

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Đurović

PRIMJENA PERORALNIH PREPARATA ŽELJEZA U PREVENCIJI I LIJEČENJU SIDEROPENIČNE

ANEMIJE U DJEČJOJ DOBI

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc.dr.sc. Arnes Rešić, dr.med., spec.pedijatar, uži spec.ped.kl.farmakologije i toksikologije

Specijalistički rad obranjen je dana 5. svibnja 2022. godine, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko – biokemijski fakultet
2. doc. dr. sc. Arnes Rešić
Klinika za dječje bolesti Zagreb
3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko – biokemijski fakultet

Rad ima 49 listova.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Arnesa Rešića.

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc. Arnesu Rešiću na stručnoj pomoći pri izradi ovog rada.

Hvala Zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Coner i obitelji Coner koji su mi omogućili pohađanje ovog poslijediplomskog specijalističkog studija.

Zahvaljujem se svim svojim dragim kolegicama i kolegama na podršci i uvijek poticajnoj radnoj atmosferi.

Hvala mojoj obitelji koja je uvijek tu za mene.

Sažetak

Sideropenična anemija ili anemija nastala uslijed nedostatka željeza u organizmu javlja se kad je smanjen unos željeza prehranom, kad postoji poremećaj u apsorpciji željeza u probavnom traktu, zbog gubitka krvi ili zbog povećanih potreba organizma za željezom. Procjenjuje se da od sideropenične anemije pati oko 30% svjetske populacije od čega je više od 40% zastupljenost među predškolskom djecom. U prevenciji nastanka sideropenične anemije značajna je edukacija roditelja i populacije općenito o važnosti pravilne prehrane i unosu željeza u organizam putem hrane, s posebnim naglaskom na potrebu za dodatkom željeza u adaptirane mliječne formule za dojenčad i malu djecu.

U liječenju je najznačajnije pronaći i liječiti uzrok zbog kojeg je to stanje nastalo, a cilj liječenja je normalizacija krvne slike, serumskog željeza i transferina, ali najvažnije je popuniti rezerve željeza.

Liječenje sideropenične anemije se provodi peroralnim preparatima željeza koji su po svome sastavu organske ili anorganske soli željeza u dvovalentnom (fero) ili trovalentnom (feri) obliku.

Ovaj rad ima za cilj dati sustavni pregled aktualnih smjernica, preporuka i postupaka koji se koriste u svrhu prevencije i liječenja sideropenične anemije u pedijatrijskoj populaciji. Također, dati će se pregled peroralnih preparata željeza registriranih kao lijekovi i kao dodaci prehrani zastupljeni na hrvatskom tržištu kao i početnih dojenačkih formula.

Prilikom izrade ovog teorijskog rada korišteni su preglednici znanstvene literature kao što su internetske baze podataka, udžbenik iz područja hematologije, smjernice stručnih društava te važeći zakoni i pravilnici iz područja istraživanja. Za teorijsku analizu lijekova, dodataka prehrani i početnih dojenačkih formula dostupnih na hrvatskom tržištu pretraživana je internetska baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, registar dodataka prehrani i hrane za posebne prehrambene potrebe kao i mrežne stranice nositelja odobrenja za proizvode koji su u ovom radu analizirani.

Rezultati ispitivanja ovog rada daju analizu dostupnih lijekova i dodataka prehrani na hrvatskom tržištu kojima se može uspješno prevenirati i/ili liječiti sideropenična anemija u pedijatrijskoj populaciji; njihov sastav, farmaceutski oblik i potrebnu dozu. Dostupni preparati na hrvatskom tržištu registrirani kao lijekovi imaju jasno definiran udio elementarnog željeza po mililitru pripravka, a ono se nalazi u obliku sulfata, hidroksida, proteinsukcinilata i glicin sulfata. Peroralnih preparata registriranih kao dodaci prehrani na tržištu Republike Hrvatske ima znatno više nego preparata registriranih kao lijekovi. Veći broj pripravaka sadrži željezo u dvovalentnoj formi fumarata, laktata, glukonata i bisglicinata kao i trovalentno mikrokapsulirano željezo.

Iz podataka dobivenih uspoređivanjem sastava i udjela željeza u adaptiranim mliječnim formulama dostupnim na hrvatskom tržištu može se zaključiti da svi pripravci namjenjeni djeci od rođenja do 6. mjeseca života sadrže željezo te da u njima prevladava željezov (II) sulfat.

Zaključno, sideropenična anemija predstavlja velik javnozdravstveni problem u dječjoj populaciji te je važna uloga ljekarnika u edukaciji roditelja o unosu željeza prehranom i suplementaciji željezom koja je ograničena nuspojavama preparata željeza te prekratkim trajanjem terapije. Razlog loše adherencije uglavnom su gastrointestinalne nuspojave standardnih oblika peroralnog željeza, dok su kod novijih peroralnih oblika željeza te nuspojave smanjene, a njihova šira primjena ograničena još uvijek visokom cijenom.

Summary

Sideropenic anemia or anemia caused by iron deficiency occurs because of lower intake of dietary iron, gastrointestinal tract iron absorption disorder, blood loss or increased iron requirements.

It is estimated that about 30% of world population is affected by sideropenic anemia, more than 40% of them are preschool children.

Educating parents and population in general about importance of the right diet and dietary iron intake particularly focusing on iron-fortified infant formula is significant in prevention of sideropenic anemia.

The most significant part of treatment is to find and cure the source that caused the condition and the goal of treatment is normalization of blood test, serum iron and transferrin but the most important is to fill the iron body iron stores.

Oral organic or inorganic (bivalent or trivalent) iron supplements are used for treating sideropenic anemia.

On croatian market there are oral iron supplements registrated as medications and as food supplements.

The aim of this paper is to give the systematic review of the current guidelines, recommendations and procedures that are being used in prevention and treatment of sideropenic anemia in pediatric population. There will also be a review of peroral iron supplements registered as medications and as food supplements available on croatian market as well as infant formulas.

Scientific literature browsers have been used while writing this paper, e.g. internet data base, haematology textbook, guidelines of professional societies and rulebooks of the research field. The internet data base of agency for medicinal products and medical devices of Croatia, food supplements and food for particular nutritional uses registry as well as websites of product license holder that are analysed in this paper have been searched for theoretical analysis of medications, food supplements and infant formulas available on croatian market.

This paper's research results give the analysis of available medications and food supplements on croatian market that can successfully prevent and/or treat sideropenic anemia in pediatric population; their ingredients, pharmaceutical shape and necessary dosage.

Research results are showing that products available on croatian market registrated as medicines have well-defined percentage of elementary iron per product mililiter and it can be in the form of sulfate, hydroxide, protein succinylate and glycine sulfate. On croatian market there are more oral supplement that are registrated as food supplements then as medicines. More supplements contain iron (II) components of fumarate, lactate, gluconate and bisglycinate as well as trivalent microencapsulated iron.

Comparing the composition and percentage of iron in adapted formulas available on croatian market it can be concluded that all the products for newborn children up to six months of age contain iron and it is mostly iron (II) sulfate.

In conclusion, sideropenic anemia is a large public health problem for children and the role of a pharmacist is very important in educating the parents about dietary iron intake and supplementation which is limited by iron supplements side-effects and short-term duration of therapy. The reason of poor adherence are mostly gastrointestinal side-effects of standard forms of oral iron whereas new forms of oral iron have less side-effects but their broader use is still limited because of high price.

Sadržaj

1. UVOD.....	2
1.1. Definicija sideropenične anemije	2
1.2. Zastupljenost sideropenične anemije u svijetu i Republici Hrvatskoj.....	4
1.3. Klinička slika sideropenične anemije.....	6
1.4. Uloga željeza u organizmu.....	7
1.4.1. Potreba djeteta za željezom i utjecaj željeza na razvoj djeteta.....	10
1.5. Dijagnoza sideropenične anemije	12
1.6. Čimbenici rizika koji utječu na razvoj sideropenične anemije.....	16
1.7. Sideropenična anemija u trudnoći	17
1.8. Prevencija sideropenične anemije	18
1.8.1. Važnost prehrane djeteta i edukacije roditelja o prehrani djeteta.....	19
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	22
3. MATERIJALI I METODE.....	23
4. REZULTATI	24
4.1. Liječenje sideropenične anemije	24
4.1.1. Profilaktička primjena željeza.....	25
4.1.2. Peroralni pripravci željeza	25
4.1.3. Nuspojave peroralnih oblika željeza.....	27
4.1.4. Noviji oblici peroralnog željeza.....	28
4.2. Peroralni pripravci željeza dostupni na hrvatskom tržištu	29
4.2.1. Preparati registrirani kao lijekovi	30
4.2.2. Preparati registrirani kao dodaci prehrani	33
4.3. Dojenačke mliječne formule.....	36
4.3.1. Adaptirane mliječne formule dostupne na hrvatskom tržištu	37
5. RASPRAVA.....	39
6. ZAKLJUČAK.....	42
7. LITERATURA.....	44
8. POPIS KRATICA	48
9. ŽIVOTOPIS.....	49

1. UVOD

1.1. Definicija sideropenične anemije

Anemija (grč. *an*-negacija i *haima*-krv) je jedna od najčešćih bolesti ili stanja u medicini, a naziv je postavio Gabriel Andral 1843. godine. Iako bi se prema nazivu moglo zaključiti da je to stanje beskrvnosti, to je zapravo stanje smanjenog broja eritocita, mase eritocita ili sadržaja hemoglobina u eritrocitima. Najčešće je posljedica drugih stanja i bolesti pa je i kod liječenja najbitnije liječiti uzrok anemije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) anemija je određena koncentracijom hemoglobina (1).

Tablica 1. Kriteriji anemije prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (1)

Dobna skupina	Vrijednost hemoglobina Hb g/L
Djeca do 5 godina	≤110
Djeca od 5 do 12 godina	≤115
Djeca od 12 do 15 godina	≤120
Žene starije od 15 godina	≤120
Trudnice	≤110
Muškarci stariji od 15 godina	≤130

Također, anemiju se može definirati i kao smanjenu sposobnost krvi za prijenos kisika.

Anemije se općenito mogu podijeliti na temelju dva pristupa; kinetički pristup (utvrđuje mehanizam nastanka anemije) i morfološki pristup (podjela anemija prema veličini srednjeg volumena eritocita; MCV) (2).

Prema kinetičkom pristupu smatra se da anemija može nastati zbog (2):

- smanjenog stvaranja eritocita uslijed bolesti koštane srži, snižene razine trofičkih hormona (eritropoetin, hormoni štitnjače, androgeni), nedostatka vitamina B12, folne kiseline ili željeza

- povećanog propadanja eritrocita gdje eritrociti propadaju unutar 20 dana umjesto unutar uobičajenih 120 dana (hemolitička anemija)
- gubitka eritrocita zbog traume ili krvarenja u tijelu

Prema morfološkom pristupu anemije se dijele u 3 skupine:

- Mikrocitne; MCV < 80 fl
- Normocitne; MCV 80-100 fl
- Makrocitne; MCV > 100 fl

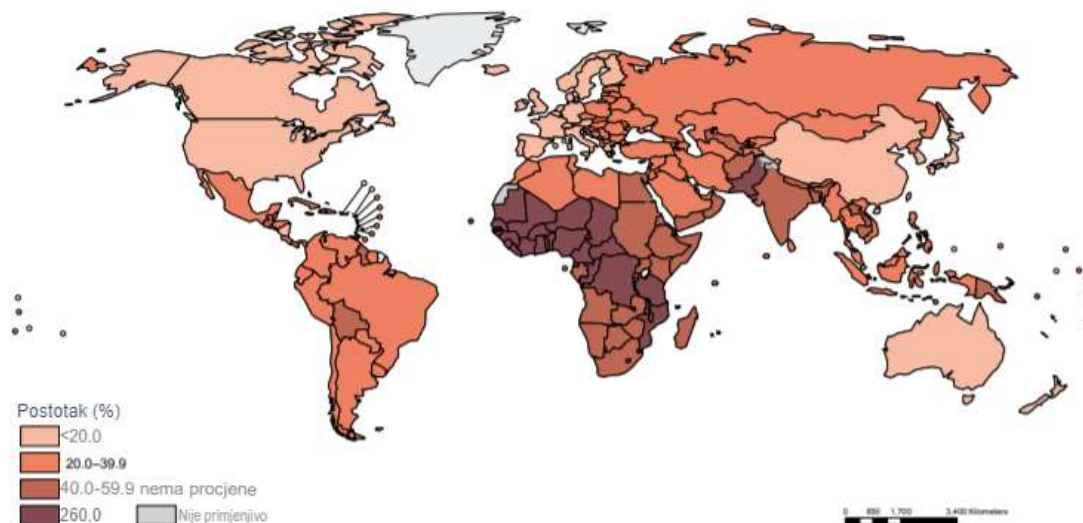
Najčešći oblik anemije je sideropenična anemija. Za sideropeničnu anemiju može se reći da je mikrocitna i hipokromna. Sideropenična anemija ili anemija nastala uslijed nedostatka željeza u organizmu javlja se kad je smanjen unos željeza prehranom, kad postoji poremećaj u apsorpciji željeza u probavnom traktu, zbog gubitka krvi ili zbog povećanih potreba organizma za željezom.

Procjenjuje se da od sideropenične anemije pati oko 30% svjetske populacije od čega je zastupljenost među predškolskom djecom više od 40% što anemiju svrstava među značajnije javnozdravstvene probleme današnjice (3). Pod posebnim rizikom od nastanka sideropenične anemije su dojenčad i mala djeca zbog njihovog brzog rasta i razvoja za koji je potrebno puno željeza. Najčešći uzrok sideropenične anemije je krvarenje; osim akutnog uzrok nastanka je i kronično krvarenje (obilna menstrualna krvarenja u žena generativne dobi, upalne bolesti crijeva i sl.). Mali gubitci željeza koji traju godinama najprije uzrokuje manjak željeza, a posljedično i sideropeničnu anemiju. Zato se kaže da je razvoj sideropenične anemije je postupan. Prvotni manjak željeza organizam nadoknađuje iz rezervi željeza koje se posljedično tome prazne te se zbog toga povećava stvaranje transferina. Ta prva faza naziva se latentna sideropenija (serumsko željezo i hemoglobin su još u normalnim granicama, transferin je povećan, a feritin snižen). Daljnjim razvojem bolesti nastaje manifestna sideropenija gdje su rezerve željeza potpuno iscrpljene (serumsko željezo je sniženo, a kapacitet vezanje željeza je povećan, feritin u serumu je smanjen dok je hemoglobin uredan). Nakon toga nastaje sideropenična anemija gdje su svi parametri željeza smanjeni (serumsko željezo je smanjeno, feritin i hemoglobin su smanjeni, MVC i MCHC su smanjeni dok su povećani kapacitet vezanje željeza i transferinski receptori) (1).

