vereanalüüside tulemustele (Hb ja S-Ferrit) jaotati imikud 4 rühma (vt tabel 1).

**Statistilised meetodid.** Rühmadevaheliste erinevuste võrdlemiseks kasutasime t-testi ja Fisheri testi. Olulisuse nivoo  $p < 0,05$ .



**Joonis 1. Aneemia ja rauapuuduse levimus Tartu ning Tartu maakonna imikutel (n = 50).**



**Joonis 2. S-sTfR kontsentratsioon erinevates rühmades (n = 50).**

### Tulemused

50 imikust oli Hb madalam kui 110 g/l 15-l (30%) ja S-Ferrit madalam kui 10 ng/ml 11 (22%) imikul. Rauapuudus ilma aneemiata oli 5-l (10%) ja rauapuudusaneemia 6 (12%) imikul (vt jn 1).

S-sTfR kontsentratsioon oli suurem referentsväärtustest vaid 3 imikul (vt jn 2), neil kõigil oli rauapuudusaneemia (Hb <100 g/l ja S-Ferrit <2 ng/ml).

Aneemia ilma rauapuuduseta, nn kroonilise haiguse ehk lastel suurima tõenäosusega parainfektsioosne aneemia, esines 9 juhul (18%). Kõigil neil imikutel oli eelnevalt olnud mitu respiratoorset viirusinfektsiooni (üle 6 aastat) või oli äge viirusinfektsioon viimase kuu jooksul, kuid kõigil lastel oli S-CRV väärtus referentspiirides (<5 mg/l).

Rauapuuduse põhjusteks olid lehmapiima kasutamine põhituduna enne 8. elukuud (50%-l) ja lihatoitude või rauaga rikastatud toitude menüüsse lisamine alles pärast 8. elukuud (55%-l). Neil imikutel olid S-Ferriti väärtused statistiliselt oluliselt väiksemad: lehmapiima enne 8. elukuud mittesaanutel oli S-Ferriti keskmine väärtus 27 ng/ml (95% usaldusvahemik 14,5–40,1) ja lehmapiima saajate rühmas 17 ng/ml (5,3–30,5) ( $p = 0,03$ ). Neil imikutel, kellel oli lihatoit menüüsse lisatud 8. elukuuks, oli S-Ferriti keskmine väärtus 27 ng/ml (19,4–34,6) ja neil, kel hiljem, 15 ng/ml (3,7–27,9) ( $p = 0,02$ ). Ühelgi juhul ei olnud sekundaarset rauapuudust tingituna imendumishäiretest, nt tsöliaakiaga kaasvalt.

### Arutelu

Meie uuringus oli 30%-l Tartu linna ja maakonna 9–12 kuu vanustest imikutest aneemia. Rauapuudusaneemia oli 12%-l ja rauapuudus ilma aneemiata 10%-l uuritud imikutest. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel peetakse rauapuudusaneemia esinemist riigis mõõdukaks, kui aneemia levimus selle vanuserühma lastest on 1–9%-l, keskmiseks kui 10–39%-l ja väga sagedaseks, kui rauapuudusaneemia on üle 40%-l lastest (8). Seega on WHO kriteeriumite järgi rauapuudusaneemia levimus Tartu piirkonnas keskmine, kuid võrreldes ennetusprogramme ellu viivate Euroopa riikidega siiski sage probleem.

Rauapuuduse põhiliseks põhjuseks olid toitmisvead: imikute toitmissoovituste järgimise korral oluks rauapuudusaneemia tõenäoliselt välditav. Oluline on imikute toitmise nõustamine esmatasandil, et vältida toitmisvigadest põhjustatud rauapuudusaneemiat imikutel. Üldlevinud imikute toitmissoovituste kohaselt peaks esimesel eluaastal vältima imiku toitmist lehmapiimaga. Rinnapiimas on rauda 0,5–1 mg/l. Niisama palju on rauda ka lehmapiimas, kuid raua biosaadavus on erinev: kui rinnapiimast imendub ligi 50% rauast, siis lehmapiimast on raua biosaadavus ainult 10% (3). Veelgi enam, lehmapiim ei sobi imiku ainukeseks või põhituduks. Rinnapiima vähesuse korral või

