

Rauavaegusaneemia on sagedasim hüpoproliferatiivne aneemia ning sagedasim toitumuslik aneemia, esinedes ~2-5% täiskasvanud meestel ja postmenopausieas naistel ning ~5-12% reproduktiivses eas naistel. Lastel kirjeldatakse rauavaegusaneemiat kuni 7 %-l vanuses kuni esimesel trimestril kuni 9 %-l, teisel trimestril kuni 14 %-l, kolmandal trimestril kuni 37%-l.

Aneemia definitsioon WHO kriteeriumite järgi hemoglobiini väärtusest lähtudes:

Vanus/sugu	Hgb (g/l)
Lapsed 6 k. - 5 a.	<110
Lapsed ≥5 a. - 12 a.	<115
Lapsed ≥12 a. - 15 a.	<120
Naised (≥15 a.)	<120
Rasedad	<110
Mehed (≥15 a.)	<130

Rauapuuduse esinemisel tuleb patsienti uurida mistahes aneemia taseme juures. Mehi hemoglobiini tasemega alla 120 g/l ja postmenopausieas naisi hemoglobiini tasemega alla 100 g/l soovitatakse uurida erakorralistena, kuna sügavam aneemia võib viidata tõsisemale haigusele.

## Rauavaegusaneemia laboratoorne diagnostika

### 1. Hemogrammi muutused:

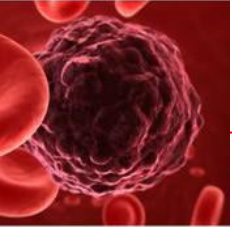
hüpokroomne mikrotsütaarne aneemia, rauavaeguse varases etapis ka normotsütoos erütrotsüütide hulk enamasti normis  
 punavere foonis anisotsütoos, poikilotsütoos, mikrotsütoos  
 retikulotsüütide hulk varieeruv: normis, madal või peale veritsust tõusnud  
 võib esineda kerge trombotsütoos

### 2. Rauadepoode hindamine

Rauapuuduse korral on ferritiini tase madal, lahustuvate transferriini retseptorite hulk tõusnud, transferriini küllastatus rauaga madal, raua (Fe) tase seerumis madal. Rauapuudusaneemia diagnoosimiseks tuleb näidata, et rauadepoo on tühi. Seroloogilistest markeritest peegeldab rauadepood ferritiin. Ferritiini tase alla 25-30 µg/l aneemilisel patsiendil on diagnostiline rauadefitsiitsele aneemiale. Kaasuva põletikulise haiguse esinemisel loetakse rauadefitsiidi piiriks ferritiini väärtust 100 µg/l. Lisaks aitab hinnata rauadefitsiidi esinemist lahustuvate transferriini retseptorite tase, mis rauapuuduse tingimustes tõuseb. Seerumraud ei peegelda rauadepoode ega sobi rauadefitsiidi kinnitamiseks.

Laboratoorsed muutused rauavaegusaneemia korral

Analüüs	Rauavaegusaneemia
Hgb	väheneb
MCH	Normis/madal
MCV	Normis/madal
Ferritiin	<30 µg/l või <100 µg/l kaasuva põletikulise haiguse korral
Raud	väheneb
Transferriin	suureneb
Transferriini küllastatus	väheneb
Transferriini lahustuvad retseptorid	suureneb



Rauavaegusaneemiat tuleb diferentsida kroonilise haiguse aneemiast, hemoglobiнопaatiast (talasseemia), sideroblastilisest aneemiast. Lähtudes seerumraua ja ferritiini tasemest saab mikrotsütaarseid aneemiaid eristada järgnevalt:

	Fe	Ferritiin
Rauavaegusaneemia	↓	↓
Kroonilise haiguse aneemia	↓	↑
Hemoglobiнопaatia	normis	normis
Sideroblastiline aneemia	↑	↑

### Rauapuuduse põhjused

Lapseeas: rauavaene dieet, suur rauavajadus kasvuperioodil

Fertiilses eas naised: suurem rauavajadus raseduse ajal, rauakaotus menstruaalverega