1.2. Zastupljenost sideropenične anemije u svijetu i Republici Hrvatskoj

Prema Globalnoj bazi podataka o anemiji WHO 1993.-2005. od nedostatka željeza pati nešto manje od 30% svjetske populacije (više od 2 milijarde ljudi) od čega je zastupljenost među predškolskom djecom više od 40%. Također, nedostatak željeza zabilježen je kod oko 30% žena reproduktivne dobe i oko 38% trudnica (3). U zemljama u razvoju do nestanka željeza u organizmu i sideropenične anemije uglavnom dolazi zbog nedostatnog unosa željeza u organizam putem hrane, zbog gubitka krvi ili zbog infestacije parazitima koji uzrokuju sitno krvarenje u crijevima. Neki crijevni paraziti, prvenstveno *Ancylostoma duodenale*, žive u crijevima infestiranih osoba i hrane se njihovom krvlju što, u slučaju masivnije infestacije, može dovesti do sideropenične anemije (4). U razvijenim zemljama do toga češće dolazi zbog vegeterijanskog načina prehrane, kroničnog gubitka krvi i malapsorpcije.

Globalna procjena prevalencije anemije kod dojenčadi i djece mlađe od 5 godina za 2011. godinu prema podacima WHO iznosila je 273 milijuna djece.



Slika 1. Globalna prevalencija anemije kod djece starosti između 6 i 59 mjeseci, prema procjeni WHO 2011. godine (prilagođeno iz WHO The global prevalence of anemia in 2011)

Globalna prevalencija anemije ($Hb < 110$ g/L) u djece dobi od 6 do 59 mjeseci jest 43%, od čega polovicu čini anemija uzrokovana manjkom željeza ($Hb < 110$ g/L i feritin < 12 μ g/L)(5).

Prema prevalenciji sideropenične anemije Hrvatska se ubraja u zemlje u kojima je anemija od umjerenog društvenog značaja budući da se procjenjuje da sideropeničnu anemiju ima 23,4% predškolske djece, 28,4% trudnica i 17,5% žena reproduktivne dobi (6).

Prema ispitivanju provedenom na 129-ero djece u specijalističkim pedijatrijskim ordinacijama Ivanec i Lepoglava u sklopu Doma zdravlja Varaždinske županije u periodu od siječnja 2011. do travnja 2012. godine, sideropenična anemija potvrđena je kod 19,7% dojenčadi od 4 mjeseca starosti, 32,4% u dobi od 6 do 9 mjeseci i 16,4% u dobi od 12 mjeseci (7). To potvrđuje da je prevalencija sideropenične anemije u populaciji hrvatske dojenčadi značajno viša nego u drugim razvijenim zemljama te da predstavlja pravi javnozdravstveni problem.

Ispitivanje na manjem uzorku hrvatske dojenčadi pokazalo je prevalenciju sideropenične anemije za dojenu djecu 28% i 24% u dobi od 6 odnosno 12 mjeseci, te 7,4% i 3,7% za djecu hranjenu adaptiranom mliječnom formulom (7). Prema zadnim objavljenim rezultatima presječne studije Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KroHem) o prvim pregledima anemija u hematološkim ordinacijama u Hrvatskoj iz 2020. godine, 76 % pacijenta ima postavljenu dijagnozu sideropenične anemije (8).

1.3. Klinička slika sideropenične anemije

Klinička je slika različita, ovisno o stupnju i uzroku anemije te dobi djeteta. Ona se razvija postupno, a simptomi su često nespecifični. Od karakterističnih, a opet nespecifičnih simptoma mogu se navesti umor, glavobolja, slabost, nepodnošenje tjelesnih napora i oslabljena koncentracija. Anemija također može biti i asimptomatska. Uz anemiju se veže i tzv. Plummer-Vinsonov sindrom (trijas disfagija, glositis hipokromna anemija) te angularni stomatitis s fisurama i ulceracijama u kutovima usnica, koilonihija (krhki i lomljivi nokti), atrofični gastritis sa smanjenom želučanom sekrecijom, povećana želja za tvarima koje inače nisu hrana poput zemlje, papira, leda (pagofagija), no u današnje vrijeme su vrlo rijetki budući da se manjak željeza kod većine osoba utvrdi ranije nego se ovakvi simptomi razviju (2). Neki bolesnici ukazuju na pojavnost bolnog jezika, suhih ustiju te sindrom nemirnih nogu. Rijetko, ali ipak moguće je pojava crvenog urina nakon obroka koji sadrži veću količinu cikle. Razlog tome jest pigment betanin iz cikle koji u normalnim okolnostima u prisustvu željeza gubi boju. Ako nema željeza, betanin se izlučuje nepromijenjen urinom pa je urin crvene boje (2).

Djeca koja imaju manjak željeza u organizmu često imaju slabiji apetit, umorna su i nervozna, sa lomljivom kosom i noktima. Sklona su respiratornim infekcijama i promjenama na crijevima koje mogu dovesti do zaostajanja u rastu. Kao posljedica anemije moguć je također blaži zaostatak u motoričkom razvoju djece, pojava hiperaktivnosti i slabijih rezultata na testovima inteligencije.

Postoje dokazi da je sideropenična anemija povezana sa usporenim fizičkim i neurološkim rastom djece sa posljedičnim utjecajem na kognitivne funkcije (9).

Da je željezo izrazito važno u ranom djetinjstvu pokazuje podatak iz ispitivanja provedenim na ljudima, miševima, majmunima i ovcama prema kojima manjak željeza u organizmu prvo osjeti mozak, a tek onda eritrociti. Iz toga također proizlazi da mjerenje samo razine hemoglobina nije dovoljno jer oštećenje mozga može nastati prije nego vrijednosti hemoglobina pokažu anemiju.

Ispitivanja provedena na ljudima i pretklinička ispitivanja pokazuju da manjak željeza dostupnog za mozak u najranijem djetinjstvu ostavlja kliničke posljedice kao što su lošiji uspjeh u školi, smanjena radna sposobnost, povećan rizik abnormalnosti u ponašanju u odrasloj dobi (10).

1.4. Uloga željeza u organizmu

Željezo je najvažniji biokatalizator u organizmu i esencijalni element za ljudski organizam. U organizmu odrasle osobe od 70 kg željeza ima 3,5-4 grama (2). Ono se u organizmu nalazi u više oblika (funkcionalnom, transportnom i pričuvnom), sastavni je dio mnogih enzima, sudjeluje u metabolizmu svih živih stanica, a u najvećem postotku (dvije trećine) se nalazi u eritrocitima, kao dio hemoglobina, najvažnijeg spoja koji veže i prenosi kisik. Jedna trećina željeza u organizmu nalazi se u rezervama; jetri, koštanoj srži i slezeni. Mali dio željeza sastavni je dio mioglobina i enzima.

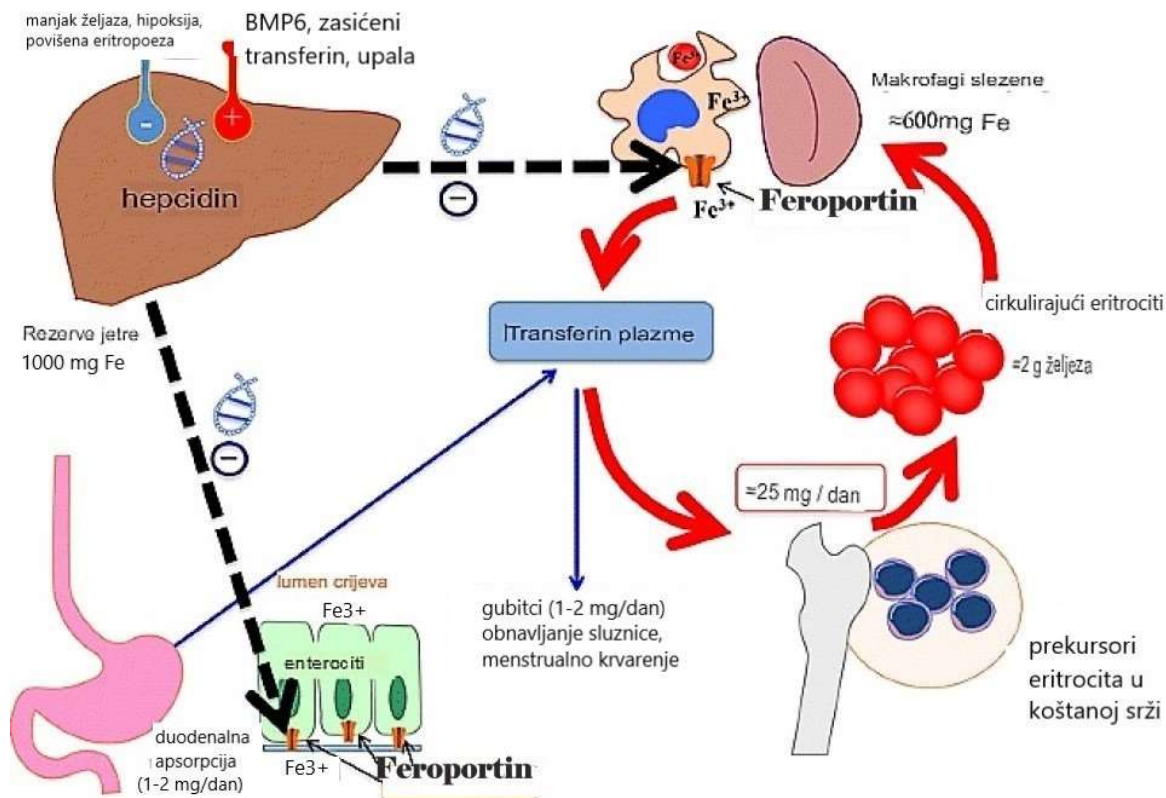
Prijenos kisika po tijelu najvažnija je uloga željeza u organizmu. Hemoglobin je protein koji prenosi kisik iz pluća u tkiva i ugljikov dioksid iz tkiva nazad u pluća. Sastoji se od dva para globinskih polipeptidnih lanaca, a 1 molekula hemoglobina sadrži 4 molekule hema. Svaka od tih molekula se veže za jednu molekulu globina. Kada ima premalo hemoglobina, tkiva teško funkcioniraju što je osobito važno za mišiće i mozak. Odgovarajuće razine hemoglobina su posebno potrebne tijekom trudnoće, kako bi se fetus odgovarajuće razvijao jer u suprotnome novorođenčad ima nisku porođajnu težinu i lako postaje pothranjena. Odrasla osoba od 70 kg ima oko 630 g hemoglobina koji sadrži 2,2 g željeza. U normalnim uvjetima obnavlja se 1% hemoglobina dnevno pa je potrebno 22 mg željeza. Ono se pretežno dobiva razgradnjom eritrocita, 1-2 mg željeza se nadoknađuje iz hrane.

Uobičajena prehrana sadrži 10-15 mg željeza koje se uglavnom nalazi u trovalentnom, feri obliku. Trovalentni spojevi željeza, tj. feri oblik (Fe^{3+}) naziva se još i ne-hemsko željezo. Glavni izvor takvog željeza je hrana biljnog podrijetla (2). Divalentni spojevi željeza, tj. fero oblik (Fe^{2+}) nazivaju se hemskim željezom, a glavni izvor je hrana životinjskog podrijetla. Željezo iz biljne hrane uglavnom je neiskoristivo jer njegovu apsorpciju onemogućuju fitati, oksalati i polifenolati iz biljaka. U trovalentnom obliku željezo se ne može apsorbirati nego se mora reducirati u divalentni oblik. Redukcija se uglavnom odvija u dvaneasniku, početnom dijelu tankog crijeva. Redukciju feri željeza u fero željezo katalizira citokrom-d ferireduktaza, a fero željezo se zatim apsorbira u tankom crijevo putem divalentnog metalnog transportera DMT1. Bitno je naglasiti da DMT1 nije specifičan samo za željezo već se preko njega odvija apsorpcija bakra, cinka, olova, magana i kobalta. Jednim dijelom se fero željezo u crijevnim stanicama odlaže u rezerve u obliku feritina, a veći dio fero željeza se citoplazmom prenosi unutar stanice enterocita pomoću prijenosnika feroportina-1. Unutar stanice, željezo uz pomoć hefastina može oksidirati u feri oblik i u tom obliku vezati za transferin kojim se prenosi po organizmu. Količina transferina u plazmi puno je veća od potrebne količine da veže željezo koje ulazi u cirkulaciju. U normalnim uvjetima samo je trećina transferina zasićena željezom, a ostatak je slobodan. Količina željeza ($\mu\text{mol/l}$) predstavlja količinu transferina zasićenu željezom, a UIBC označava onaj dio transferina koji još može na sebe vezati željezo. Transferin omogućuje unos željeza u stanice tako da se veže na transferinske receptore.

Homeostaza željeza u organizmu regulirana je na razini stanica i tkiva pomoću 4 mehanizma, a na taj se način osigurava potrebna količina željeza za normalno funkcioniranje, a sprečava se povećano opterećenje željezom. Regulator rezervi može i do nekoliko puta povećati apsorpciju iz tankog crijeva ako rezerve nisu dovoljno popunjene. Eritroidni regulator može povećati apsorpciju ako nema dovoljno željeza za eritropoezu. Treći regulator je hipoksija koja povećava resorpciju povećanim stvaranjem hemoglobina, a četvrti regulator je upalno stanje koji smanjuje apsorpciju željeza.

Sva nabrojena 4 regulatora zapravo su pod utjecajem hepcidina koji predstavlja glavni regulator metabolizma željeza u tijelu (2).

Otkriće hepcidina i feroportina 2000. godine promijenilo je pogled na željezo. Hepcidin je mali peptid, tj. peptidni hormon sastavljen od 25 aminokiselina kojeg sintetiziraju hepatociti (manjim dijelom se stvara u bubrezima, srcu, gušterači), a ima glavnu ulogu u regulaciji metabolizma željeza u organizmu na način da se veže za svoj receptor feroportin i omogućuje izlazak viška željeza iz stanica. Feroportin je transmembranski protein najviše zastupljen na stanicama duodenalnih enterocita (zaduženi za apsorpciju željeza), makrofagima slezene (zaduženi za zbrinjavanje željeza iz odumrlih eritrocita), hepatocitima (zaduženi za pohranu rezervi željeza). Vežanjem hepcidina na feroportin smanjuje se apsorpcija i recikliranje željeza. Nedostatak željeza u organizmu ili stanje hipoksije smanjuje izlučivanje hepcidina dok stanje upale povećava njegovo izlučivanje. Prilikom tumačenja nalaza treba imati na umu da hepcidin, kao ni feritin nisu specifični indikatori samo za željezo. Upalno stanje u organizmu povećava stvaranje hepcidina pod utjecajem IL-6 i IL-1 β . Na taj način uslijedi hipoferemija koja predstavlja zaštitini čimbenik kod akutnih infekcija jer oduzima željezo invazivnim mikrobnim organizmima koji za svoj rast trebaju željezo (2).



Slika 2. Homeostaza željeza u organizmu (prilagođeno iz Girelli D. i sur. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights)

Hepatociti počinju stvarati hepcidin kad su zalihe željeza u jetri popunjene, uglavnom jer dolazi do parakrinog oslobađanja BMP6 (bone morphogenetic protein 6) iz jetre kao posljedica saturacije transferina. Hepcidin inhibira otpuštanje željeza u plazmu pri čemu se veže za transporter željeza ferroportin koji se nalazi na bazolateralnoj membrani enterocita, u duodenumu te plazmatskoj membrani stanica retikuloendotelnog sustava. Homeostaza željeza u organizmu regulirana je interakcijom hepcidina i eksportera željeza ferroportina. Ferroportin je protein koji sadrži 571 aminokiselinu i nalazi se na površini membrane stanica koje pohranjuju ili transportiraju željezo: enterociti u duodenumu, hepatociti, makrofagi retikuloendotelnog sustava, adipociti i eritroblasti. Kod tipične sideropenične anemije, razina hepcidina je jako mala, gotovo nedetektibilna (11). Međutim, ovakav način homeostaze željeza putem hepcidina nije u potpunosti prisutan kod dojenčadi kao što je to slučaj kod starije djece i odraslih (12).

