

ANEMIJA U NEDONOŠČADI :ZNAČENJE HUMANOGA REKOMBINANTNOG ERITROPOETINA

Zaputović, Sanja; Krajina, Robert; Samardžija, Radojka; Prpić, Igor

Source / Izvornik: **Medicina, 2003, 39, 42 - 45**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:764571>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



ANEMIJA U NEDONOŠČADI – ZNAČENJE HUMANOGA REKOMBINANTNOG ERITROPOETINA

ANEMIA IN PREMATUREITY – THE ROLE OF HUMAN RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

Sanja Zaputović, Robert Krajina, Radojka Samardžija, Igor Prpić

SAŽETAK

Anemija u nedonoščadi je patološko stanje koje u pravilu pogađa novorođenčad vrlo niske rodne mase. Uzrok anemije je nedovoljno stvaranje eritropoetina. Osnova liječenja su transfuzije koje bolesnika izlažu mnogim nepoželjnim učincima. Pojava sintetskih rekombinantnih humanih eritropoetina (rHuEPO) pružila je mogućnost poticanja vlastite eritropoeze i time smanjila potrebu za transfuzijama. Primjena rekombinantnoga humanog eritropoetina ne dovodi do supresije vlastite proizvodnje eritropoetina u nedonoščadi. Nuspojave koje se javljaju tijekom ili nakon liječenja anemije, rijetko su zamijećene. Primjena rHuEPO u nedonoščadi ne utječe na rast. U liječenju anemije zbog nedonošenosti, uz rHuEPO potrebno je osigurati primjeren unos željeza, vitamina i bjelančevina. Racionalna primjena eritropoetina u prevenciji i liječenju anemije zbog nedonošenosti, svakako znači napredak u cjelokupnoj skrbi za prijevremeno rođenu djecu.

Ključne riječi: nedonošče, anemija, eritropoetin

ABSTRACT

Anemia in prematures is a pathological state usually present in neonates with low birth weight. The cause of anemia is insufficient erythropoietin secretion. The principal treatment previously were blood transfusions which exposed the patients to many adverse effects. Discovery of synthetic recombinant human erythropoietins (rHuEPO) has given the opportunity to induce patient's erythropoiesis and reduce the need for blood transfusions. The use of rHuEPO in such condition doesn't suppress patient's own erythropoiesis, with low incidence of adverse events during and after the treatment. At the same time, rHuEPO doesn't influence patient's growth. Treatment of anemia in prematurity, beside the use of rHuEPO, also must include adequate iron, vitamins and proteins intake. The introduction and rational use of rHuEPO in the prevention and treatment of anemia in prematures certainly represents the significant progress in total medical care for such premature born children.

Key words: prematurity, anemia, eritropoetin

Eritropoetin je vezni dio između senzora za kisik u bubrezima (odnosno u retikuloendotelu u fetalnom razdoblju) i krvotvornih tkiva. Jacobson je 1957. godine ustanovio da su glavni organi u kojima se stvara eritropoetin bubrezi.¹ Nakon 20 godina iz urina bolesnika s aplastičnom anemijom izoliran je hormon i određen njegov aminokiselinski sastav. Krajem osamdesetih godina počelo je određivanje eritropoetina u serumu.² Po kemijskom sastavu eritropoetin je sialoglikoprotein molekularne mase od 35 do 39 kD. Produkt je gena smještenog na sredini dugog kraka kromosoma 7 (q22). Otkriće tehnike kloniranja gena (1985.),³ i dobivanje neograničene količine eritropoetina tehnologijom rekombinantne DNA,⁴ široko je otvorilo područje istraživanja fiziologije tog hormona i njegove kliničke primjene.

Nakon izlučivanja, eritropoetin cirkulacijom stiže do ciljnih krvotvornog tkiva, gdje djeluje putem specifičnih eritropoetinskih receptora (EpoR). Ti se receptori nalaze, osim na normalnim normoblastima, i na stanicama eritroleukemije⁵ te na megakariocitima, a na stanicama drugih organa (jetra, mozak, pluća, mišići) nisu dokazani.⁶ Biološki odgovor iskazuje se ubrzanom proliferacijom i diferencijacijom stanica, a ovisan je o broju receptora na stanici. Prve stanice eritroidne loze koje reagiraju na eritropoetin, primitivne su matične stanice usmjerene na eritropoezu (BFU-E). Uz velike količine eritropoetina, te stanice *in vitro* stvaraju velike kolonije eritroidnih stanica ("burst"). Sljedeći su stadij diferencijacije matične stanice koje posjeduju najveću koncentraciju eritropoetinskih receptora u tijelu.