Mehed, postmenopausieas naised: sagedasim põhjus on veritsus seedetraktist

<b>Veritsus seedetraktist</b>
Aspiriini/NSAIDI kasutamine
Ösofagiit, hiatus hernia
Söögitoruvähk
Mao pahaloomuline kasvaja
Mao või duodeenumi haavand
Erosiivne gastriit
Angiodüsplaasia
Mao antrumi vaskulaarsed ektaasiad (GAVE sündroom), portaalhüpertensiooniga seotud gastropaatia
Peensooletuumor
Divertikuloos
Põletikuline soolehaigus
Parasitaarsed sooleinfektsioonid
Jämesoole polüübid
Jämesoole vähk
Hemorroidid
<b>Malabsorptsioon</b>
Tsöliaakia
Gastrektoomia, bariaatriline kirurgia
Atroofiline gastriit, mao alahappesus
<i>H.pylori</i> kolonisatsioon/infektsioon
Soolereseptsioon, bakteriaalne ülekasv
<b>Seedetraktiväline veritsus</b>
Menstruatsioon, metrorraagia
Veredoonorlus
Hematuuria
Ninaveritsus
<b>Suurenenud vajadus</b>
Rasedus
Kasvuperiood
<b>Muud</b>
Dieet

### Uuringud rauavaegusaneemia korral

1. Anamnees: toitumisharjumused; fertiilses eas naistel menstruaalanamnees, rasedused/sünnitused; aspiriini ja NSAID-ide tarvitamine; perekonnaanamneesis RA, hematoloogilised haigused (nt talasseemia), teleangiektaaside esinemine, veritsusprobleemid; veredoonorlus; perekonnaanamneesis kolorektaalvähi suhtes.
2. Seedetrakti uuringud
  - Kõiki patsiente tuleb uurida tsöliaakia suhtes. Esmavalikuks on seroloogiline uuring - täiskasvanutel koe transglutaminaasi vastase IgA määramine. Kui seroloogiline uuring on positiivne või seda pole tehtud, on näidustatud duodeenumi biopsia.
  - Seedetrakti uuringud tuleb teha igas vanuses meestele, v.a juhul kui esineb ilmne seedetraktiväline veritsus
  - Seedetrakti uuringud tuleb teha postmenopausis, > 50 a. või vanematele naistele või neile, kellel on perekonnaanamneesis kolorektaalne vähk.
  - Sümptoomide puudumisel pole seedetrakti uuringute järjekord oluline. > 50 a. asümptomaatilisel patsiendil on soovitatav alustada koloskoopiast.
  - Seedetrakti alaosa uuringutest võib loobuda, kui gastroskoopiaal diagnoositakse maovähk või tsöliaakia. Ösofagiiti, mao erosioone, haavandtõbe võib pidada rauadefitsiidi põhjuseks alles pärast seedetrakti alaosa uurimist.
  - Tsöliaakiaga patsiendil on soovitatav siiski lisariskitegurite esinemisel (vanus > 50 a. või perekonnaanamneesis kolorektaalne vähk) teha koloskoopia. Samuti tuleb seedetrakti üla- ja alaosa endoskoopilised uuringud teha ravitud tsöliaakiaga > 50 a. patsiendil, kellel tekib rauavaegusaneemia ja puuduvad muud ilmsed rauadefitsiidi põhjused.
  - Seedetrakti alaosa uuringuna on esmavalikus soovitatav koloskoopia. Vastunäidustuste korral on aktepteeritavateks alternatiivideks KT-kolograafia või irrigoskoopia.
  - Rektaalset palpatsiooni pole vaja teha, kui puuduvad sümptomid nagu veritsus pärasoolest ja tenesmid ning lähiajal planeeritakse koloskoopia.
  - Peitevere määramine väljaheites ei ole otstarbekas uuringu madala tundlikkuse tõttu, analüüs jääb sageli negatiivseks seedetrakti ülaosa veritsuse korral
  - Peensoole täiendavad uuringud (kapselendoskoopia) on vajalik üksnes, kui efekt rauaasendusravile pole adekvaatne või esinevad selged peensoole haigusele viitavad sümptomid.
  - Patsiendid, kellel esineb korduv rauavaegusaneemia või suukaudsele ravile mittereageeriv rauavaegusaneemia ning seedetrakti üla- ja alaosa uuringutel pole põhjust leitud, on näidustatud *Helicobacter pylori* ravi selle infektsiooni tuvastamisel (valikmeetodiks mitteinvasiivne uuring *Helicobacter pylori* antigeeni määramine roojast)
  - Kui esineb rauadefitsiit ilma aneemiata, on seedetrakti uuringud näidustatud ainult postmenopausieas naistel ja meestel >50 a.
3. Uriinianalüüs tuleb teha kõigile RA patsientidele, kuna 1% juhtudel on rauapuuduse põhjuseks urotrakti pahaloomuline kasvaja. Hematuuria korral on näidustatud urotrakti ultraheliuuring ning vajadusel täiendavad uuringud kasvaja diagnostikaks.