1.4.1. Potreba djeteta za željezom i utjecaj željeza na razvoj djeteta

Dnevne potrebe za željezom kod djece iznose od 0,5 do 1 mg, a kod dojenčadi od 0,5 do 1,5 mg. Kod prosječne apsorpcije od 10%, treba uzeti 10 puta veću količinu kako bi se zadovoljile navedene potrebe. To bi značilo da dijete mora dnevno unijeti oko 5 mg željeza da bi bile zadovoljene njegove dnevne potrebe za željezom. Prve tri godine djetetova života predstavljaju period brzog rasta i razvoja, a to se prvenstveno odnosi na mozak. Novorođeno dijete ima više razine hemoglobina kao i veće zalihe željeza nego starija djeca, no kako dijete raste tako se i te razine smanjuju. Željezo koje se otpušta iz rezervi koristi se za porast mase eritrocita što je vidljivo kao fizički rast djeteta.

Također je važno da majka djeteta za vrijeme trudnoće ima dovoljnu zalihi željeza kako bi dijete po rođenju imalo dovoljne količine željeza za rast i razvoj. Dijete koje se rodi sa smanjenim zalihama prirodnim unosom hrane neće moći nadoknaditi već stečeni manjak (10).

Prerano rođena djeca i djeca rođena sa smanjenom težinom nemaju dovoljne zalihe željeza potrebne za prvih 6 mjeseci života pa takva djeca trebaju dobivati peroralno nadoknadu željeza bez obzira na koji su način hranjena i nužna je prije navršenih 6 mjeseci života. Njihove fetalne zalihe željeza nisu dovoljno popunjene budući da se transfer željeza iz majčine krvi u fetalnu najvećim dijelom odvija u trećem trimestru trudnoće. Rano rezanje pupčane vrpce pri porodu smanjuje transfer željeza u fetalnu krv dok odgođeno rezanje pupčane vrpce povećava volumen eritrocita u fetalnoj krvi i posljedično povećava fetalne rezerve željeza (10). Dakle, do 6. mjeseca života dijete koristi željezo iz zaliha koje je steklo prije rođenja. Nakon navršenog 6. mjeseca života sva djeca trebaju unositi željezo putem hrane jer se fetalne zalihe iscrpljuju, a majčino mlijeko više ne sadrži dovoljne količine željeza koje su potrebne za daljnji rast organizma.

Nerođeno dijete najviše željeza uzima od majke u posljednjem mjesecu trudnoće i na taj način stvara vlastite zalihe koje koristi za izgradnju hemoglobina u prvih 4-6 mjeseci života. Nakon 6. mjeseca života (ili kad dosegne težinu od oko 6 kg), dijete više nema vlastitog željeza već zahtjeva dodatni izvor pa je stoga to vrijeme kad je potrebno uvesti dohranu i u prehranu djeteta uključiti povrće i meso. Od druge godine života do puberteta rast nije intenzivan i dovoljan je unos željeza putem raznovrsne prehrane. U periodu puberteta i intenzivnog rasta, raste potreba za željezom, a posebno kod djevojčica zbog početka pojave menstruacije (9). Za djevojčice u pubertetu osobito je važna pravilna opskrba željezom jer se u to vrijeme ujedno počinju stvarati zalihe za buduću trudnoću.

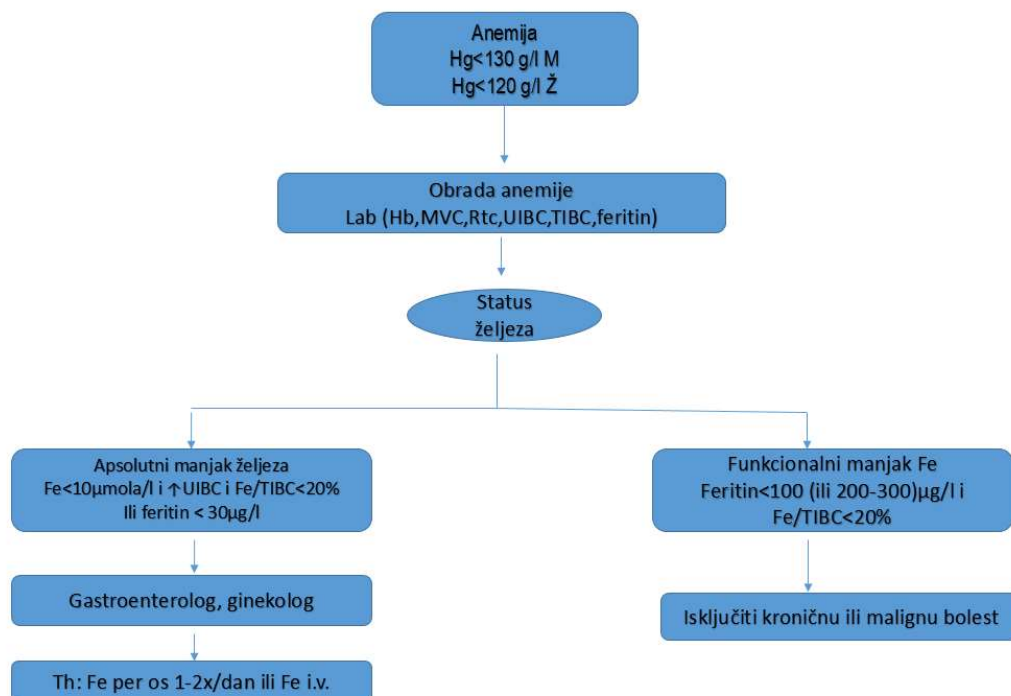
Studije ukazuju na povezanost sideropenične anemije u dojenačkoj dobi sa dugotrajnim lošim kognitivnim i bihevioralnim ishodima kod djece (13). U prve 3 godine djetetova života odvija se intenzivan rast i razvoj mozga. U tom periodu mozak se utrostručuje te do 3. godine dostiže 85% volumena mozga odrasle osobe. Željezo sudjeluje u stvaranju i rastu neurona, u procesu povezivanja neurona te procesu mijelinizacije (13). Manjak željeza povezan je sa oštećenjem stanične imunosti i

smanjenom baktericidnom aktivnošću neutrofila, tj. manjak željeza kod djece dovodi do povećane sklonosti infekcijama (7).

1.5. Dijagnoza sideropenične anemije

Manjak željeza u organizmu može biti apsolutni i funkcionalni. Kod apsolutnog manjka željeza snižena je razina serumskog željeza, povišen UIBC, snižena zasićenost transferina i snižen feritin. Razina hepcidina također je niska. Feritin je ujedno u najosjetljiviji i najpouzdaniji test za otkrivanje nedostatka željeza i smanjenih zaliha željeza u organizmu. Vrijednost feritina $< 30 \mu\text{g/l}$ dijagnostički je pokazatelj apsolutnog manjka željeza (kod djece je najčešće $< 15 \mu\text{g/l}$), dok snižena razina željeza i povišen TIBC koreliraju sa stupnjem sideropenije i sideropenične anemije. Upravo je apsolutni manjak željeza karakterističan za sideropeničnu anemiju. Funkcionalni manjak željeza je stanje nedovoljne apsorpcije i fiziološkog iskorištavanja željeza, a rezerve željeza su očuvane ili čak povišene (uredan ili povišen feritin). Takvo stanje se javlja kod upalnih ili kroničnih bolesti (autoimune bolesti, maligne bolesti, upalne bolesti crijeva, srčano popuštanje). Karakteristično za funkcionalni manjak željeza je feritin uglavnom $> 100 \mu\text{g/l}$ ($100\text{--}300 \mu\text{g/l}$) dok je zasićenost transferina $< 20 \mu\text{g/l}$ (8).

Od laboratorijskih parametara koje je potrebno odrediti prilikom postavljanja dijagnoze sideropenične anemije važno je spomenuti određivanje vrijednosti hemoglobina, feritina, transferina, vrijednost serumskog željeza, retikulocita, srednjeg volumena eritrocita, distribucijske širine eritocita, nezasićenog kapaciteta vezanja željeza, ukupnog kapaciteta vezanja željeza kao i omjera željeza i ukupnog kapaciteta vezanja željeza.



Slika 3. Dijagnostički hodogram (preuzeto iz Biltena KroHem-a)

Sideropenična anemija pokazuje mikrocitnu i hipokromnu sliku u perifernoj krvi, sa sniženim eritrocitnim indeksima MCV i MCH. Krvna slika pokazuje normalan ili snižen broj eritrocita, snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita te eritrocitnih indeksa MCV i MCH. Vrijednosti željeza u serumu i feritina su smanjene, a vrijednosti tranferina su povišene. Također, manjak željeza uzrokuje porast trombocita, a leukociti mogu zbog tog razloga biti sniženi (14).

Dakle, hipokromija (snižen MCH) i mikrocitoza (snižen MCV) pouzdani su parametri nedostatka željeza u odsutnosti kronične bolesti, manjka vitamina B₁₂ ili folne kiseline kao i snižena saturacija transferina (omjer Fe/TIBC). Povišena vrijednost raspodjele eritrocita prema volumenu (RDW) upućuje na potencijalni nedostatak vitamina B₁₂ i folne kiseline uz sideropeniju (15).

Feritin, tj. zalihe željeza su izrazito snižene, dok su transferin (TIBC) i njegov nezasićeni dio (UIBC) povećani. Feritin je ujedno i najosjetljiviji pokazatelj količine željeza. Postoji i kvantitativna povezanost feritina i željeza u rezervama, a može se izraziti jednadžbom:

željezo u rezervama (mg)=(8 do 10) x feritin (ng/ml).

Pri postavljanju dijagnoze treba imati na umu kako je feritin reaktant akutne faze i da je njegova razina povećana uslijed infekcije, kronične upale ili kod malignih oboljenja. Kod upalnih stanja, feritin je povećan oko 3 puta stoga je kod bolesnika koji uz sideropeničnu anemiju ima istodobno i upalnu bolest potrebno aktualnu koncentraciju feritina podijeliti sa tri kako bi se dobila stvarna vrijednost (2). Ukoliko nalaz pokazuje vrijednost hemoglobina koja je u granicama normalnih vrijednosti, a razina feritina je snižena, radi se o manjku željeza što prethodi razvoju anemije. Također, nije pouzdano određivati samo razinu željeza u krvi jer ono može značajno varirati u danu, uvečer ga ima oko 25% manje nego ujutro (2). Potrebno je odrediti i kapacitete vezanja željeza (UIBC i TIBC). Manjak željeza se najprije očituje gubitkom željeza iz rezervi što dovodi do razvoja latentne sideropenije (uredna koncentracija željeza u krvi, razina TIBC povišena, a razina feritina snižena). Daljnjim gubitkom željeza razvija se manifestna sideropenija (razina željeza je snižena, TIBC povišena, a feritina snižena). Zadnji korak je anemija (1). Dijagnoza anemije se između ostalog postavlja i prema vrijednostima hemoglobina u krvi. Prema podacima WHO anemija se kod djece definira (15):

- kod djece do 5 godina kad je vrijednost hemoglobina ≤ od 110 g/l
- kod djece od 5-12 godina ≤ 115 g/l
- kod djece između 12 do 15 godina kad je vrijednost hemoglobina ≤ 120 g/l.

Kod mlađe djece anemija se definira prema sljedećim razinama hemoglobina:

- u prvom tjednu života - Hb < 135 g/L
- u dobi 2 mjeseca - Hb < 90 g/L
- u dobi 4-24 mjeseca - Hb < 105 g/L

- dobi 2-5 godine života - Hb < 110 g/L.

Prema smjernicama Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPHGAN), za dijagnozu sideropenične anemije kod male djece treba se koristiti kombinacija sniženog hemoglobina i feritina (15).

Razine feritina koje predstavljaju manjak željeza i sideropeničnu anemiju (15):

- u prvom tjednu života - feritin < 40 µg/L
- u dobi 2 mjeseca - feritin < 40 µg/L
- u dobi 4 mjeseca - feritin < 20 µg/L
- u dobi 6-24 mjeseca - feritin < 10-12 µg/L
- u dobi 2-5 godine života - feritin < 10-12 µg/L
- u dobi > 5 godina života – feritin < 15 µg/L.

Pri interpretaciji krvne slike kod djece treba pripaziti na osobitosti razvoja hematopoeze i normalne varijacije laboratorijskih vrijednosti tijekom djetinjstva.

Tablica 2. Vrijednosti hemoglobina prema dobi djeteta prema kojima se procjenjuje o pristnosti anemije (prilagođeno iz Smjernica Hrvatskog društva za hematologiju)

Dob (godine)	Srednja vrijednost hemoglobina (g/l)	Donja granica hemoglobina (g/l)
Novorođenče	165	135
0,5-2	120	105
2-6	125	115
6-12	135	115
12-18 (djevojčice)	140	120
12-18 (dječaci)	145	130

Od ostalih testova potrebno je napraviti i serološke testove na celijakiju (ukupni IgA i protutijelo na tkivnu transglutaminazu, IgA anti tTG te anti DPG osobito kod djece mađe od dvije godine)(1). U praksi se dijagnoza sideropenične anemije ne postavlja samo na temelju izoliranog nalaza snižene koncentracije serumskog željeza, nego na temelju anamneze prehrane i parametara krvne slike (16). Minimalni test probira pri sideropeničnoj anemiji kod djece jesu hemoglobin te eritrocitni parametri, a feritin je dijagnostički test izbora u djece. Test peroralnim željezom prvi je dijagnostičko-terapijski test za mikrocitnu anemiju u djece. Porast hemoglobina > 10 g/L nakon 4 tjedna potvrđuje

sideropeničnu anemiju. Dodatna je evaluacija (Rtc, razmaz periferne krvi, Fe, UIBC, TIBC, stolica na okultno krvarenje) potrebna prije uvođenja supstitucijske terapije ako je dijete dobi > 24 mjeseca ili u teškoj anemiji (Hb < 70 g/L). Kod djece starosti od 6 mjeseci do 2 godine s blagom mikrocitnom anemijom provodi se tzv. terapijski test željezom na način da se djeci daje elementarno željezo u dozi 3 do 6 mg/kg/dan u jednoj ili dvije dnevne doze kroz 4 tjedna. Porast koncentracije hemoglobina veći od 1 g/dl nakon 4 tjedna služi za potvrdu dijagnoze sideropenične anemije i ovakva terapija se dalje nastavlja još nekoliko tjedana ili mjeseci do normalizacije krvne slike (16). Kod djece starije od 2 godine prije ovakvog testa preporuča se napraviti kompletnu krvnu sliku sa RDW, MCV i retikulocitima, razmaz periferne krvi i pregled stolice na okultno krvarenje. Ukoliko su rezultati u skladu za vrijednostima za sideropeničnu anemiju i ako nema intestinalnog gubitka krvi ili trovanja olovom, uvodi se terapija željezom.

