

Primjena eritropoetina u anemiji nedonoščadi

Salamon, Paolo

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:864182>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Paolo Salamon

PRIMJENA ERITROPOETINA U ANEMIJI NEDONOŠČADI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Paolo Salamon

PRIMJENA ERITROPOETINA U ANEMIJI NEDONOŠČADI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prim. prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr.med., redovita profesorica u trajnom zvanju

Diplomski rad ocjenjen je dana_____

u/na_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med., redoviti profesor u trajnom zvanju
2. Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., redoviti profesor u trajnom zvanju
3. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med., docent

Rad sadrži 24 stranica, 7 slika, 2 tablice, 24 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici Prof. dr. sc. prim. Jeleni Roganović, dr. med. na stručnoj pomoći, strpljenju, ažurnosti te razumijevanju u izradi ovog diplomskog rada.

Najveću zahvalu dugujem svojim roditeljima, bratu, nonćima i nonama, svojoj djevojci, te svim svojim prijateljima koji su mi pomogli u cjelokupnom obrazovanju.

Bez vas ove diplome ne bi bilo.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Fiziologija eritropoeze u fetusu	2
1.2. Patogeneza anemije nedonoščadi	3
1.3. Kliničke i laboratorijske značajke anemije prematuriteta	4
1.4. Liječenje anemije prematuriteta	4
1.4.1. Transfuzija eritrocita	4
1.4.2. Eritropoetin	5
2. Svrha rada	7
2.1. Opći ciljevi	7
2.2. Specifični ciljevi	7
3. Ispitanici i postupci	8
3.1. Ispitanici	8
3.2. Metode ispitivanja	8
3.3. Statistička obrada podataka	9
4. Rezultati	10
5. Rasprava	16
6. Zaključak	18
7. Sažetak	19
8. Summary	20
9. Literatura	21
10. Životopis	24

Popis skraćenica i akronima

AOP – anemija prematuriteta (*eng.* Anaemia of prematurity)

EVLW - izuzetno niska rodna masa (*eng.* extremely low birth weight)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (Food and Drug Administration)

GVHD – reakcija transplantata protiv primatelja (*eng.* Graft versus host disease)

HIF-1 - hipoksijom inducirani čimbenik 1 (*eng.* hypoxia inducible factor-1)

HIV – virus humane imunodeficijencije (*eng.* Humanimmunodeficiency virus)

IJ – internacionalna jedinica

KBC – Klinički bolnički centar

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (*eng.* messenger ribonucleic acid)

VLBW - vrlo niska rodna masa (*eng.* very low birth weight)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

1. Uvod

Prematurno novorođenče ili nedonošče je svako novorođenče s gestacijskom dobi manjom od 37 punih tjedana. Novorođenčad s tjelesnom masom manjom od 2500 grama smatra se “novorođenčadi malene rodne mase”. Obje skupine, s obzirom da dijele zajednička obilježja poput specifičnog načina prilagodbe na ekstrauterini život i morbiditeta, spadaju u skupinu ugrožene novorođenčadi. Posebne skupine su novorođenčad vrlo niske rodne mase (VLBW, very low birth weight) čija je masa manja od 1499 grama, te novorođenčad izuzetno niske rodne mase (ELBW, extremely low birth weight) čija je masa manja od 999 grama. (1) Incidencija rađanja nedonoščadi na globalnoj razini iznosi oko 11% (2), a varira od 5.5% (Irska) do 19.1% u Bangladešu i Tanzaniji. (3,4) Od 65 zemalja promatranih od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), u 62 zemlje zamijećen je porast incidencije prematuriteta u razdoblju u od 2000. do 2019. godine. Mogući razlozi za povećanu incidenciju su bolja epidemiološka služba, starija dob i učestaliji komorbiditeti roditelja te razvoj metoda potpomognute oplodnje s većim brojem višeplođnih trudnoća. Također su značajne razlike u incidenciji prematuriteta između društava različitog socioekonomskog statusa. Više od 90% vrlo rano rođene djece (gestacijska dob manja od 28 tjedana) u zemljama niskog soc

ioekonomskog statusa umire u ranoj novorođenačkoj dobi, dok je u visoko razvijenim zemljama taj broj manji od 10%. (2,5,6) Uzroci prijevremenog poroda su majka mlađa od 16 ili starija od 35 godina, višeplođna trudnoća, akutne ili kronične bolesti majke, placentarna insuficijencija, prethodna trudnoća koja je završila prijevremenim porodom, brojni fetalni uzroci poput kromosomopatija i malfomacija te lošije socioekonomsko stanje obitelji. (1,7) U više od 50% slučajeva prematuriteta uzroci nisu poznati. Nedonoščad ima specifične tjelesne i fiziološke osobitosti poput neproporcionalno velike glave u odnosu na tijelo, slabiju spontanu motoriku, hipotoniju i slabiji plač. Torakalna stijenka je mekana što rezultira uvlačenjem ksifoidnog