### Premenopausis naiste uurimine

Rauapuuduse põhjused on eeskätt rauakaotus menses käigus, raua ärakasutamine raseduse ja imetamise käigus või dieet. Selle grupi patsientidel tuleb teha seroloogiline uuring tsöliaakia suhtes. Seedetrakti endoskoopilised uuringud tehakse sümptomide puudumisel üle 50-aastastel naistel. Koloskoopia on näidustatud alla 50-aastastel premenopausieas naistel soolesümptomide või kolorektaalvähi esinemise korral perekonnas.

Premenopausieas naistel, kellel on rauavaegusaneemia ning puudub menses (nt. hüsterektomia), tuleb teha seedetraktiuuringud täies mahus. Samuti on näidustatud seedetrakti uuringud, kui rauavaegusaneemia püsib vaatamata võimaliku põhjuse kõrvaldamisele ning rauaasendusravile.

### Rasedate uurimine

Rauapuuduse põhjuseks on eeskätt suurem rauavajadus raseduse ajal. Siiski tuleb ka rasedaid uurida tsöliaakia suhtes, ning küsitleda seedetrakti kasvajate suhtes (sümptomid, perekonnaanamnees) ja vajadusel planeerida edasised uuringud.

Noorte meeste puhul puuduvad andmed oluliste seedetrakti patoloogiate esinemissagedusest rauavaegusaneemia korral, seetõttu uuritakse neid nagu vanemaid mehi. Ilmse muu verekaotuse (nt sageda veredonatsioon) korral hoidutakse seedetrakti uuringutest, v.a aneemia taastekkel vaatamata verekaotuse põhjuse korrigeerimisele.

Gastrektoomia järgselt on raua imendumine tavalisest väiksem ja neid patsiente soovitatakse jälgida rauavaegusaneemia suhtes.

Laste uurimine ja ravi vt. allpool.

### Rauavaegusaneemia ravi

1. Rauapuuduse põhjuse kõrvaldamine.
2. Rauaasendusravi.

Valikmeetodiks on suukaudne raua manustamine. Ööpäevane annus täiskasvanul on 100-200 mg  $Fe^{2+}$ , soovitatavalt ühe manustamiskorrana 1 h - 30 min enne sööki. Kõrvaltoimete esinemisel ning vähese rauapuuduse korral on võimalik kasutada üle päeva manustamist. Üle päeva manustamise korral suureneb imenduva raua osakaal, kuid mitte absoluuthulk, seega võtab rauadepoode täitmine rohkem aega.

Näiteid raviskeemidest täiskasvanul:

Retafer 1-2 tbl (1 tbl sisaldab 100 mg  $Fe^{2+}$ ) 1 kord päevas

Tot-Hema 20-40 ml (1 ml sisaldab 5 mg  $Fe^{2+}$ ) 1 kord päevas

Ferretab comp 2-3 tbl (1 tbl sisaldab 50 mg  $Fe^{2+}$  ja 0,5 mg foolhapet) 1 kord päevas

Ravi eesmärk on viia hemoglobiin normi ja täita rauadepoo, s.t täiskasvanu ravi kestab veel ca 4 kuud peale hemoglobiini normaliseerumist.