1.6. Čimbenici rizika koji utječu na razvoj sideropenične anemije

Čimbenici rizika za razvoj sideropenične anemije u djece mogu biti niska porođajna težina, prijevremeno rođenje, blizanačka trudnoća, prehrana koja uključuje veliku količinu kravljeg mlijeka, prehrana siromašna namirnicama bogatim željezom, pretilost, loš socioekonomski status obitelji (9). Smatra se da je najčešći uzrok anemije nedovoljan unos željeza putem hrane. Neki od razloga zbog kojih zdravo, terminski rođeno, dojeno dijete koje „sve jede“ može razviti anemiju su:

- stupanj anemije majke zbog čega se dijete rađa bez dovoljno vlastitih zaliha za prvih 6 mjeseci koje ne može nadoknaditi; ako je majka u vrijeme začeća imala smanjenu zalihu željeza u organizmu ili ako je imala više trudnoća u kratkom razdoblju pa nije uspjela nadoknaditi zalihe željeza
- izbor namirnica i kombinacija namirnica kojima se dijete hrani nakon 6. mjeseca; npr. špinat sadrži visoku količinu željeza, ali nisku iskoristivost jer sadrži druge tvari poput fitata koje smanjuju apsorpciju željeza (17).

Faktori koji dovode do razvoja manjka željeza kod djece između 4 i 23 mjeseca starosti su nedovoljno razvijene zalihe željeza tijekom intrauterinog razvoja, povećane potrebe za željezom tijekom faze brzog rasta i razvoja te eritropoeze, neadekvatan unos željeza prehranom osobito nakon 4. mjeseca života te gubitak krvi zbog infekcija uzrokovanih parazitima (18).

Kako bi se sideropenična anemija na vrijeme prepoznala ili prevenirala, radi se rutinski probir u sve djece između 6 i 24 mjeseci starosti. Procjena rizičnih faktora se preporučuje u 4., 15., 18., 24. te 30. mjesecu života. Nakon toga nakon navršene 3. godine života te kasnije jednom godišnje. Od iznimne je važnosti savjetovanje roditelja o pravilnoj i raznolikoj prehrani djeteta prema njegovoj dobi (23).

Najosjetljivije skupine su prijevremeno rođena djeca i djeca sa niskom porođajnom masom, djeca hranjena mlijekom koje nije obogaćeno željezom ili kravljim mlijekom prije navršenih 12 mjeseci života, djeca koja nakon 6. mjeseca života dobivaju manje od 2 obroka koja sadrže željezo te djeca koja na dan popiju više od 600 ml kravljeg mlijeka. Postoje dokazi da je sideropenična anemija povezana sa usporenim fizičkim i neurološkim rastom djece sa posljedičnim utjecajem na kognitivne funkcije (19). Studije su pokazale da nema razlike u apsorpciji željeza kod djece koja su imale nisku ili višu razinu hemoglobina u dobi od 6 mjeseci. Također, pokazale su manjak homeostatske regulacije željeza kod djece te dobi zbog nedovoljne razvijenosti željezo transportera DMT1 i feroportina (kod odraslih osoba je apsorpcija regulirana hepcidinom; ako ima dovoljno željeza, blokirana je pretjerana apsorpcija). Smatra se da se homeostatska regulacija razvija nakon navršenog 9. mjeseca života djeteta (12).

1.7. Sideropenična anemija u trudnoći

U trudnoći su potrebe za željezom 3 puta veće nego što su potrebe žene koja nije trudna. 30% žena u razvijenim zemljama i oko 50% žena u nerazvijenim zemljama ima manjak željeza na početku trudnoće. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje trudnicama unos 60 mg željeza dnevno. Važno je u trudnoći izbjeći manjak željeza kod majke jer djeca anemičnih majki imaju veću šansu da i sama budu anemična u prva tri mjeseca života, a također imaju i veći rizik od razvoja poremećaja u psihomotoričkom razvoju. Teži stupanj anemije kod trudnica može rezultirati prijevremenim porođajem, većim mortalitetom majke i djeteta te češćim infektivnim komplikacijama. Prehrana majke u trudnoći prvi je korak u prevenciji razvoja sideropenije kod novorođenčeta. Važno je da trudnica jede raznoliku hranu osobito onu bogatu željezom. Vrijednosti hemoglobina $<110 \text{ g/l}$ u prvom i trećem trimestru trudnoće te $<105 \text{ g/l}$ u drugom trimestru trudnoće ukazuju na potrebu za uvođenjem preparata željeza u terapiju trudnice. Povećan rizik za razvoj anemije u trudnoći imaju adolescentice, žene koje su bile anemične u prethodnoj trudnoći, žene koje su ponovno trudne 3 do 6 mjeseci nakon poroda te žene sa višeploidnom trudnoćom (18).

1.8. Prevencija sideropenične anemije

Na svjetskoj razini postoji niz mjera za prevenciju nedostatka željeza kod djece. Sedamdesetih godina 20. stoljeća uvedeno je određivanje koncentracije hemoglobina u djece starosti između 9 i 12 mjeseci kao standard za rano otkrivanje sideropenične anemije. Također se tokom godina stavlja naglasak na važnost dojenja i obogaćivanje adaptiranih mliječnih formula sa željezom kao mjeru prevencije razvoja sideropenične anemije. To se smatra primarnom prevencijom dok se sekundarnom prevencijom smatra selektivni probir kod djece za koje postoji visoki rizik razvoja sideropenične anemije (7). U Hrvatskoj nema jasnih smjernica za prevenciju sideropenične anemije već se koriste američke smjernice objavljene krajem devedesetih godina. Prevencija se ne provodi sustavno već ovisi o zainteresiranosti liječnika, opsegu posla i dostupnosti laboratorijske dijagnostike. Prema spomenutim smjernicama preporučuje se određivanje vrijednosti hemoglobina u rizičnim skupinama djece u dobi od 9 do 12 mjeseci, tj. u dobi od 6 mjeseci ako se radi o prijevremeno rođenoj djeci i djeci rođenoj s manjom porođajnom težinom, a potom nakon 3 mjeseca ako nisu dobivali nadomjestak željeza ili obogaćenu formulu. Također se preporučuje određivanje hemoglobina u rizične djece u 12. mjesecu života ako ranije nisu testirana. Svoj spomenutoj djeci kojoj se testiranjem utvrdi smanjena vrijednost hemoglobina uvodi se terapija željezom (20). Američke smjernice objavljene 2010. godine preporučuju profilaksu željezom u dozi 1 mg/kg na dan zdravoj terminski rođenoj djeci isključivo ili djelomično dojenoj počevši od 4. mjeseca života do uvođenje dohrane koja sadrži željezo. Za dojenu nedonoščad preporučuje se uvesti profilaksu željezom u dozi 2 mg/kg dnevno. Također, za djecu koja su hranjena isključivo željezom obogaćenim mliječnim formulama ne preporučuje se profilaksa željezom već prikladna dohrana u dobi od 4 do 6 mjeseci uz izbjegavanje kravljeg mlijeka do 12. mjeseca života (20). Prema radu objavljenom 2015. godine u časopisu *Pediatrics Croatica* Kranjčec i sur. navodi se da se novije američke smjernice u Hrvatskoj slabo koriste, a kao jedan od razloga navode i stav roditelja koji uzorkovanje krvi u zdravog djeteta smatraju nepotrebnim, a profilaktičku primjenu željeza kao nepotrebno opterećenje (7). Zanimljiv je litetarurni podatak da rano podvezivanje pupkovine pri porodu smanjuje transfer željeza u fetalnu krv dok odgođeno podvezivanje pupkovine (120 – 180 sekundi nakon rođenja) znatno snižava rizik od razvoja sideropenične anemije, tj. na taj se način povećava volumen eritrocita u fetalnoj krvi i posljedično se povećavaju fetalne rezerve željeza (21).

1.8.1. Važnost prehrane djeteta i edukacije roditelja o prehrani djeteta

U prehranu djeteta potrebno je uključiti namirnice koje su bogate hemskim izvorima željeza budući da je iz njih apsorpcija željeza najveća. Također je važno osigurati dovoljan unos proteina i drugih nutrijenata koji pomažu apsorpciju željeza. Dobar izvor nehemskog željeza su namirnice biljnog porijekla, ali je uz njih potrebno unositi i vitamin C zbog bolje apsorpcije. U blažim slučajevima, korekcija prehrane i dodavanje 50 mg vitamina C na dan u prehranu djeteta može kroz mjesec do dva dovesti do korekcije anemije. Dnevno se prehranom unese u organizam 10-20 mg željeza, od čega se apsorbira 1-2 mg (2).

Tablica 3. Sadržaj željeza u pojedinim namirnicama (prilagođeno iz Labar i sur. *Hematologija*)

Namirnica	Količina željeza u 100 g svježe hrane (mg)
Teletina	2,9
Govedina	3,8
Teleća jetra	5,4
Svinjska jetra	19,0
Mlijeko	0,2
Jaja	5,0
Kvasac	18,0
Krumpir	1,2
Mahune	1,6
Salata	0,5
Rajčica	0,6
Špinat	3,8
Pšenično brašno	1,5
Kukuruzno brašno	1,1
Zobene pahuljice	3,7
Riža	0,7

U slučaju da se korekcijom prehrane ne može dovesti do poboljšanja anemije ili su laboratorijski parametri takvi da samo korekcija prehrane nije dovoljna, pristupa se liječenju sideropenične anemije uvođenjem preparata željeza. Nema dokaza da kupinovo vino i slični proizvodi, koji se prvenstveno odlikuju tamnocrvenom bojom, a službeno su deklarirani kao «dodaci hrani», pomažu u liječenju sideropenične anemije (6). Poznato je da vitamin C potiče apsorpciju željeza iz hrane, a istovremeno uzimanje vitamina E može smanjiti potrebu za željezom kod djece. Zdravo terminsko novorođenče ima zalihe željeza za oko 6 mjeseci (75 mg/kg). Anemija i neregularan dijabetes kod majke u trudnoći, niska porođajna težina, prematuritet, primjena eritropetina zbog anemije prematuriteta, rano podvezivanje pupkovine, blizanačka trudnoća i dr. neka su od stanja koja povećavaju rizik za deficit željeza u prvoj polovici prve godini djetetova života. Važnu ulogu u nastanku deficita željeza kod dojenčadi ima prehrana. Čimbenici rizika za nastanak sideropenične anemije su: prehrana kravljim mlijekom, alergija

na proteine kravljeg mlijeka s okultnim intestinalnim gubitkom krvi, mliječne formule koje nisu obogaćene željezom i nemliječna hrana siromašna željezom nakon 6. mjeseca života. Do 6. mjeseca života dijete dojenjem uglavnom dobiva dovoljne količine željeza, no nakon 6. mjeseca potrebno je započeti s redovnim unošenjem željeza kroz nutritivno bogatu dohranu.

Prehrana treba sadržavati željezo u bioraspoloživom obliku u najmanje 2 dnevna obroka (odjednom se mogu apsorbirati male količine željeza). Najbolji izvori željeza u hrani su meso, jetra i riba, a dobri izvori su cjelovite žitarice, grahorice, lisnato povrće, jaje, orašasti podovi i sušeno voće.

Veganska prehrana sadrži fitate i fosfate koji smanjuju apsorpciju željeza kao i tanati, oksalati i kalcij. Za eritropoezu su važni folna kiselina, vitamin B12, bakar i cink, a njihov manjak također može uzrokovati slabu iskoristivost željeza.

Potrebno je voditi računa o izboru hrane koja se daje djetetu. Zeleno lisnato povrće ima puno željeza, ali količina povrća koja bi zadovoljila djetetove dnevne potrebe za željezom premašuje količinu povrća koju malo dijete može pojesti. Za razliku od povrća, mala količina mesa ili ribe mogu zadovoljiti djetetove dnevne potrebe za željezom. Preporučljivo je kombinirati namirnice koje pospješuju apsorpciju željeza, npr. piti voćni sok uz mesno-povrtni obrok. Također, preporučljivo je izbjegavati kombinacije mesa ili povrća sa žitaricama ili mlijekom jer oni smanjuju apsorpciju željeza.

Kravlje mlijeko nije preporučljivo koristiti do navršene 1. godine djetetova života. Dokazano je da djeca koja piju kravlje mlijeko prije 12. mjeseca života imaju oskudno, ali trajno krvarenje iz probavnog trakta koje dovodi do gubitka željeza (9). Najbolji izbor mlijeka za dijete jest majčino mlijeko ili adaptirana mliječna formula koja nakon 6. mjeseca života mora biti obogaćena željezom.

Također, kozje mlijeko nije dobar izbor jer prehrana bazirana isključivo na kozjem mlijeku može dovesti do nedostatka folne kiseline što također može dovesti do razvoja anemije.

Terminska dojenčad koja je hranjena majčinim mlijekom treba započeti sa nadoknadom željeza u dobi od 4 mjeseca u dozi 1 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine dnevno, uglavnom kroz uvođenje žitarica obogaćenih željezom u prehranu (22).

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu ne preporučuje davanje željeza zdravoj dojenčadi normalne porođajne težine. Dojenčad koja je hranjena adaptiranim formulama treba do 6 mjeseci biti hranjena formulama koje su obogaćene željezom (4-8 mg/l).

Dojenčad porođajne težine 2000-2500 grama treba primati nadoknadu željezom u dozi 1-2 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine na dan započevši u periodu od 2. do 6. tjedna života pa do 6. mjeseca života bez obzira radi li se o djetetu rođenom u terminu ili ranije. Dojenčad niske porođajne težine (manje od 2000 grama) treba primati nadoknadu željeza u dozi 2 do 3 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine na dan počevši u periodu od 2. do 6. tjedna života pa do 6. mjeseca. Maksimalna dnevna doza elementarnog željeza iznosi 15 mg (22).

Ako je dijete primalno multiple transfuzije krvi ili ako su vrijednosti feritina visoke potrebno je odgoditi primjenu željeza. Nakon 6. mjeseca života sva djeca trebaju dobivati dohranu koja sadrži željezo, uključujući meso. Ne preporučuje se kravlje mlijeko prije navršenih 12 mjeseci života, a nakon 12 mjeseci ne bi trebao dnevni unos kravljeg mlijeka biti veći od 500 ml (23). Smatra se da je postupno uvođenje željeza u prehranu djeteta između 3. i 5. mjeseca života optimalno jer se na taj način maksimalizira omjer rizika i koristi (previše željeza u toj dobi može usporiti rast, a manjak dovesti do anemije i oštećenja mozga). U budućnosti bi mjerenje hepcidina kod djece mogao biti važan pokazatelj stanja željeza u organizmu jer se smatra da dojenčad sa niskom razinom hepcidina vjerojatno treba željezo, dok ona dojenčad sa visokom razinom neće imati koristi od dodatka željeza i može biti u opasnosti od njegovih štetnih učinaka (22). Treba isključiti celijakiju, osobito u bolesnika koji ne odgovore dobro na supstitucijsku terapiju željezom.