U razdoblju fetalnog života, najveći dio eritropoetina nastaje u retikuloendotelnim stanicama jetre koja je veći dio gestacije u uvjetima umjerene hipoksije. Zbog slabe osjetljivosti jetrenih receptora na kisik, stvaranje eritropoetina ne dovodi do policitemije ploda. Krajem

Ustanova: Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Odsjek za neonatologiju, Cambierieva 17/5, 51000 Rijeka

Adresa za dopisivanje: Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Odsjek za neonatologiju, Cambierieva 17/5, 51000 Rijeka

trećeg tromjesečja gestacije dolazi do postupnog prelaske proizvodnje eritropoetina iz jetre u bubrege. Dio proizvodnje eritropoetina u bubrezima za vrijeme intrauterinog života vjerojatno je zanemariv jer su u fetusa s kongenitalnom renalnom agenezom nađene normalne vrijednosti eritropoetina i hematokrita.⁵

Rezultati mnogobrojnih istraživanja upućuju na to da eritropoetin ne prelazi placentalnu barijeru u značajnoj količini.⁷ Njegovu produkciju kontrolira fetus, a ne majka. Fetus može povećati izlučivanje eritropoetina kao odgovor na hipoksiju. Supresija majčine eritropoeze transfuzijom krvi, također ne dovodi do supresije fetalne eritropoeze. Broj je cirkulirajućih BFU-E između 19. i 30. tjedna gestacije tri puta veći nego u krvi pupkovine u vrijeme termina porođaja i deset puta veći nego u koštanoj srži odraslih.⁸

Porast razine eritropoetina reguliran je razvojem ploda i najveći je tijekom posljednjeg tromjesečja gestacije kad prati povećanje potrebe ploda za kisikom, zbog ubrzana rasta u relativno hipoksičnim intrauterinim uvjetima.

Nakon rođenja, glavna eritropoetina (90%) sintetizira se u stanicama peritubularnog intersticija kore bubrege. Tu funkciju bubrege preuzima postupno, te se tek u dobi od oko 3. mjeseca života postiže dovoljna razina eritropoetina. Manji dio eritropoetina sintetizira se u hepatocitima i Kupfferovim stanicama jetre, te u makrofagima.⁹ Postoje dokazi o tome da i same eritroidne stanice koštane srži stvaraju eritropoetin koji tako djeluje i autokrino.¹⁰

Serumska koncentracija eritropoetina u novorođenčeta, u ranom neonatalnim razdoblju (0–6. dan nakon rođenja), uvelike varira. U novorođenčadi rodne mase iznad 2500 g, vrijednosti se kreću između < 5 i 307 IJ/L, u onih s rodnom masom od 1500 do 2499 g, između 10 i 340 IJ/L, a u nedonoščadi vrlo male rodne mase (ispod 1500 g) u rasponu od 9 do 108 IJ/L. Najniža koncentracija eritropoetina u serumu izmjerena je između 2. i 8. tjedna života, kada iznosi manje od 20 IJ/L., i to neovisno o rodnoj masi. U tom razdoblju samo u djece rodne mase veće od 2500 g, postoji negativna korelacija između serumske koncentracije eritropoetina i hemoglobina.¹¹ Eritropoetin se sporo razgrađuje u jetri, bubrezima i retikuloendotelu. U nepromijenjenom obliku izlučuje se urinom i žuči. Poluvrijeme eliminacije iznosi 4 do 20 sati.¹²

Biološkim varijacijama u produkciji endogenog eritropoetina tumači se fiziološka anemija u novorođenčeta. U nedonoščeta fiziološka anemija započinje već krajem prvog tjedna života padom hemoglobina. Najniže vrijednosti hemoglobina javljaju se u dobi od 3 do 6 tjedana,¹³ što znači dva do šest tjedana ranije nego u donesenog novorođenčeta. Nedonošče je pritom bez kliničkih znakova anemije, a davanje željeza nema utjecaja na vrijednost hemoglobina. Uspostavljanjem aktivne eritropoeze, a uz dovoljnu razinu dostupnog željeza, koncentracija hemoglobina postupno se normalizira.