rinnaga toitmise lõpetamisel peaks rinnapiima asendama rauaga rikastatud piimasegu. Teisel elupoolaastal, hiljemalt 8. elukuul, vajab imik liha lisaks rinnapiimale või piimasegule, et tagada vajalik ööpäevane rauakogus (3). Imikute toidus on 90% rauast mitteheemse rauana. Seetõttu on liha kui heemse raua allika menüüsse lisamine eriti oluline. Meie uuringu põhiliseks probleemiks on uuritavate väike arv ja väike piirkond (Tartu ja selle ümbrus) ning seega ei saa me teha üldistavaid järeldusi Eesti kõigi 9–12 elukuu vanuste imikute kohta.

Teiseks probleemiks on rauapuudusaneemia levimuse hindamine selles vanuserühmas, sest kasutusel olevad Hb referentsväärtused ei pruugi adekvaatselt kajastada aneemia levimust. WHO soovitude järgi on aneemia diagnostiliseks piiriks kuni 5aastastel lastel Hb-väärtus alla 110 g/l. Viimane väärtus tuleneb peamiselt väikelaste, mitte imikute uuringute referentsväärtustest (1, 8). Viimaste aastate uuringud on aga näidanud, et see on aneemia referentspiiriks 9–18 elukuu vanustel lastel liiga suur väärtus ning referentspiiriks võiks olla Hb <100 g/l ja rauapuuduse referentspiiriks S-Ferrit <5 ng/ml (1, 9, 10).

Erinevates uurimustes on Hb alumine referentsväärtus imikutel ja ka vanus, kui füsioloogiline aneemia kujuneb, mõnevõrra erinev. Eestis, Lätis ja Leedus puuduvad imikute uurimused, mis näitaksid, millises vanuses kujuneb füsioloogiline aneemia ja millised on Hb referentspiirid.

Aneemiale eelneb elavnenud rauapuuduslik erütropoees, mida peegeldab S-sTfR kontsentratsiooni suurenemine ja mis peaks eelnema Hb-väärtuste vähenemisele (6). Meie uuringus ei esinenud ühelgi juhul S-sTfR kontsentratsiooni kasvu ilma Hb-väärtuse vähenemiseta alla 100 g/l.

Oma uuringus ei saa me kindlalt väita, et rauapuuduseta aneemia oli parainfektsioosne. Kirjanduse andmetele tuginedes on leitud, et 41%-l imikutest on aneemia viirusinfektsiooni järel veel 6 nädalat või pärast sagedasti põetud viirusinfektsioone, kusjuures CRV-väärtus on referentspiirides (2).

Uurimuse tulemusena selgus, et aneemia levimus on küllaltki suur. Samal ajal olid 18%-l rauapuudust peegeldavad markerid (S-Ferriit, S-sTfR) referentspiirides. See viitab asjaolule, et 18%-l aneemiaga lastest ei osutunud aneemia rauavaegusaneemiaks. Neil lastel ei selgunud ka muud võimalikku aneemia põhjust. Eespool toodut arvestades tuleks kaaluda aneemia kriteeriumide ümberhindamist imikutel. Soovitatud uute aneemiakriteeriumite (Hb <100 g/l ja S-Ferriit <5 ng/ml) kohaselt oleks meie uuringus aneemia levimus 9–12 elukuu vanustel imikutel 10% (5 juhtu), rauapuudus 14% (7) ja rauapuudusaneemia 6% (3). Võttes arvesse eeltoodud Hb ja S-Ferriiti referentspiiri, oli kõigil rauapuudusaneemiaga imikutel S-sTfR kontsentratsiooni tõus.

S-sTfR määramine on lisaks S-Ferriiti määramisele oluline rauapuudusaneemia diagnoosimisel, sest S-sTfR korreleerub rauavarude suurusga,

kinnitab rauapuuduslikku erütropoeesi, viitab kindlalt rauavarude ammendumisele ning aitab eristada rauapuudusaneemiat kroonilise haiguse aneemiast (1, 6).