Već je nekoliko puta spomenuto kako je majčino mlijeko najbolji način prehrane dojenčeta i kako majčino mlijeko ne sadrži preveliki udio željeza, ali kako je apsorpcija tog željeza puno veća nego li je apsorpcija iz kravljeg mlijeka ili adaptiranih dojenačkih formula. Za visok stupanj apsorpcije željeza iz majčinog mlijeka zaslužan je, između ostalog i laktoferin (pozitivan utjecaj ima i manji udio kalcija te veći udio vitamina C i laktoze u mlijeku). Laktoferin je glikoprotein koji veže željezo. Radi se o jednonlačanom polipeptidu globularne građe tako da jedna molekula laktoferina može vezati dva atoma željeza. Najveće količine laktoferina u majčinom mlijeku nalaze se tijekom prvog mjeseca nakon rođenja djeteta, nakon čega se količina smanjuje, ali i dalje ostaje adekvatna za zadovoljavanje djetetovih potreba za željezom tijekom prvih šest mjeseci života (24). Osim utjecaja na povećanje apsorpcije željeza, laktoferin pokazuje i bakteriostatski učinak budući da onemogućuje ugradnju željeza u bakterije kojima je ono potrebno za rast. Osim u majčinom mlijeku, suzama i slini, laktoferin se nalazi i u neutrofilima i ima značajnu ulogu u upalnim procesima; pojačano se sintetizira tijekom upale i direktno je uključen u proces fagocitoze razarajući staničnu membranu bakterija i povećavajući količinu citokina u stanici. Iz tog se razloga izolirani humani ili goveđi laktoferin koristi u prevenciji neonatalne sepse, crijevnih bolesti, ali i liječenju anemije kod djece (25).

Pokazalo se da je oralno uzimanje izoliranog goveđeg laktoferina sigurna i učinkovita zamjena za željezov (II) sulfat kod trudnica koje imaju manjak željeza (26).

Trenutno je na hrvatskom tržištu dostupan kapsulirani goveđi oblik laktoferina u dozi od 200 mg za dojenčad te 400 mg za djecu iznad prve godine.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Hipoteza: Anemija zbog nedostatka željeza predstavlja velik javozdravstveni problem u djece predškolske dobi zbog brojnih rizičnih faktora među kojima su i nedostatna edukacija roditelja o važnosti unosa željeza prehranom i suplementacija željezom koja je ograničena nuspojavama preparata željeza te prekratkim trajanjem terapije.

Cilj rada je dati sustavni pregled aktualnih smjernica, preporuka i postupaka koji se koriste u svrhu prevencije i liječenja sideopenične anemije u pedijatrijskoj populaciji. Također ima za cilj dati pregled peroralnih preparata željeza registriranih kao lijekovi i kao dodaci prehrani zastupljeni na hrvatskom tržištu kao i početnih dojenačkih formula.

Očekuje se da će sve navedeno doprinijeti boljem radu ljekarnika u savjetovanju roditelja o propisanoj terapiji željezom kao i sveukupnom podizanju svijesti o važnosti unosa željeza prehranom ili dodacima prehrani.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog teorijskog rada korišteni su preglednici znanstvene literature kao što su internetske baze podataka *PubMed* i *ScienceDirect* uz pomoć ključnih riječi: iron, sideropenic anemia, infant, iron deficiency, iron requirement.

Također, korišten je udžbenik iz područja hematogije, smjernice stručnih društava za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza kao i važeći zakoni i pravilnici iz područja istraživanja.

Za teorijsku analizu dostupnih lijekova na tržištu Republike Hrvatske korišteni su aktualni podaci dostupni u internetskoj Bazi lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Za teorijsku analizu dodataka prehrani i početnih dojenačkih mliječnih formula dostupnih na hrvatskom tržištu u periodu od lipnja do rujna 2021. godine, pretraživan je mrežni registar dodataka prehrani i hrane za posebne prehrambene potrebe kao i mrežne stranice nositelja odobrenja za proizvode koji su u ovom radu analizirani.

4. REZULTATI

4.1. Liječenje sideropenične anemije

U liječenju sideropenične anemije najznačajnije je pronaći i liječiti uzročnika zbog kojeg je to stanje nastalo, a ujedno je potrebno nadomjestiti željezo koje u organizmu nedostaje. Cilj liječenja anemije uzrokovane nedostatkom željeza jest normalizacija krvne slike, serumskog željeza, transferina, ali najvažnije je popuniti rezerve željeza. Prvi korak u liječenju sideropenične anemije u djeteta je edukacija roditelja o važnosti prehrane i korekcija prehrane djeteta. Preparati željeza mogu se podijeliti na preparate koji sadrže ionsko željezo i na preparate koji sadrže organske komplekse željeza. Kationi željeza apsorbiraju se u gornjim dijelovima probavnog sustava, osobito fero oblik. Apsorpcija fero oblika je jednaka neovisno da li je željezo u obliku sulfata, fumarata, glukonata ili neke druge soli (27). Apsorpcija željeza u organizmu također ovisi i o težini sideropenije; osobe sa većim nedostatkom željeza mogu apsorbirati veću količinu željeza, obično 10-20 % željeza iz primjenjenog pripravka. Velike doze željeza ne mogu dovesti do bržeg izliječenja, a mogu izazvati gastrointestinalne nuspojave. Za razliku od ionskog željeza, organski kompleksi željeza imaju bolju apsorpciju i manje nuspojave. Apsorbiraju se posebnim transportnim mehanizmima koji ne ovise o prijenosniku ionskog željeza. Iz tog je razloga moguće uzimati manje doze elementarnog željeza nego je to slučaj sa pripravcima sa ionskim željezom. Za razliku od ionskih pripravaka, ovi pripravci imaju uglavnom višu cijenu. Prema radu objavljenom 2015. godine u časopisu *Pediatrics Croatica* Kranjčec i sur., najmanje nuspojava imalo je željezo (II) sulfat. Također, prema ovom radu, djeca koja su primala željezo u profilaktičkim ili terapijskim dozama imala su statistički značajno manje febrilnih infekcija (7).

Liječenje sideropenične anemije se provodi peroralnim preparatima željeza koji su po svome sastavu organske ili anorganske soli željeza, a liječenje mora trajati nekoliko mjeseci da bi se popunile rezerve željeza. Neki preparati zahtijevaju istovremenu primjenu C vitamina koji pospješuje apsorpciju, dok se drugi daju samostalno (ovisno o valentnosti željeza). U peroralnim pripravcima željezo može biti u dvovalentnom (fero) ili trovalentnom (feri) obliku. Neki trovalentni oblici dolaze zajedno sa kelatorom koji im omogućuju bolju topljivost u tankom crijevu. Pripravci koji sadrže trovalentno željezo dolaze u obliku u kojem je željezo vazano za kelator koji omogućuje topljivost u tankom crijevu. Oblik željeza koji se najčešće primjenjuje je željezo u obliku fero-sulfata jer su ti pripravci relativno jeftini. Preporučljivo ih je uzimati na prazan želudac jer se tako postiže najveća apsorpcija. U slučaju teške podnošljivosti mogu se primijeniti u više manjih doza. Fero-sukcinat, fero-glukonat, fero-laktat i fero-fumarat su jednako dobri, ali su skuplji. Pripravci koji sporo otpuštaju željeza nisu prikladni jer većinu željeza otpuštaju u donjim dijelovima crijeva gdje se ono ne može apsorbirati.

Za dojenčad je pri liječenju preporučena ukupna dnevna doza željeza 5 mg/kg tjelesne težine, podijeljena u 2 ili 3 dnevne doze. Za predškolsku djecu ukupna dnevna doza iznosi 30-40 mg, a kod starije djece te odraslih osoba iznosi 100-200 mg elementarnog željeza dnevno. Preporuka je da se terapija započne sa manjim dozama te da se doza povećava postupno tijekom nekoliko dana kako bi se spriječile gastrointestinalne nuspojave. Pokazalo se da je klinička djelotvornost jednaka ako se terapija primjenjuje svaki dan ili se ista doza primjenjuje svaki drugi dan. Treba istaknuti da se povećanjem doze ne može povećati djelotvornosti terapije već da je potrebno terapiju provoditi dovoljno dugo vremena (9).

Za liječenje sideropenične anemije, preporučena doza elementarnog željeza za odrasle osobe iznosi 100-200 mg dnevno, a kod djece 3-6 mg elementarnog željeza po kilogramju tjelesne težine dnevno. Liječenje se smatra uspješnim ako koncentracija hemoglobina raste 1-2 g/l dnevno, tj. 20 g/l tijekom 3-4 tjedna. Prosječno liječenje traje 3-6 mjeseci.

4.1.1. Profilaktička primjena željeza

Kod djece se profilaksa peroralnim željezom preporučuje kod rizičnih skupina, a to su prerano rođena djeca, djeca rođena iz višeplođnih trudnoća, djeca koja razvijaju anemiju uslijed infekcija. Profilaktička terapija željezom daje se u dozi 2 mg/kg tjelesne težine tijekom cijele prve godine života (9). Studija Berglund i suradnika provedena u Švedskoj na skupini od 285 ispitanika koju su činila djeca sa nižom porođajnom težinom (2000-2500 g) pokazala je da za razliku od skupine koja je dobivala placebo, skupina koja je primala željezo u dozi 2 mg/kg/dan od 6. tjedna do 6. mjeseca života, imala je značajno smanjen rizik razvoja sideropenične anemije sa navršениh 6 mjeseci života kao i rizik za kasnije bihevioralne poteškoće (10).

4.1.2. Peroralni pripravci željeza

U peroralnim formulacijama 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 željezo se nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku. Bioraspoloživost dvovalentnih oblika željeza (sulfata, glukonata, fumarata) iznosi 10-15%, dok je bioraspoloživost trovalentnih soli ili trovalentnih kompleksa željeza sa aminokiselinama ili polisaharidima još i nešto manja. Zbog bolje iskoristivosti formulacije preparati željeza često sadrže vitamine kao što su askorbinska kiselina, cijanokobalamin, folna kiselina i drugi (28).

U ovom radu bit će spomenuti samo pripravci koji se nalaze u oblicima koji su prilagođeni djeci.

Prema radu Rosili i suradnika u kojem su pretraživani radovi na temu učinkovitosti željezo sulfata i kompleksa željeza s polimaltozom u prevenciji i liječenju sideropenične anemije proizlazi da postoje dokazi umjerene do visoke značajnosti da je željezo sulfat superiorniji od kompleksa željeza sa polimaltozom, a također nema značajnijih razlika u gastrointestinalnim nuspojavama (29). Željezo u kompleksu sa polimaltozom sastoji se od željezo (III) hidroksilnih jezgara koje su površinski okružene sa nekoliko nekovalentno vezanih molekula polimaltoze u stabilan kompleks koji je dobro topljiv u vodi i širokom rasponu pH. No, zbog svoje veličine kroz sluznicu prolazi 40 puta sporije od željezovog sulfata. Također, za razliku od željezovog sulfata koji se bolje apsorbira bez hrane, kompleks željeza sa polimaltozom bolje se apsorbira ako se uzima sa hranom (29). Na tržištu je dostupno mnoštvo oralnih preparata željeza koji se razlikuju po farmaceutskom obliku (tableta, kapsula, šumeća tableta, direkt oblik, oralna otopina), dozi elementarnog željeza koji sadrže, ali i obliku željeza (dvovalentno, trovalentno). Prevladavaju soli dvovalentnog željeza – željezov sulfat, željezov glukonat, željezov fumarat u odnosu na pripravke trovalentnog željeza – željezo polimaltoza kompleks. Preparati željezovog sulfata, koji je najviše zastupljen, su relativno dobre bioraspoloživosti (između 10 i 15%) dok je bioraspoloživost trovalentnog kompleksa željeza 3-4 puta manja. Razlog tome leži u slaboj topljivosti feri oblika u alkalnom mediju te činjenici da feri oblik treba biti reduciran u fero oblik da bi se mogao apsorbirati. Zbog svoje relativno dobre podnošljivosti, efikasnosti u liječenju, ali i niskoj cijeni najčešće se koristi željezov sulfat. Za sve dvovalentne oblike željeza zajedničko je da imaju manje nuspojava ako su formulirani u obliku pripravka s postepenim otpuštanjem (30).

Kroz nekoliko studija pokušalo se utvrditi superiornost željezovog (II) sulfata u odnosu na druge pripravke budući da je to oblik željeza koji se najviše koristi u peroralnoj suplementaciji.

Također, uspoređivani su i preparati u odnosu na pojavu gastrointestinalnih nuspojava koje se javljaju prilikom njihovog koroštenja. Tako je cilj rada Russo i suradnika bio pratiti učinak oralne terapije željezom kod djece starosti između 3 i 12 godina sa dokazanom sideropeničnom anemijom uz praćenje potencijalnih nuspojava. Pratili su se vrijednosti porasta hemoglobina tijekom oralne terapije željezom, a uključena su bila djeca iz 15 talijanskih bolničkih centara. Od 107 analiziranih pacijenta, 18 pacijenta je primalo željezo u obliku željezovog (II) glukonata i sulfata u dozi 2 mg/kg TT, 7 pacijenata je primalo željezov (II) glukonat i sulfat u dozi 4 mg/kg TT, 7 pacijenta je primalo soli trovalentnog željeza (feri-oblik) u dozi 2 mg/kg TT. 62 pacijenta su primala 0,45 mg/kg TT -bisglicinatnog željeza, a 13 pacijenata je primalo liposomalni oblik željeza u dozi 0,7-1,4 mg/kg TT.

Porast hemoglobina primjećen je nakon 2 tjedna primjene preparata, na veći medijan porasta zabilježen je u skupinama koje su dobivale fero oblik željeza (2 i 4 mg/kg TT). Gastrointestinalne nuspojave bile su izraženije u skupinama koje su dobivale željezo u obliku sulfata i glukonata, nešto

manje kod skupina koje su dobivale bisglicinatno željezo, a niti jedan slučaj gastrointestinalnih nuspojava nije zabilježen kod skupine koja je uzimala liposomalni oblik željeza (31).

Iz rada se može zaključiti kako su svi preparati željeza učinkoviti u porastu hemoglobina nakon 2 tjedna terapije, no kako su nešto učinkovitiji dvovalentni oblici željeza. Kad su u pitanju gastrointestinalne nuspojave povezane s upotrebom ovih preparata, nešto manje nuspojava među dvovalentnim oblicima željeza izaziva bisglicinatna forma. Željezo u liposomalnom obliku se dobro podnosi i ne izaziva gastrointestinalne nuspojave.

Slični rezultati prikazani su i u radu Powers i suradnika koji polazi od hipoteze da je željezov (II) sulfat najpropisivaniji preparat željeza bez obzira na to što se željezo u polisaharidnom kompleksu bolje podnosi. Cilj ovog rada bio je usporediti učinkovitost željezovog sulfata i željeza u polisaharidnom kompleksu na porast vrijednosti hemoglobina kod djece sa potvrđenom sideropeničnom anemijom. U dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju provedenom u SAD-u između srpnja 2013. i studenog 2015. godine sudjelovalo je 80 pacijenta sa potvrđenom sideropeničnom anemijom starosti između 9 i 48 mjeseci. Ispitanici su primali 3 mg/kg elementarnog željeza u obliku željezovog (II) sulfata ili željeza u polisaharidnom kompleksu jednom dnevno kroz 12 tjedana. Prema ovom ispitivanju veći porast hemoglobina nakon 12 tjedana terapije zabilježen je kod pacijenta koji su dobivali željezo u obliku željezovog (II) sulfata (32).