Poznavanje bioloških varijacija eritropoetina nužno

je i s obzirom na njegovu praktičnu primjenu, osobito kod patološke anemije nedonoščeta. Anemija zbog nedonošenosti je normocitna, normokromna anemija, sa smanjenom eritropoezom u koštanoj srži, koja se očituje malom količinom retikulocita u perifernoj krvi (ispod 3%). Broj leukocita i trombocita najčešće je unutar normalnih vrijednosti, a koncentracija eritropoetina nerazmjerno je niska za stupanj anemije. Vrijednosti hemoglobina niže su od 100 g/L, a hematokrita manje od 0,30 (14,15). Javlja se pretežno u nedonoščadi vrlo male rodne mase (≤ 1500 grama), 4 do 12 tjedana nakon rođenja. Koncentracija hemoglobina je manja od 70–100 g/L, uz kliničke manifestacije anemije: slabo napredovanje na tjelesnoj masi, bljedilo, apneje, tahipneja, tahikardija te poteškoće hranjenja. Zbog hipoksemije moguć je razvoj metaboličke acidoze uz posljedice trajnih oštećenja organa, osobito središnjega živčanog sustava.^{15,16} Etiopatogeneza te anemije je mnogostruka. Najvažniji etiopatogenetski čimbenik je nedostatak endogenog eritropoetina.^{13,17}

Nedonoščad rođena prije 30. tjedna gestacije, također je vrlo osjetljiva na nedostatak željeza. Ona nisu imala priliku napuniti svoje zalihe u trećem tromjesečju gestacije, a često vađenjem krvi za pretrage, s obzirom na njihovu specifičnost i moguću morbiditet, dodatno gube dosta željeza. Stoga je nužno osigurati odgovarajući unos željeza u trenutku aktiviranja eritropoeze potaknute fiziološki tj. endogenom proizvodnjom eritropoetina ili njegovim egzogenim unosom.

Rekombinantnom tehnologijom proizvedeno je više vrsta rekombinantnoga humanog eritropoetina (rHuEPO), koji imaju isti aminokiselinski slijed kao i endogeni eritropoetin. Eritropoetin omega je sintetiziran u BHK (Baby Hamster Kidney) stanicama, a eritropoetin alfa, beta i gama u CHO (Chinese Hamster Ovary). Jedini eritropoetin odobren za uporabu u ovoj indikaciji i dostupan u nas je eritropoetin beta (RECORMON, Hoffmann La Roche).

U perinatologiji se od 1990. godine istražuje mogućnost upotrebe eritropoetina u anemiji zbog nedonošenosti,^{13,18,19} te u liječenju hemolitičke anemije uzrokovane Rh izoimunizacijom intrauterinim transfuzijama. Opisani su i pokušaji liječenja normocitne i sideropenične anemije u trudnoći i nakon porođaja.^{20,21} Najviše iskustva u primjeni eritropoetina stečeno je njegovom primjenom u liječenju anemije uzrokovane kroničnom bubrežnom insuficijencijom u odraslih i u djece. Terapija eritropoetinom u liječenju tih anemija danas je standard. Nasuprot tome, eritropoetin još nije uvršten u standard liječenja anemije zbog nedonošenosti. Klinička ispitivanja djelotvornosti i podnošljivosti dala su povoljnu ocjenu, no pitanja izbora bolesnika, vremena početka i trajanja liječenja te načina primjene lijeka ostala su otvorena.²²

Osnovni je cilj primjene eritropoetina u novorođenčadi značajno smanjiti, ili čak potpuno izbjeći, davanje transfuzija krvi nedonoščadi s anemijom zbog nedonošenosti.

Davanje krvi i krvnih derivata povezano je s mnogobrojnim mogućim opasnostima. U 3% populacije nedonoščadi dolazi do neželjenih učinaka transfuzije,²³ među kojima je najznačajnija mogućnost prijenosa virusa hepatitisa, virusa humane imunodeficijencije, citomegalovirusa (CMV), i infekciozne mononukleoze. Infekcija s CMV dokazana je u 13,5% seronegativne novorođenčadi koja su dobila seropozitivnu krv. Zbog poslijetransfuzijske reakcije s CMV-om mogu se razviti pneumonija, hepatitis i sljepoća, a u petini slučajeva posljedica može biti i smrt djeteta.

Poslijetransfuzijske reakcije, koje uključuju pirogene, alergijske i rane ili odgođene hemolitičke reakcije, u novorođenčeta su rjeđe nego u odraslih, ali su moguće. Klinički se manifestiraju poremećajima imunološkog sustava, preopterećenjem tekućinama (akutno oštećenje pluća), poremećajem elektrolita (hiperkalemija) i opterećenjem željezom, a moguća je i senzibilizacija na histokompatibilne antigene (poslijetransfuzijska reakcija "davalac protiv primaoca"). Transfuzija uzrokuje supresiju izlučivanja vlastitog eritropoetina, zbog čega se često nakon nekoliko tjedana ponovno javlja anemija.