Punaverenäitajad kontrollitakse 3-4 nädalat peale ravi algust ning kui esineb veel aneemia, siis uuesti kuu aja pärast. Oodatava raviefekti puudumisel tuleb hinnata patsiendi ravisoostumust, rauapreparaadi doosi, samuti uuesti hinnata diagnoos: kas ei esinenud muud

aneemia põhjust peale rauapuuduse, kas esineb (jätkuv) rauakadu, vajadusel korrata või teha täiendavad uuringud.

Ravi lõppedes kontrollitakse nii punaverenäitajad kui rauadepood. Edasi kontrollitakse punaverenäitajaid 3-6 kuulise intervalliga 1. aastal, seejärel aasta pärast ja edaspidi aneemia sümptomide taastekkimisel.

Intravenoosne rauapreparaatide manustamine on näidustatud suukaudse rauaasendusravi talumatuse, püsiva imendumishäire, põletikulise soolehaiguse, alanenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral (NYHA II-IV) ning dialüüsil ja/või erütropoeesi stimuleerivate agensiga ravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel. Samuti on rauapreparaatide intravenoosne näidustamine põhjendatud suurte dooside vajadusel kiire raua kao juures ning pre- ja post-operatiivselt (<6 nädalat operatsiooni eelselt).

Rauaasendusravi rasedatel

- Dieedisoovitused kõigile
- Rauadefitsitse aneemia korral rauaasendusravi 100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/ päevas, vajadusel raseduse II või III trimestril intravenoosne manustamine
- Kui hemoglobiin on normaliseerunud, jätkatakse ravi veel 3 kuud ja vähemalt kuni 6 nädalat peale sünnitust
- Rauadefitsiidi korral, kui hemoglobiini tase on veel normis, rauaasendusravi 65 mg Fe<sup>2+</sup>/ päevas, kontrollides hb ja ferritiini taset 8 nädala pärast

NB! Aneemia kriteeriumid erinevatel trimestritel on järgmised:

- I trimester hgb <110 g/l
- II ja III trimester hgb <105 g/l
- postpartumis hgb <100 g/l

**Laste** puhul moodustab rauavaegusaneemia enamuse aneemiatest, valdavalt on tegemist toitumusliku aneemiaga. Aneemiat defineeritakse kui hemoglobiini langust enam kui 2 SD eale ja vanusele vastavast normist. Rauapuudusaneemia diagnoos põhineb rauadefitsiidi riskifaktorite hindamisel ja mikrotsütaarse aneemia olemasolul, diagnoosi kinnitab rauaravi efekt. Üle 3 a vanustel lastel või sügava aneemia korral on vajalikud täiendavad laboratoorsed uuringud.

Algoritm rauavaegusaneemia diagnoosimiseks ja raviks laste puhul.

## 1. Anamnees

Lapse uurimisel on kriitiline fokuseeritud anamnees rauapuuduse riskifaktorite väljaselgitamiseks. Selle põhjal jaotatakse patsiendid järgnevalt:

### A. Toitumusliku rauavaegusaneemia tüüpiline avaldumine

- vanus 6 kuud kuni 3 aastat
- ja esineb üks või mitu toitumusliku rauavaegusaneemia riskifaktorit
  - Puudub rauaga toetus ainult rinnapiimatoidul lastel (alates 4-6. elukuust ajalistel lastel ja 2. nädalast enneagsetel); toitmine vähese rauasisaldusega piimasegudega või lehmapiimaga; vähene rauarikas lisatoit 4.-6. elukuust

- 12. kuustel ja vanematel liiga vähene rauarikka toidu tarbimine, rohke (üle 600ml päevas) lehmapiima tarbimine
- ja laps on muidu terve