4.1.3. Nuspojave peroralnih oblika željeza

Više od 50% pacijenta koji moraju koristiti soli željeza zbog manjka željeza u organizmu imaju izražene gastrointestinalne smetnje zbog kojih često odustaju od terapije. Peroralni dodaci željeza dolaze u obliku fero ili feri soli i obično su prva linija u terapiji manjka željeza. Tome je tako jer su lako dostupni, jednostavni su za primjenu i imaju relativno nisku cijenu. Obično se propisuju pripravci koji sadrže visoku količinu elementarnog željeza (100 – 200 mg za odrasle osobe), a doziraju se 1-3 puta dnevno. No, bioraspoloživost takvih pripravaka je relativno mala; 10-15% fero soli (sulfat, glukonat, fumarat) organizam apsorbira, a ostatak se izlučuje stolicom. Za feri oblike bioraspoloživost je još manja (polisaharidni ili amino kompleksi sa feri željezom). Pojedinačna manja doza elementarnog željeza (40-60 mg/dan) je bolje podnošljiva, tj. manje su izražene gastrointestinalne nuspojave te je manja sekrecija hepcidina. Ovi podaci se odnose na pripravke namjenjene odraslim osobama, a jednako su primjenjivi i za preparate koji su namijenjeni za djecu.

Najčešće nuspojave vezane uz primjenu preparata željeza su mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, tamna stolica i metalni okus u ustima. Obojanost zuba te metalni okus u ustima najčešća je nuspojava željeza u obliku sirupa. Ukoliko se željezo teško podnosi može se uzimati 2 sata nakon obroka, tj. uz mesni obrok. Također, smanjenjem doze ili uzimanjem 2-3 puta tjedno, može se smanjiti

nuspojave. Uz već spomenute gastrointestinalne nuspojave koje se javljaju pri korištenju uobičajenih peroralnih pripravaka željeza u prevenciji i liječenju sideropenične anemije, potrebno je spomenuti kako primjena preparata dvovalentnog željeza može negativno utjecati na apsorpciju drugih dvovalentih elemenata poput cinka i bakra. Iako postoje specifični transporteri za svaki od elemenata, mala promjena u zasićenosti jednog od transportera može utjecati na druge transportere, no ovaj mehanizam nije još u potpunosti razjašnjen (33). Također, veći unos željeza može narušiti stanje crijevne mikroflore jer neke potencijalno patogene bakterije mogu iskoristiti to željezo za svoj pretjerani rast.

4.1.4. Noviji oblici peroralnog željeza

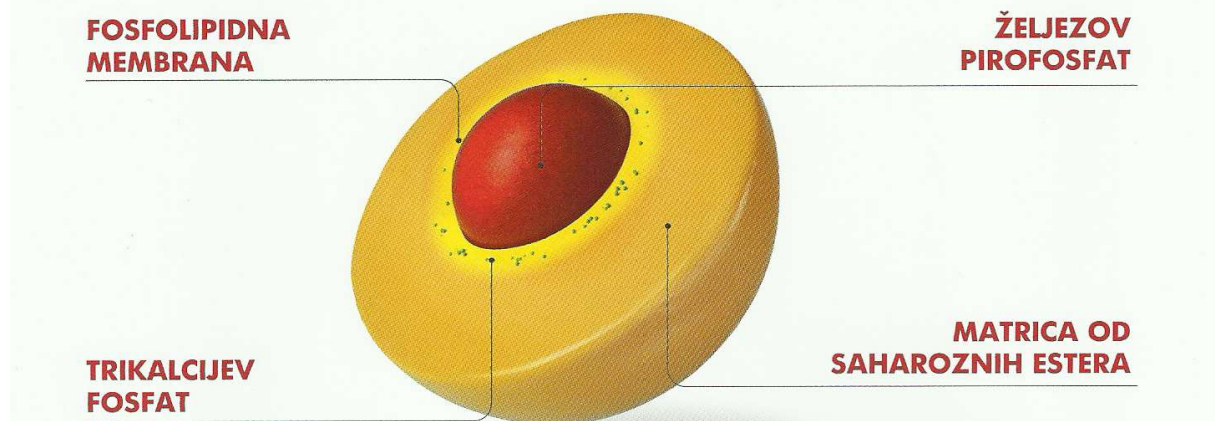
Posljednjih godina na tržište dolaze pripravci željeza koji se dobivaju novim tehnologijama proizvodnje. Budući da standardne preparate željeza prate česte gastrointestinalne nuspojave koje kod nekih pacijenta dovode do prestanka uzimanja preparata željeza i neuspjeha propisane terapije, nova generacija peroralnih pripravaka željeza razvijena je s ciljem bolje podnošljivosti i smanjenjem nuspojava. Radi se o pripravcima u kojima je mikronizirani oblik željeza uklopljen u liposome, tj. veličina čestica željeza je smanjena radi povećanja topljivosti i bolje apsorpcije.

Sukrosomialno[®] željezo razvijeno je u Italiji (Alesco srl) i predstavlja inovativni oralni nosač, tj. spremnik željeza. U tom „spremniku“ nalazi se željezov (III) pirofosfat koji je zaštićen bilateralnom fosfolipidnom membranom dobivenom iz suncokretovog lecitina kao i sukresternim matriksom. Sukrester je površinski aktivna tvar (surfaktant) koji je dobiven esterifikacijom masne kiseline i saharoze. Dodatna stabilnost oblika „sukrosoma“ dobivena je dodatkom drugih tvari kao što je kalcij (III) fosfat. Taj izgled „sukrosoma“ omogućava mu da bude želučano otporan i da može prenijeti željezo kroz želudac do crijevne mukoze. Zbog toga je sukrosomialno[®] željezo dobro podnošljivo i visoko iskoristivo u usporedbi sa konvencionalnim oralnim solima željeza (34). Apsorpcija sukrosomialnog[®] željeza kao vezikule odvija se u tankom crijevu paracelularnim i transcelularnim putevima. Prisutnost sukrestera omogućava sukrosomialnom[®] željezu gastrozistentnost, štiti trovalenti oblik željezovog pirofosfata od enzimatske redukcije i omogućava apsorpciju cijelog kompleksa kroz crijevni epitel uz DMT-1, a čemu uvelike posreduju M-stanice. Sve navedeno osigurava sukrosomialnom[®] željezu visoku bioraspoloživost i nisku gastrointestinalnu toksičnost. U usporedbi sa standardnim pripravcima željeza, sukrosomialno[®] željezo se apsorbira kao kompleks kroz crijevni epitel neovisnim DMT-1 putem; paracelularno i transcelularno i zaobilazi stanične transportere za željezo. Dobro se podnosi i pokazuje veliku bioraspoloživost (35). Sukrosomialno[®] željezo je jedinstve strukture kao i farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava. Ovakvi novi oblici željeza pokazuju bolju apsorpciju i bioraspoloživost od standardnih pripravaka budući da fosfolipidna ovojnica omogućava postupno otpuštanje uklopljenog

željeza. Također, puno je manje gastrointestinalnih nuspojava jer uklopljeno željezo ne dolazi u kontakt da sluznicom gastrointestinalnog trakta.

SUKRASOMIALNA (SUCROSOMIAL®) TEHNOLOGIJA

PRIPRAVAK NA BAZI ŽELJEZOVA PIROFOSFATA UNUTAR MATRICE NAČINJENE OD FOSFOLIPIDA I SAHAROZNIH ESTERA



Slika 4. Shematski prikaz strukture sukrosomialnog® željeza (prilagođeno iz rada Gómez-Ramírez S. i sur.)

4.2. Peroralni pripravci željeza dostupni na hrvatskom tržištu

U ovom radu su uspoređivani pripravci željeza dostupni na hrvatskom tržištu u periodu od lipnja do rujna 2021. godine koji su namijenjeni za primjenu kod djece od rođenja do 12. godine. Pripravci koji su namijenjeni za primjenu kod odraslih osoba nisu uspoređivani u ovom radu. Preparati su podijeljeni u dvije skupine: preparati koji su registrirani kao lijekovi i preparati koji su registrirani kao dodaci prehrani.

4.2.1. Preparati registrirani kao lijekovi

❖ Željezov (II) sulfat

Komercijalni naziv: Aktiferrin® kapi (30 ml)

Aktivnu komponentu čini željezov (II) sulfat i D,L-serin. Dodatak ove aminokiseline poboljšava apsorpciju željeza i omogućava manju potrebnu terapijsku dozu željeza.

1 ml otopine sadrži 47,2 mg željezovog (II) sulfata što odgovara 9,3 mg elementarnog (Fe^{2+}) željeza.

Ovaj oblik željeza prilagođen je djeci od rođenja pa nadalje.

Doziranje: 1,3-4 mg željeza po kilogramu tjelesne težine dnevno što iznosi za novorođenčad i djecu do 2. godine 10-15 kapi tri puta na dan, za djecu od 2. do 5. godine života iznosi 25-35 kapi tri puta na dan, a za djecu od 6. do 12. godine iznosi 50 kapi tri puta na dan.

Liječenje je potrebno provoditi kroz najmanje 8 tjedana.

Preporuka je kapi uzimati za vrijeme jela i uz dodatak vitamina C koji povećava apsorpciju. Potrebno ih je popiti s dovoljno vode, bez zadržavanja u ustima kako bi se smanjio rizik od nastajanja ulceracija u usnoj šupljini i obojenja zubi. Uzimanje ovog preparata može uzrokovati tamnu ili crnu boju stolice što se smatra potpuno bezopasnim. Čestim nuspojavama smatra se pritisak u želucu, nadutost, zatvor ili proljev.

Ovaj preparat se ne nalazi na listi lijekova HZZO-a, već je dostupan putem uvoza lijekova na temelju liječničkog recepta.

Cijena: 22,68 kn

❖ Željezov (III) hidroksid u kompleksu s polimaltozom (dekstriferon)

Komercijalni naziv: Ferrum Sandoz® 50 mg/5 ml oralna otopina (100 ml)

Aktivnu komponentu čini kompleks trovalentnog željeza sa polimaltozom (dekstriferon).

1 ml otopine sadrži 10 mg elementarnog trovalentnog željeza, tj. 31,25-35,71 mg kompleksa željezovog (III) hidroksida s polimaltozom.

Primjenjuje se za liječenje latentnog i manifestnog manjka željeza u djece s tim da se za liječenje latentnog manjka ne koristi za djecu ispod 1. godine zbog nemogućnosti postizanje odgovarajuće doze.

Doziranje: 2,5-5 ml jednom dnevno za liječenje latentnog manjka željeza kod djece od 1. do 12. godine.

Za liječenje manifestnog manjka željeza u dojenčadi do 1. godine primjenjuje se 2,5 ml jednom dnevno, a za djecu od 1. do 12. godine 5 do 10 ml jednom dnevno.

Preparat se može pomiješati sa voćnim sokom ili hranom za dojenčad, a uzima se tijekom jela ili odmah nakon jela. Uzimanje ovog preparata može uzrokovati tamniju boju stolice što se smatra klinički neznačajnim. Čestim nuspojavama smatra se promjena boje stolice, dijareja, mučnina, dispepsija, povraćanje, konstipacija, abdominalna bol, obojenje zuba.

Ovaj preparat se nalazi na dopunskoj listi lijekova HZZO-a.

Cijena: 34,91 kn

❖ Željezov (III) proteinsukcinilat

Komercijalni naziv: Legofer® 40 mg/15 ml oralna otopina (150 ml)

Aktivnu komponentu čini željezov (III) proteinsukcinilat.

1 ml otopine sadrži 2,67 mg trovalentnog željeza u obliku proteinsukcinilata, tj. 2,67 mg elementarnog željeza.

Željezo (III) proteinsukcinilat je kompleks željeza s proteinom koji sadrži 5% trovalentnog željeza vezanog na sukcinilirani kazein te je na taj način željezo zaštićeno od želučanog soka pa ne uzrokuje oštećenje sluznice želuca.

Doziranje: za pedijatrijsku populaciju primjenjuje se 1,5 ml po kilogramu tjelesne težine (4 mg elementarnog trovalentnog željeza po kilogramu tjelesne težine) podijeljeno u dvije dnevne doze.

Preparat je preporučljivo uzimati prije obroka.

Nuspojavama ovog preparat smatraju se pojava dijareje, konstipacije, mučnine i epigastrične boli.

Preparat se nalazi na dopunskoj listi lijekova HZZO-a.

Cijena: 27,78 kn

❖ Željezov (II) glicin sulfat

Komercijalni naziv: Ferro-Sanol kapi 30 mg/ml (30 ml)

Aktivnu komponentu čini kompleks željezovog (II) glicin sulfata.

1 ml otopine sadrži 30 mg elementarnog željeza, tj. 170 mg kompleksa željezovog (II) glicin sulfata.

Pripravak je namijenjen za dojenčad iznad 2 kg tjelesne težine, djecu i odrasle osobe.

Doziranje: 5 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine dnevno, može se podijeliti na 2 do 4 puta dnevno, po potrebi razrijeđeno u vodi ili voćnom soku. Može se uzimati s obrokom, neposredno prije obroka ili netom nakon obroka. Ako se uzima natašte preporučuje se uzimati samo dva puta dnevno.

Nuspojavama ovog preparata smatraju se želučano-crijevne tegobe (proljevi, zatvor, žgaravica, mučnina).

Lijek se ne nalazi na listi lijekova HZZO-a, dostupan je putem uvoza lijekova na temelju liječničkog recepta.

Cijena: 56,10 kn

Tablica 4. Skupni podaci o sadržaju željeza, aktivnoj komponenti i cijeni u pojedinom pripravku registriranom kao lijek

Komercijalni naziv pripravka	Aktivna komponenta	Sadržaj željeza (mg) u 1 ml pripravka	Sadržaj elementarnog željeza (mg) u 1 ml pripravka	Cijena pripravka (kn)
Aktiferin® kapi 30 ml	Željezov (II) sulfat	47,2 mg	9,3 mg	22,68 kn
Ferrum Sandoz® otopina 100 ml	Željezov (III) hidroksid	31,25 mg – 35-71 mg	10 mg	34,91 kn
Legofer® otopina 150 ml	Željezov (III) proteinsukcinilat	2,67 mg	2,67 mg	27,78 kn
Ferro-Sanol® kapi 30 ml	Željezov (II) glicin sulfat	170 mg	30 mg	56,10 kn

4.2.2. Preparati registrirani kao dodaci prehrani

❖ Željezov (II) bisglicinat

Komercijalni naziv: Ferohel otopina Dietpharm® 180 ml

1 ml otopine sadrži 1 mg željezovog bisglicinata.

Doziranje; za školsku djecu 10 ml jednom dnevno, preporučljivo ujutro uz voćni sok.

Cijena; 65 kn

Komercijalni nazov: Pharmoval Ferosal plus® otopina 200 ml

1 ml otopine sadrži 1,2 mg željezovog bisglicinata uz dodatak matične mliječi i vitamina C.

Doziranje; za djecu od 3. do 6. godine 5 ml jednom dnevno, za djecu od 6. do 12. godine 10 ml jednom dnevno.

Cijena; 69 kn

❖ Željezov (II) glukonat

Komercijalni naziv: Floradix® tonik 250 ml

1 ml otopine sadrži 0,75 mg željezovog glukonata uz dodatak biljnih ekstrakata i voćnih sokova.

Doziranje; za djecu od 1. do 5. godine 5 ml jednom dnevno, preporučljivo prije večernjeg obroka, za djecu od 6. do 12. godine 10 ml jednom dnevno

Cijena: 125 kn

Komercijalni naziv: Vitapharm Iron® otopina 250 ml

1 ml otopine sadrži 1,4 mg željezovog glukonata uz dodatak vitamina i voćnih sokova.

Doziranje; za djecu stariju od 6 godina 10 ml 1 dnevno koncentrirano ili razrijeđeno u vodi ili voćnom soku.