Anemija zbog nedonošenosti ne odgovara na liječenje željezom, folnom kiselinom ili vitaminom E. Jedina terapija dosad je bila transfuzija krvi, no postoje mnoge neusklađenosti i u vezi s indikacijama i vezano uz ostale elemente terapije (svježa krv, puna krv, koncentrirani eritrociti).²⁴⁻²⁷

Primjena rekombinantnog humanog eritropoetina nudi nove mogućnosti u sprječavanju, ublažavanju i liječenju anemije nedonoščeta jer otklanja osnovni poremećaj – nedostatak endogenog eritropoetina. Prve pilotske studije upotrebe rHuEPO u liječenju anemije zbog nedonošenosti, napravljene su prije desetak godina.²⁸ Ustanovljeno je da egzogeni unos rHuEPO alfa ili beta, i u novorođenčadi male rodne mase stimulira eritropoezu. Prema rezultatima istraživanja, primjena rHuEPO značajno smanjuje potrebu za transfuzijama.^{18, 24, 29-31}

Najbolji način primjene eritropoetina još nije određen. Studije su uglavnom provedene za subkutanu (sc) i intravenoznu primjenu (iv). Češći je prvi način. Više obećava način davanja rHuEPO u trajnoj infuziji, čak kao dodatak potpunoj parenteralnoj prehrani.³² Važan je izvor prirodnog eritropoetina majčino mlijeko. Kling i suradnici³³ ustanovili su da koncentracija eritropoetina raste nakon porođaja. Između mlijeka majki koje su rodile donešenu djecu i majki koje su rodile nedonoščad, nema razlike u koncentraciji eritropoetina. Prehrana majčinim mlijekom mogla bi značajno pridonijeti smanjenju anemije u nedonoščadi.

Doza eritropoetina ovisi o vrsti upotrijebljenog rHuEPO, načinu primjene, indikacijama za liječenje i dobi bolesnika. Prema dogovoru, doze se najčešće prikazuju u obliku tjednog broja jedinca na kilogram tjelesne mase, iako u se lijek daje u manjim dozama, nekoliko puta, 3–7 puta u tjednu. U studijama za nedonoščad doze se kreću od 50 (28) do 1200 IU/kg na tjedan²⁹ i najčešće su podijeljene u tri obroka. Trajanje liječenja

ovisi i od kliničkih i laboratorijskih nalaza koji mjere stupanj anemije. U dosad objavljenim studijama eritropoetin je u nedonoščadi primjenjivan između 3 i 8 tjedana.

U liječenju anemije zbog nedonošenosti, uz rHuEPO je potrebno osigurati i primjeren unos željeza, vitamina i bjelančevina. U prednosti je oralna, uobičajena primjena željeza (2–3 mg/kg/dan).

U većini istraživanja ispitanici su zbog smanjenja rizika hemolize inducirane željezom, dobivali svaki dan vitamin E. Nedonoščad je u nekim studijama dobivala i multivitaminske preparate koji sadrže vitamin C, A i folnu kiselinu.³¹

Primjena rHuEPO ne povećava samo potrebu za željezom i vitaminima, nego i za bjelančevinama i energijom. Obogaćivanje majčina mlijeka dodatkom bjelančevina i minerala, odnosno hranjenje nedonoščeta specijalnim formulama, pridonosi njegovu bržem rastu. Kao što je indirektno pokazalo jedno ispitivanje,³⁴ dovoljan unos bjelančevina (oko 3 g/kg/dan) jedan je od preduvjeta za povećano stvaranje eritrocita i ima važnu ulogu u smanjenju stupnja anemije zbog nedonošenosti.

Nuspojave koje se javljaju tijekom ili nakon liječenja anemije rHuEPO teško je izravno pripisati djelovanju lijeka budući da se radi o specifičnim bolesnicima (nedonoščad). Rane nuspojave lijeka kod subkutane primjene očituju se kao prolazno crvenilo i bol na mjestu primjene lijeka. Kasne nuspojave su sporadične^{25,30} i očituju se kao prolazna hipertenzija koja ne uvjetuje prekid terapije. Primjena rHuEPO u nedonoščadi ne utječe na rast.