## **B. Toitumusliku rauavaegusaneemia ebatüüpiline avaldumine**

- vanus 3-12 aastat
- või puuduvad dieediga seotud riskifaktorid rauapuuduse tekkeks
- või esinevad rauapuuduse mitte-toitumuslikule põhjusele viitavad nähud
  - Verekaotus: sagedased ninaveritsused, meelena, menorraagia
  - Raua imendumishäirega seotud haigused: tsöliaakia, põletikuline soolehaigus
- või esinevad muudele aneemia põhjustele viitavad nähud
  - Süsteemsed põletikulised haigused, pahaloomulised kasvaja
  - Äge infektsioon või korduvad infektsioonid
  - Perekonnaanamneesis aneemia või hemoglobiнопaatia, nt talasseemia

## **2. Laboratoorsed analüüsid.**

- tüüpilise toitumusliku rauavaegusaneemia korral (alla 3 a. laps, esinevad rauapuudusega seotud toitumuslikud riskifaktorid) võib piirduda hemogrammiga mikrotsütaarse aneemia esinemisel
- toitumusliku rauavaeguse atüüpilisel esinemisel on vajalik lisaks hemogrammile täiendavad analüüsid (retikulotsüüdid, vereäige mikroskoopia, rauanäitajad (s.h. ferritiin), rooja analüüs peitverele).

## **3. Rauaasendusravi, kui anamneesis ja laboratoorsed analüüsid viitavad rauavaegusele.**

Ööpäevane annus lapsel on 3 mg Fe<sup>2+</sup>/kg kehakaalu kohta 1 manustamiskorrana 1 h enne sööki.

Lisaks on väga oluline dieedialane nõustamine.

## **4. Ravitulemuse jälgimine.**

Hemogramm korratakse 4 nädala pärast, et hinnata rauaasendusravi efekt. Analüüs tuleb teha, kui laps on terve, sest äge või hiljutine infektsioonhaigus võib põhjustada mööduvat hemoglobiini langust!

Hemoglobiin peaks tõusma >10 g/l võrra nelja nädalaga kerge aneemia (hgb 90-100 g/l) korral ja 2 nädalaga sügavama aneemia (hgb <90 g/l) korral.

Kui kirjeldatud raviefekt puudub, tuleb hinnata patsiendi ravisoostumust, rauapreparaadi doosi, samuti uuesti hinnata diagnoos – kas oli tegemist (ainult) rauapuudusega, kas esineb (jätkuv) rauakadu või imendumishäire.

Ootuspärase raviefekti korral jätkatakse rauaasendusravi, kokku minimaalselt 3 kuud (üldine soovitus on jätkata ravi veel kuu aega pärast punaverenäitajate (Hgb, MCV, RDW) normaliseerumist. Kolm kuud peale ravi algust kontrollitakse uuesti hemogramm ning soovitatavalt ferritiin rauadepoode hindamiseks.

### Kasutatud kirjandus

1. Maailma tervishoiuorganisatsioon (2001): Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. *World Health Organization*.
2. Maailma tervishoiuorganisatsioon (2016): WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *World Health Organization*.
3. Cappellini, M.D., Comin-Colet, J., de Francisco, A., Dignass, A., Doehner, W., jt (2017): Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*, 92(10), 1068-1078.
4. Cappellini, M.D., Musallam, K.M., Taher, A.T. (2020): Iron deficiency anaemia revisited *Journal of Internal Medicine*, 287(2), 153-170
5. Goddard, A.F., James, M.W., McIntyre, A.S., Scott, B.B, British Society of Gastroenterology (2011). Guidelines for the management of iron deficiency anaemia 2011. *Gut*, 60(10), 1309-16
6. Stein, J., Connor, S., Virgin, G., Ong, D.E., Pereyra, L. (2016). Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World Journal of Gastroenterology*, 22(35), 7908-25
7. Iron deficiency in infants and children <12 years. <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than-12-years-treatment>

Koostanud Mari Punab, Triin Paabo, Sirje Mikkel aprillis 2020