Cijena: 112 kn

❖ Željezov (II) laktat

Komercijalni naziv: Medex željezo® sirup 150 ml

1 ml otopine sadrži 0,93 mg željezovog laktatata uz dodatak meda, folne kiseline i vitamina C.

Doziranje; za djecu od 3 do 9 godina 10 ml 1 dnevno, a za djecu stariju od 10 godina 15 ml 1 dnevno

Cijena; 84 kn

❖ Željezov (II) fumarat

Komercijalni naziv; Farmakol Feropip® sirup 150 ml

1 ml otopine sadrži 1,5 mg željezovog fumarata uz dodatak meda medljikovca, aronije i vitamina C.
Doziranje; za djecu od 1. do 6. godine 2,5 ml jednom dnevno, za djecu od 6. do 12 godine 5 ml sirupa jednom dnevno. Preporučuje se uzimati sat vremena prije glavnog obroka, uz dodatak voćnog soka.
Cijena; 74 kn

❖ Željezov (III) pirofosfat

Komercijalni naziv; Plivit željezo junior® suspenzija 120 ml

1 ml suspenzije sadrži 2,8 mg mikroniziranog željezovog pirofosfata uklopljenog u fosfolipidni nosač (Lipofer®). Suspenzija sadrži mikronizirani i mikrokapsulirani izvor željeza koji je standardiziran na 8 % elementarnog željeza.

Doziranje; za djecu od 1. do 7. godine 2,5 ml jednom dnevno, a za djecu stariju od 7 godina 5 ml jednom dnevno

Cijena: 118 kn

❖ Željezov (III) saharat

Komercijalni naziv; Salvit Fervit® kapi 30 ml

1 ml suspenzije sadrži 15 mg mikrokapsuliranog željezovog saharata.

Pripravak sadrži mikroenkapsulirani oblik željezovog saharata (AB-fortis®) koji je dobiven ionotropskim geliranjem alginata s kalcijem pri čemu je željezo zarobljeno u sredini mikrokapsule.

Doziranje; za djecu ispod 3 godine 0,2 ml (3 mg) jednom dnevno, za djecu od 3 do 12 godina 0,6 ml (9 mg) jednom dnevno.

Cijena: 60 kn

Komercijalni naziv; BlueIron® sirup 330 ml

1 ml sadrži 1,7 mg mikrokapsuliranog željezovog saharata.

U pripravku je trovalentno željezo uklopljeno u polimer kalcija, sadrži ekstrakst niskogrmne nordijske borovnice koja je snažan antioksidans.

Doziranje; djeca od 3 do 6 godina 2,5 ml jednom dnevno, djeca od 7 do 10 godina 5 ml jednom dnevno, djeca starija od 11 godina 10 ml jednom dnevno.

Cijena; 174 kn

Tablica 5. Skupni podaci o sadržaju željeza, aktivnim komponentama i cijeni preparata registriranih kao dodaci prehrani

Komercijalni naziv pripravka	Aktivna komponenta	Sadržaj željeza (mg) u 1 ml pripravka	Cijena (kn)
Ferohel® otopina 180 ml	Željezov (II) bisglicinat	1 mg	65 kn
Ferosal plus® otopina 200 ml	Željezov (II) bisglicinat	1,2 mg	69 kn
Floradix® tonik 250 ml	Željezov (II) glukonat	0,75 mg	125 kn
Vitapharm Irone® otopina 250 mg	Željezov (II) glukonat	1,4 mg	112 kn
Medex željezo® sirup 150 ml	Željezov (II) laktat	0,93 mg	84 kn
Farmakol Feropip® sirup 150 ml	Željezov (II) fumarat	1,5 mg	74 kn
Plivit željezo junior® suspenzija 120 ml	Željezov (III) pirofosfat	2,8 mg	118 kn
Salvit Fervit® kapi 30 ml	Željezov (III) saharat	15 mg	60 kn
Bluelrone sirup® 330 ml	Željezov (III) saharat	1,7 mg	174 kn

4.3. Dojenačke mliječne formule

Najbolje mlijeko za dojenče svakako je majčino mlijeko. Majčino mlijeko sadrži željezo vezano za laktoferin (glikoprotein u mlijeku). Njegov je sastav u potpunosti prilagođen potrebama dojenčeta te se smatra da je majčino mlijeko dovoljno kao jedina hrana tijekom prvih 6 mjeseci djetetova života. Ako dojenje iz nekog razloga nije moguće, zamjenu za majčino mlijeko predstavljaju adaptirane mliječne formule na bazi kravljeg ili kozjeg mlijeka. Također, postoje i dojenački pripravci na bazi soje, no prema smjernicama *ESPGHAN*-a i *AAP*-a, takvi pripravci nisu namijenjeni za prehranu zdrave dojenčadi već samo one koja iz zdravstvenih razloga ne mogu koristiti kravlje mlijeko (36).

Sastav takvih pripravaka je prilagođen kako bi najviše nalikovao sastavu majčinog mlijeka i dobi djeteta. Sastav mora odgovarati *Pravilniku* o hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu (37). Prema navedenom *Pravilniku* početna hrana za dojenčad proizvedena od bjelančevina kravljeg mlijeka ili hidrolizata bjelančevina može sadržavati minimalno 0,07 mg, a maksimalno 0,3 mg željeza na 100 kJ gotovog pripravka. Početna hrana za dojenčad proizvedena od izolata bjelačevina soje, samih ili u mješavini s bjelančevinama kravljeg mlijeka mogu sadržavati minimalno 0,12 mg, a maksimalno 0,5 mg željeza na 100 kJ gotovog obroka (37). Osnova za proizvodnju adaptirane mliječne formule je kravlje mlijeko, no sastav mu je značajno izmijenjen u odnosu na izvorno kravlje mlijeko; različitim tehnološkim procesima se smanjuje udio bjelančevina i mineralnih soli te se zamjenjuju teško probavljive zasićene masne kiseline kako se ne bi opterećivali nedovoljno ravijeni bubrezi dojenčeta. Masne se kiseline zamjenjuju biljnim uljima i nezasićenim masnim kiselinama. Također je potrebno povećati udio laktoze u kravljem mlijeku kako bi adaptirana formula bila što sličnija majčinom mlijeku. Kravlje mlijeko potrebno je obogatiti vitaminima i mineralima s naglaskom na željezo i cink. U adaptiranim mliječnim formulama koncentracija željeza obično je od 12-14 mg/l što je više nego u majčinom mlijeku. Majčino mlijeko sadrži otprilike 0,35 mg/l željeza, a računa se da dojenče dnevno unese 780 ml majčinog mlijeka, tj. 0,27 mg željeza na dan (33). Procjenjuje se da dijete starosti 6-7 mjeseci koje je dojeno apsorbira oko 50 % željeza kojeg unese u organizam, a da dijete starosti 11-13 mjeseci apsorbira oko 10 % željeza od one količine željeza koja je sadržana u mliječnoj formuli. Budući da je bioraspodivnost željeza iz adaptiranih formula znatno niža nego što je bioraspodivnost iz majčinog mlijeka, formule su ojačane višim koncentracijama željeza nego što je majčino mlijeko.

Djeca hranjena adaptiranim mlijekom do 6. mjeseca trebala bi biti hranjena formulom koja sadrži 4-8 mg/l željeza ili 0,6-1,2 mg/kg/dan. Djeca rođena sa nižom tjelesnom težinom (1500-2500 grama) pri rođenju imaju nižu količinu željeza od terminski rođene djece, a također imaju bržu stopu rasta pa time imaju i veće potrebe za željezom u prvih 6 mjeseci života. Djeca rođena sa nižom porođajnom težinom trebala bi dobivati 1-2 mg/kg/dan između 6. tjedna i 6. mjeseca života (22). Smatra se da zdrava,

terminski rođena djeca imaju dovoljne jetrene zalihe željeza i hemoglobina dostatne za prvih 6 mjeseci života. Koja je optimalna razina željeza u adaptiranim formulama dugogodišnja je tema rasprava, tako da američke smjernice preporučuju 10 do 12 mg/l, a europske od 2 do 8,5 mg/l (22).

Rezultati dviju kliničkih studija provedenih u Švedskoj su pokazali da je koncentracija željeza od 2 mg/l sadržanih u mliječnoj formuli dovoljna za održavanje adekvatne koncentracije željeza u krvi kod zdrave, terminski rođene djece mlađe od 6 mjeseci (33).

Željezo u crijevima utječe i na razvoj mikrobioma djeteta nakon rođenja; nisko željezo u crijevima pogoduje razvoju soja *Lactobacillus*, dok visoka količina željeza u crijevu pogoduje razvoju potencijalno patogene *E.coli*. Kravlje mlijeko (ili mlijeko drugih sisavaca) prije navršene prve godine života djeteta, nije dobar izbor za dijete budući da crijeva dojenčeta nisu dovoljno razvijena pa bi moglo doći do pothranjenosti, crijevnog krvarenja ili pojave proljeva. Također, kravlje mlijeko sadrži visok udio kazeina i mali udio sirutke što može imati loše posljedice na još nedovoljno razvijene bubrege dojenčeta.

4.3.1. Adaptirane mliječne formule dostupne na hrvatskom tržištu

U kategoriju dojenčadi ubrajaju se djeca do 12 mjeseci starosti (36), no kad su u pitanju dojenačke formule razlikuju se početna mlijeka za dojenčad koja se koriste do 6. mjeseca života i prijelazni mliječni pripravci za dojenčad nakon navršenog 6. mjeseca života budući da se u toj dobi u prehranu uvode i kruti oblici hrane. U ovom su radu uspoređivane početne dojenačke formule namijenjene dojenčadi od rođenja do navršenih 6 mjeseci života. Pripravci su uspoređivani samo po sadržaju željeza, a sadržaj drugih hranjivih tvari nije uspoređivan. Prema *Pravilniku* o hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu (37) sadržaj početne dojenačke formule mora zadovoljavati kriterij o sadržaju željeza od minimalno 0,2 mg do maksimalno 0,8 mg željeza na 100 ml gotovog pripravka. Na hrvatskom tržištu postoje također i adaptirane mliječne formule za posebnu namjenu kao što je na primjer formula za dojenčad sa opstipacijom, regurgitacijom, kolicima i slično. U ovom radu su navedene i takve adaptirane mliječne formule, ali s osvrtajem samo na sastav željeza. U radu su prikazane adaptirane mliječne formule dostupne na hrvatskom tržištu u periodu od lipnja do kolovoza 2021. godine, a u tu svrhu pretraživane su i mrežne stranice nositelja odobrenja analiziranih pripravaka.

Tablica 6. Skupni podaci o početnim dojenačkim formulama dostupnim na hrvatskom tržištu

Komercijalni naziv početne dojenačke formule	Oblik željeza	Sadržaj željeza (mg) u 100 ml gotovog obroka	Cijena pakiranja
Aptamil AR® 1 400 g	Željezov (II) sulfat	0,79 mg	89 kn
Aptamil Lactose Free® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,71 mg	86 kn
Aptamil Comfort® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,73 mg	79 knj
Aptamil Pre Pronatura Advance® 800 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	110 kn
Aptamil Pronatura Advance® 1 800 g	Željezov (II) sulfat	0,55 mg	110 kn
Babylove® 1 500 g	Željezov – bisglicinat	0,62 mg	47 kn
Bebimil® 1 300 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	43 kn
Hipp Bio® 1 600 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	85 kn
Hipp Bio Combiotik® 1 600 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	100 kn
Hipp Combiotik Pre® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	100 kn
Hipp Anti-Reflux® 500 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	91 kn
Hipp HA 1 Combiotik® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	87 kn
Hipp Comfort® 500 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	87 kn
Nan Complete Comfort® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	137 kn
Nan Lactose free® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	76 kn
Nan Optipro® 1 400 g ili 800 g	Željezov (II) sulfat	0,31 mg	74 kn (400 g)/ 133 kn (800 g)
Nan AR® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	85 kn
Nan Pre® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,76 mg	85 kn
Nan Expert pro H.A® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	77 kn
Novalac® 1 400 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	58 kn
Novalac Allernova AR® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	125 kn
Novalac Plus® 400 g	Željezov – difosfat	0,50 mg	67 kn
Novalac IT® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	74 kn
Novalac AC® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	73 kn
Novalac Night Formula® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	68 kn
Neolaatte 1 Bio® 700 g	Željezov – laktat	0,54 mg	126 kn

5. RASPRAVA

Peroralni preparati registrirani kao lijekovi dostupni na tržištu Republike Hrvatske koji su navedeni u ovom radu imaju jasno naznačen sadržaj elementarnog željeza u pojedinom pripravku. Po 1 mililitru neki sadrže puno više elementarnog željeza od drugih, no doziranje je kod svakog prilagođeno preporuci da je dnevna doza između 3 i 5 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine. Ako kao primjer uzmemo dijete od 2 godine i 12 kilograma i preporučenu dozu elementarnog željeza od 3 mg po kilogramu tjelesne težine, dobivamo da je potrebna količina elementarnog željeza 36 mg. Ta količina sadržana je u 3,8 ml Aktiferrin® kapi, 3,6 ml Ferrum® sirupa, 13 ml Legofer® sirupa i 1,2 ml Ferro-Sanol® kapi. Obzirom na veličinu pakiranja i cijenu, najpovoljniji preparat je Ferrum® sirup kojeg spomenuto dijete iz primjera ima dovoljno za 27 dana korištenja (1,3 kn po danu). Ferro-Sanol® kapi bile bi dostatne za 25 dana terapije (2,2 kn po danu), Legofer® sirup za 12 dana terapije (2,4 kn po danu) dok bi Aktiferrin® kapi bile dostatne za 8 dana terapije (2,8 kn po danu).

Peroralnih preparata željeza koji su registrirani kao dodaci prehrani na tržištu Republike Hrvatske ima znatno više nego preparata registriranih kao lijekovi.

Dodacima prehrani smatraju se pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja (aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, biljne vrste, ekstrakti biljnih vrsta, mikroorganizmi, jestive gljive, alge, pčelinji proizvodi i druge tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom), a na tržištu postoje u različitim dozirnim oblicima poput kapsula, tableta, pastila, praha, granula ili tekućina (38).

U ovom radu uspoređivani su dodaci prehrani koji su namijenjeni djeci, a koji su svom sastavu od minerala sadrže samo željezo, dok pripravci koji sadrže željezo u kombinaciji sa drugim mineralima te vitaminima nisu uspoređivani. Veći broj pripravaka sadrži željezo u dvovalentnoj formi fumarata, laktata, glukonata i bisglicinata. Zadnjih nekoliko godina na tržište dolazi nova generacija pripravaka koji sadrže trovalentno mikrokapsulirano željezo koje pokazuje bolju podnošljivost u odnosu na starije generacije pripravaka željeza. Uspoređujući cijenu, novije generacije preparata željeza skuplje su u odnosu na standardne pripravke.