### Kokkuvõte

Aneemia esines 30%-l uuritud 9–12 kuu vanusel imikul, rauapuudus ilma aneemiata 10%-l ning rauapuudusaneemia 12%-l. Vastavalt tulemustele ja kirjanduse andmetele oleks vajalik aneemia ja rauapuuduse kriteeriumite ümberhindamine ning üle-eestilised uuringud imikute ja väikelaste Hb ja S-Ferriiti referentsväärtuste kujundamiseks. Rauapuuduse põhjuseks olid toitmisvead: lehmapiima liiga varane ning lihatoitude liiga hiline menüüsse lisamine. Seega on vajalik lapsevanemate nõustamine imiku õigest toitmisest ja vereanalüüs (täisveri, S-Ferriit, võimalusel S-sTfR) 9–12 elukuu vanuselt.

### Kirjandus

1. Aggett PT, Agostoni C, Axelsson I, Bresson J-L, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: Do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:337–45.
2. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr* 2001;90:492–8.
3. Grünberg H, Tomberg K, Topmann M. Rauapuudusaneemia – lapseea sagedaim aneemia. *Eesti Arst* 2001;80(8):331–4.
4. Olivares M, Idjradinata P, Lozoff B, Walter T, Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Ann Rev Nutr* 1993;13:521–37.
5. Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in high-risk population. *Pediatrics* 2000;105(6):1254–9.
6. Tomberg K, Topmann M, Grünberg H. Rauapuudusaneemia – milline test on parim? *Eesti Arst* 2001;80(8):335–40.
7. Ilves Annunziata A-R, Veldre G, Saluste L, Pitsi T, Süvalep I, Viin L jt. Ülevaade Eesti väikelaste tervise ja toitumise uuringu tulemustest. II Väikelaste tervisenäitajad ja keheline areng. *Eesti Arst* 2000;(7):389–98.
8. International Nutritional Anemia Consultative Group World Health Organization, United Nations Children's Fund. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC:ILSI Press;1998.
9. Sherriff A, Emond A, Hawkins N, et al. Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. *Arch Dis Child* 1999;80:153–7.
10. Domellof M, Dewey KG, Lonnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr* 2002;132(12):3680–6.

## Summary

### Iron deficiency anaemia – prevalence and causes in infants

Iron deficiency anaemia (IDA) is the most common disease caused by feeding. Anaemia affects approximately 42% of children younger than 5 years in developing countries and 17% in industrial countries. With iron deficiency (ID) prevention programs, the prevalence of IDA has decreased to 2,3–8% and that of ID to 7–34%. Infants and young children are at particular risk of iron deficiency due to the high demand of iron and low amount of available iron in their diet during the period of rapid growth.

**Aims.** To investigate the prevalence and causes of ID and IDA in 9–12 month-old infants in Tartu.

**Methods.** A group of infants, aged 9–12 months, was randomly selected from among the infants of Tartu and a questionnaire was sent to their parents. Complete blood count, serum ferritin (S-Ferrit), soluble transferrin receptors (S-sTfR) and C-reactive protein (S-CRP) con-

centration were measured in 50 infants. Anaemia was defined as Hb <110 g/l, and ID as S-Ferrit <10 ng/ml.

**Results.** Six (12%) infants of 50 had IDA, 5 (10%) had ID and 9 (18%) had anaemia without ID. The reason for ID was the cow's milk given to infants before the age of 8 months, and iron supplemented food after 8 months of age. Secondary ID caused by non-absorption of iron (like celiac disease) had not been diagnosed in any of the cases.

**Conclusion.** The prevalence of anaemia among 9–12 month-old infants in Tartu was 30%, the prevalence of ID was 10% and that of IDA 12%. The high prevalence suggests that the cut-off criteria should be re-evaluated. More attention should be given to the prevention of IDA.

Neve.Portnova@kliinikum.ee