Cijena određenog načina liječenja ima važnu ulogu u zdravstvenoj zaštiti stanovništva. Zbog toga se zadnjih godina ne istražuje samo medicinsko djelovanje rHuEPO u liječenju anemije zbog nedonošenosti nego i ekonomski aspekti takva načina liječenja.^{35,36} Smanjenje mortaliteta i morbiditeta novorođenčadi i dojenčadi zbog manje učestalosti davanja transfuzija krvi, jedna je dobrobit liječenja eritropoetinom. Direktni troškovi liječenja anemije zbog nedonošenosti eritropoetinom veći su od onih pri liječenju transfuzijama krvi. Međutim, upotreba eritropoetina u liječenju anemije zbog nedonošenosti, smanjuje potrebu davanja transfuzija koncentriranih eritrocita za dvije trećine (60%), a time se smanjuje rizik komplikacija transfuzije krvi. Stoga racionalna primjena eritropoetina u prevenciji i liječenju anemije u nedonoščadi zasigurno znači napredak u cjelokupnoj skrbi za prijevremeno rođenu djecu.

LITERATURA

1. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 179: 633-634.
2. Sherwood JB, Goldwasser E. A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979; 54: 885-893.

3. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufmann RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterisation of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-810.
4. Lin FK, Suggs S, Lin C-H, Browne JK, Smalling R, Egrie JC et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad sci USA* 1985; 82: 7580-7584.
5. Christensen RD. Recombinant erythropoietin. *Pediatr Rev* 1991; 12: 244-248.
6. Sawyer ST. Biology and biochemistry of erythropoietin receptor. *Prog Clin Biol Res* 1990;352: 145-152.
7. Ruth V, Widness JA, Clemons G, Raivio KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after the birth. *J Pediatr* 1990; 116:950-954.
8. Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. Current controversies in perinatal care II. *Clin perinatol* 1993; 20:169-193.
9. Lacombe C, DaSilva JL, Bruneval P. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin invest* 1988; 81: 620-623.
10. Hermine O, Beru N, Pech N, Goldwasser E. An autocrine role for erythropoietin in mouse hematopoietic cell differentiation. *Blood* 1991; 78: 2253-2260.
11. Wide L, Bengtsson C, Birgegard D. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Hematol* 1989; 72: 85-90.
12. Price AH. Erythropoietin - Physiology, clinical perspective, disease indications. *Erythropoiesis* 1989; 1: 14-18.
13. Halperin DS, Felix M, Wacker P, Lacourt G, Babel JF, Wyss M. The anemia of prematurity. Causes and therapeutic consequences. U: Bauer C, Koch KM, Scigall P, Wiczorek L, ur. : Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications. New York: Marcel Dekker, 1993: 365-377.
14. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, ur. Diseases of the blood. U: Nelson textbook of pediatrics, 14. ed. London. WB Saunders, 1992: 1231-1257.
15. Roth P. Anemia in preterm infants. *Pediatr Rev* 1996; 17: 370.
16. Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; 22: 609-625.
17. Rondini G, Chirico G. Hematopoietic growth factor levels in term and preterm infants. *Curr Opin Hematol* 1999; 66: 192-197.
18. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low- birth-weight infants. *NEJM* 1994; 330: 1173-1178.
19. Ohls RK. Erythropoietin to prevent and treat the anemia of prematurity. *Curr opin Pediatr* 1999, 11: 108-114.
20. Huch R. Is there a need for a erythropoietin treatment during and after pregnancy? In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiczorek L, ur. : Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications. New York: Marcel Dekker Inc., 1993,381-388.
21. Vora M, Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:500-508.
22. Williams JA, Christ WM. Erythropoietin-not yet a standard treatment for anemia of prematurity. *Pediatrics* 1996;95:9-10.
23. Grgičević D, Đelalija Kostić M. Primjena i rizici transfuzija krvi i krvnih komponenti u liječenju novorođenčadi. *Neonatologija*, 1990: 39-46.
24. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-665.
25. Strauss RG. Red blood cell transfusions in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; 22: 641-655.
26. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practise in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
27. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusions in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 129: 680-687.
28. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calme A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity. *Eur j Pediatr* 1991; 150: 767-772
29. Carnielli V, Montini G, Da Riolo R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin of need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121:98-102.
30. Shannon K, Keith J, Mentzer W, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and transfusions in very low birth preterm infants. *Pediatrics* 1995;95: 1-8.
31. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: Results on a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93:918-923
32. Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant human erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996;128:518-523.
33. Kling PJ, Sullivan TM, Roberts RA, Philipps AF, Koldovsky O. Human milk as a potential enteral source of erythropoietin. *Pediatr Res* 1998;43:216-221
34. Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Whitelaw A, Liestoel K, Lindemann R, et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and prevention of anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69:19-23.
35. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995;126:421-426.3
36. Kornhauser Cerar L. Liječenje anemije zbog nedonešenosti rekombinantnim humanim eritropoetinom. Zagreb: Medicinski fakultet, 2000. 117 str. Magistarski rad.