Prema *Pravilniku* o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (39) propisane su najveće dopuštene količine željeza za dnevni unos (30 mg) i preporučeni dnevni unos željeza (14 mg), ali se navedene količine odnose na preporuke za odrasle osobe. Za proizvode koji su namijenjeni dojenčadi i djeci do 3. godine propisano je da u dnevnoj dozi ne smiju sadržavati količine veće od referentnih vrijednosti koje su propisane *Pravilnikom* o početnoj i prijelaznoj hrani za dojenčad. Prema navedenom *Pravilniku* (40) početna

hrana za dojenčad proizvedena od bjelančevina kravljeg mlijeka ili hidrolizata bjelančevina na 100 kJ gotovog obroka može sadržavati minimalno 0,07 mg, a maksimalno 0,3 mg željeza, tj. na 100 kcal gotovog obroka minimalno 0,3 mg, a maksimalno 1,3 mg željeza. Za početnu hranu proizvedenu od izolata bjelančevina soje, na 100 kJ gotovog obroka može biti između 0,12 i 0,5 mg željeza, tj. na 100 kcal gotovog obroka dopušteno je između 0,454 i 2 mg željeza.

Kad je riječ o prijelaznoj hrani proizvedenoj od bjelančevina kravljeg mlijeka ili hidrolizata bjelančevina, na 100 kJ gotovog obroka dozvoljeno je između 0,14 i 0,5 mg željeza, tj. na 100 kcal gotovog obroka između 0,6 i 2 mg željeza, dok je za prijelaznu hranu proizvedenu od izolata bjelančevina soje dopušteno između 0,22 i 0,65 mg željeza na 100 kJ gotovog obroka, tj. između 0,9 i 2,5 mg željeza na 100 kcal gotovog obroka (40).

U *Pravilniku* (40) su također navedene referentne vrijednosti za označavanje prehrane namijenjene dojenčadi i maloj djeci prema kojem referentna vrijednost za željezo iznosi 8 mg. Prema *Pravilniku* o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (39) stoji da dodaci prehrani za djecu do 12 godina ne smiju sadržavati u preporučenoj dnevnoj dozi više od 14 mg željeza.

Budući da se radi o dodacima prehrani i s obzirom da *Pravilnik* to ne propisuje, na deklaracijama proizvoda ne može se pronaći podatak o sadržaju elementarnog željeza kao što je to slučaj za proizvode registrirane kao lijekovi.

Ako uspoređujemo dodatke prehrani navedene u Tablici 5. na temelju preporučenih dnevnih doza za dijete od 7 godina, možemo zaključiti da se ne radi o istoj količini željeza koje bi to dijete unijelo uzimajući neki od navedenih datakata. Količina željeza kreće se u rasponu od 7,5 do 14 mg što je u skladu s *Pravilnikom*.

Prema navedenoj preporučenoj dozi izraženoj u mililitrima navedenoj na svakom proizvodu i prema navedenom sadržaju željeza u 1 ml proizvoda, izračunata je količina željeza koje bi, koristeći taj proizvod, u organizam unijelo dijete od 7 godina. Tako bi za Ferohel® sirup ta količina iznosila 10 mg, za Ferosal® sirup 12 mg, za Floradix® tonik 7,5 mg, za Irone® sirup 14 mg, za Medex željezo® sirup 9,3 mg, za Feropip željezo® sirup 7,5 mg, za Plivit junior® sirup 14 mg, za Salvit Fervit® kapi 9 mg i za Bluelrone® sirup 8,5 mg.

Iz podataka dobivenih uspoređivanjem sastava i udjela željeza u adaptiranim mliječnim formulama dostupnim na hrvatskom tržištu može se zaključiti da svi pripravci namjenjeni djeci od rođenja do 6. mjeseca života sadrže željezo te da u njima prevladava željezov (II) sulfat. Sadržaj željeza na 100 ml gotovog pripravka kreće se od 0,31 mg do 0,8 mg što odgovara *Pravilniku* hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu (37).

Od 26 navedenih adaptiranih mliječnih formula, željezov sulfat sadržan je u 23 dojenačke formule (88,45%). Od ostalih oblika željeza, u po jednoj formuli prisutan je željezov laktat (3,85%), željezov difosfat (3,85%) te željezov bisglicinat (3,85%).

Svaka od navedenih pojedinačnih formula u prosjeku sadrži oko 0,6 mg željeza na 100 ml gotovog obroka.

Ako usporedimo dojenačku formulu iz Tablice 6. koja sadrži najveću količinu željeza (0,8 mg) na 100 ml gotovog obroka sa dojenačkom formulom kojom sadrži najnižu količinu željeza (0,31 mg) na 100 ml gotovog obroka dobivamo sljedeće:

-dojenče staro mjesec dana koje svakih 4 sata pojede 100 ml dojenačke formule koja sadrži 0,80 mg željeza dnevno unese 4,80 mg željeza (8,0 mg/l dnevno)

-dojenče staro mjesec dana koje svakih 4 sata pojede 100 ml dojenačke formule koja sadrži 0,31 mg željeza dnevno unese 1,86 mg željeza (3,1 mg/l).

Iz navedenog se može zaključiti da početne dojenačke formule prisutne na dostupnom tržištu odgovaraju europskim smjernicama koje preporučuju da je optimalna razina željeza u takvim pripravcima od 2 do 8,5 mg/l.

6. ZAKLJUČAK

Sideropenična anemija najčešći je oblik anemije, a odnosi se na stanje nedostatka željeza u organizmu. Globalno, zastupljenost među školskom djecom iznosi više od 40% što svrstava sideropeničnu anemiju među značajnije javnozdravstvene probleme današnjice, a pod posebnim rizikom nastanka sideropenične anemije su dojenčad i mala djeca zbog brzog rasta i razvoja te zbog toga povećanih potreba za željezom.

U prevenciji i liječenju sideropenične anemije značajnu ulogu imaju peroralni oblici željeza na tržištu registrirani kao lijekovi i kao dodaci prehrani.

Među peroralnim oblicima željeza registriranim kao lijekovi za prevenciju i liječenje sideropenične anemije od najranije dobi djeteta primjenjuje se željezo sulfat koji se u literaturi smatra svojevrsnim „zlatnim standardom“ budući da se najduže koristi i cjenovno je najpovoljniji, a često se svojstva i nuspojave drugih oblika željeza uspoređuju sa željezovim sulfatom.

Prema literaturnim podacima sakupljenim prilikom izrade ovog rada, drugi dvovalentni i trovalentni oblici željeza pokazuju sličnu bioraspoloživost i nuspojave kao i željezov sulfat, ali su cijenom nešto skuplji. Kod svih peroralnih oblika željeza, osim kod novih (mikroniziranih i mikrokapsuliranih) oblika željeza, velik problem u provođenju terapije i adherentnosti pacijenta predstavljaju gastrointestinalne nuspojave.

Trenutno su na hrvatskom tržištu prisutna 4 peroralna preparata željeza za prevenciju i liječenje sideropenične anemije registrirani kao lijekovi; željezov (II) sulfat, željezov (III) hidroksid, željezov (III) proteinsukcinilat i željezov (II) glicin sulfat. Navedeni preparati imaju jasno naznačen sadržaj elementarnog željeza u pojedinom pripravku. Po 1 mililitru neki sadrže puno više elementarnog željeza od drugih, no doziranje je kod svakog prilagođeno preporuci da je dnevna doza između 2 i 5 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine.

Peroralnih preparata željeza registriranih kao dodaci prehrani namijenjenih djeci na hrvatskom tržištu ima puno više nego preparata registriranih kao lijekovi. Željezo dolazi u različitim oblicima koji su dozvoljeni Pravilnikom o dodacima prehrani; biglicinat, fumarat, laktat i dr.. Udio željeza se u svakom pojedinom pripravku razlikuje, a svi preparati imaju udio željeza unutar dozvoljenih granica koje propisuje Pravilnik o dodacima prehrani. Podaci o količini elementarnog željeza u pripravcima nisu navedeni. Također, na tržištu postoje i noviji peroralni oblici željeza; mikronizirano i mikrokapsulirano željezo za koje studije pokazuju bolju adherentnost pacijenta i bolje ishode liječenja u odnosu na standardne peroralne preparate, no takvi preparati imaju višu cijenu od standardnih.

Budući da su dojenčad i mala djeca u povećanom riziku od nastanka sideropenične anemije, bitno je da početne i prijelazne mliječne formule sadrže dovoljnu količinu željeza. Dozvoljen raspon između minimalne i maksimalne količine željeza u mliječnoj formuli propisuje Pravilnik. Na hrvatskom tržištu

registriran je velik broj početnih mliječnih formula, a željezo se nalazi uglavnom u obliku željezovog sulfata u količinama koje su unutar dozvoljenih propisanih vrijednosti.

7. LITERATURA

1. Radman I. Anemije: Uvod, definicija i klinička slika. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14117/Anemije-uvod-definicija-i-klinicka-slika.html> Pristupljeno: 7. travnja 2021.
2. Labar B. i sur. Hematologija. *Školska knjiga*. 2017, str.109-115, 141-146.
3. World Health Organization (WHO): Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?ua=1. Pristupljeno 7. travnja 2021.
4. Albonico M, Stoltzfus RJ, Savioli L, Tielsch JM, Chwaya Hm, Ercole E i sur. Epidemiological effect of hookworm species, evidence for a differential *Ancylostoma duodenale* or *Necator americanus*, on iron status of children. *Int J Epidemiol*. 1998;27:530-537.
5. World Health Organization (WHO): The global prevalence of anemia in 2011. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>. Pristupljeno 1. svibnja 2021.
6. Roganović J. Prevencija sideropenije. *Paediatr Croat.*, 2016;60:198-204.
7. Kranjčec I, Roganović J. Utjecaj željeza na rast i učestalost infekcija u dojenčadi. *Pediatr Croat*. 2015;59:1-6.
8. Bilten Krohema. Dostupno na: <https://www.krohem.hr/wp-content/uploads/2021/05/KroHem-bilten-13.1.pdf>. Pristupljeno 1. srpnja 2021.
9. Voskresensky-Baričić T. Anemija uslijed nedostatka željeza u djece. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/142/Anemija-uslijed-nedostatka-zeljeza-u-djece.html> Pristupljeno: 7. travnja 2021.
10. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;126:4.
11. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hemetol*. 2018;107:16-30.
12. Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Natur*. 2017;106:1575-1580.
13. Balažin-Vučetić A. Sideropenična anemija u pedijatrijskoj populaciji. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16007/Sideropenicna-anemija-u-pedijatrijskoj-populaciji.html> Pristupljeno: 1. srpnja 2021.
14. Rožić-Stipčić S. Anemije uzrokovane manjkom željeza u ordinaciji obiteljske medicine. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16000/Anemije-uzrokovane-manjkom-zeljeza-u-ordinaciji-obiteljske-medicine.html> Pristupljeno: 1. srpnja 2021.

15. Radman I, Vodanović M, Mandac Rogulj I, Roganocić J, Petranović D, Valković T i sur. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Liječ Vjesn.* 2019;141:1-13.
16. Sandoval C, Jayabose S, Eden AN. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:1423-1438.
17. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O i sur. Iron metabolism and requirements in early childhood: Do we know enough? A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr.* 2002;34:337-345.
18. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation of health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2013;1:77-86.
19. Roganović J, Starinac K. Iron deficiency anemia in children. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/56773> Pristupljeno: 7.travnja 2021.
20. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annual review of nutrition.* 2019;39:121-146.
21. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50:11-19.
22. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M i sur. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:119-129.
23. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, Curtis MDE, Darmaun D, Decsi T sur. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary for the European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:85-91.
24. Zakanj Z, Grgurić J, Bošnjak J. Utjecaj laktoferina, kalcija, vitamina c i laktoze na apsorpciju željeza u dojenčadi na prirodnoj prehrani. *Gynaecol Perinatol.* 2002;11:80-84.
25. Ochoa TJ, Pezo A, Cruz K, Chea Woo E, Cleary TG. Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochem Cell Biol.* 2012;90:457-467.
26. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Pantanella F, Pacifici E, Goolsbee W i sur. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals.* 2010;23:411-417.
27. Aurer I. Sideropenična anemija u odraslih. Dostupno na: [275235.Aurer-SIDEROPENINA ANEMIJA U ODRASLIH.doc \(live.com\)](https://www.live.com/SIDEROPENINA_ANEMIJA_U_ODRASLIH.doc) Pristupljeno: 10. srpnja 2021.
28. Dedić L, Vukoja I, Jakšić M, Čačić Kenjerić D, Banjari I. Farmaceutske forme željeza u dodacima prehrani. Dostupno na: <https://www.bing.com/search?q=33.+FARMACEUTSKE+FORME+ŽELJEZA+U+DODACIMA+PRE>

HRANI+Lejla+Dedić+1*+%2C+Ivan+Vukoja+2+%2C+Midhat+Jašić+3+%2C+Daniela+Čačić-Kenjerić+4+%2C+Ines+Banjari&cvid=2c61c81c26884bbd92592f9bdfc33050&aqs=edge..69i57.3448j0j9&FORM=ANAB01&PC=ASTS Pristupljeno: 10.srpnja 2021.

29. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. Dostupno na: [10.7717/peerj.10527](https://doi.org/10.7717/peerj.10527) Pristupljeno: 10.srpnja 2021.
30. Baker RD, Greer F. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatr*. 2010;126:1040-1050.
31. Russo G, Guardabasso V, Romano F, Corti P, Samperi P, Condorelli A i sur. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Annals of Hematology*. 2020;99:413-420.
32. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia. *JAMA*. 2017;317:2297-2304.
33. Lönnnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1575-1580.
34. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97.
35. Biniwale P, Pal B, Sundari T, Mandrupkar G, Datar N, Khurana A i sur. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: review of current evidence. *Open Journal of Obstetrics and gynecology*. 2018;8:993-1005.
36. Kolaček S, Baburić I, Despot R, Dujšin M, Jelić N, Hegeduš Jungwirth M i sur. Preporuke za prehranu zdrave dojenčadi: Stavovi hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. *Pediatr Croat*. 2010;54:53-56.
37. Pravilnik o hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu. Dostupno na: https://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2008_06_74_2463.html. Pristupljeno: 10.kolovoza 2021.
38. Pravilnik o dodacima prehrani. Dostupno na: https://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html. Pristupljeno: 10.kolovoza 2021.
39. Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno. Dostupno na: https://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html. Pristupljeno: 10.kolovoza 2021.

40. Pravilnik o početnoj i prijelaznoj hrani za dojenčad. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_122_2618.html. Pristupljeno: 10.kolovoza 2021.

8. POPIS KRATICA

WHO: *eng.* World Health Organization; Svjetska zdravstvena organizacija

MCV: *eng.* Mean corpuscular volume; prosječni volumen eritrocita

MCHC: *eng.* Mean corpuscular hemoglobin concentration; prosječna koncentracija hemoglobina u 1l eritrocita

DMT1: divalentni metalni transporter 1

UIBC: unsaturated iron binding capacity; nezasićeni kapacitet vezanja željeza

IL-6: interleukin 6

IL-1 beta: interleukin 1 beta

BMP6: *eng.* Bone morphogenetic protein 6; morfo-genetski protein 6

TIBC: *eng.* Total iron binding capacity; ukupna sposobnost vezanja željeza

Rtc: retikulociti

RDW: *eng.* Red blood cell Distribution Width; raspodjela eritrocita po volumenu

MCH: *eng.* Mean Corpuscular Hemoglobin; prosječni sadržaj hemoglobina u eritocitu

ESPGHAN: *eng.* The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition;

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

IgA: imunoglobulin A

anti tTG: protutijela na tkivnu transglutaminazu

anti DPG: protutijela na deamidirane glijadinske peptide

HALMED: Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HZZO: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

AAP: *eng.* American Academy of Pediatrics; Američka akademija za pedijatriju