nastavka pri inspiriju. Koža je tanka i mekana, tamno ili svijetlo ružičasta uz edematozno potkožje. Zbog nezrelog centra za regulaciju disanja nastupa periodično disanje uz sklonost apneji, a respiratornu funkciju dodatno otežava i nezrelost respiratorne membrane s nedostatkom plućnog surfaktanta. Oslabljeni refleksi kašlja, gutanja i sisanja povećavaju rizik za aspiraciju sadržaja u donje dišne puteve. Prehrana se često omogućuje postavljanjem nazogastrične sonde. Slabija je apsorpcija hranjivih tvari i smanjeno ulaganje masnog tkiva u potkožje što rezultira i poteškoćama u termoregulaciji. Češće su metaboličke komplikacije poput hipoglikemije, hipokalcemije i metaboličke acidoze te je povećan rizik za patološku novorođenačku žuticu. Retinopatija i osteopenija nedonoščadi se također nerijetko manifestiraju. (1,8,9)

1.1. Fiziologija eritropoeze u fetusu

Razvojna eritropoeza se dijeli u dva oblika: primitivni i konačni oblik. Primitivna eritropoeza u žumanjčanoj vreći sastoji se od eritroblasta sa zadržanom jezgrom. Konačni oblik eritropoeze čine eritrociti bez jezgre koji se stvaraju većim dijelom u jetri, a manjim dijelom u koštanoj srži fetusa. U trećem trimestru fetus ubrzano raste te je proizvodnja eritrocita 3-5 puta veća u odnosu na proizvodnju u odrasla čovjeka. Rođenje je prijelaz u okruženje koje je drastično drugačije od razdoblja gestacije, stoga dolazi do deseterostrukog smanjenja stvaranja eritrocita i prolazne „fiziološke“ anemije. (10) Nekoliko čimbenika utječe na pojavu prolazne anemije: smanjena eritropoeza u koštanoj srži, hemodilucija zbog ekspanzije volumena krvne plazme i relativno jača hemoliza. Težina simptoma obrnuto proporcionalno korelira s rodnom masom. (11)

1.2. Patogeneza anemije nedonoščadi

Predvođeći uzrok anemije prematuriteta (AOP) je smanjena razina serumskog eritropoetina, stoga egzogena primjena eritropoetina aktivira eritropoezu. Produkcija eritropoetina ovisi o transkripcijskoj kontroli hipoksijom induciranog čimbenika 1 (HIF-1, hypoxia inducible factor-1). Zbog svoje molekularne građe, eritropoetin ne prelazi placentarnu membranu te je njegova razina u novorođeñčeta isključivo fetalnog podrijetla. S gestacijskom dobi dolazi do povećanja produkcije fetalnog eritropoetina. Mehanizmi koji dovode do nesklada između serumske koncentracije eritropoetina i težine anemije nisu u potpunosti razjašnjeni. Ekspresija gena za kodiranje glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA, messenger ribonucleic acid) u fetalno doba prisutna je u peritubularnim stanicama bubrega u relativno niskim koncentracijama, a nakon 30 tjedana gestacije naglo raste. Stoga gestacijska dob novorođeñčeta ima značajnu ulogu u odgovoru na hipoksiju. Eritropoetin se stvara u manjim količinama u fetalnom bubregu i glavni eritropoetina produkt je jetrenog metabolizma koji ima smanjenu sposobnost odgovora na staničnu hipoksiju. Zbog nezrelosti fetalnih tkiva, nedonoščad ima nisku razinu HIF-1, što je dodatni razlog slabijeg odgovora na hipoksiju.

AOP je prvenstveno posljedica smanjene eritropoeze, no čimbenici poput čestih flebotomija (ijatrogeni gubitak krvi), fiziologije fetalnih eritrocita i smanjene tkivne zalihe željeza mogu pogoršati anemiju. Racionalno pristupanje vađenju krvi za laboratorijske analize i razvoj mikrotehnika doveli su do smanjenog ijatrogenog gubitka krvi. Eritrociti u odraslih imaju životni vijek oko 120 dana, kod terminske novorođeñčadi žive 60-80 dana, dok se kod prematurusa životni vijek eritrocita smanjuje i do 45-50 dana. Osim kraćeg životnog vijeka, fetalni eritrociti podložniji su i oštećenjima nastalim oksidativnim stresom (hemoliza). Smanjena zaliha željeza može negativno utjecati na kompenzatorne mehanizme i prolongirati oporavak od AOP.(12,13)

1.3. Kliničke i laboratorijske značajke anemije prematuriteta

AOP se pojavljuje 3 do 12 tjedana nakon rođenja, a vrijeme pojave anemije obrnuto je proporcionalno gestacijskoj dobi. U istraživanju koje je obuhvatilo 40 nedonoščadi vrlo niske rodne mase, prosječna razina hemoglobina se smanjila od 18,2 g/dL pri rođenju na 9,5 g/dL u dobi od 6 tjedana. U nekim slučajevima i uz izuzetno poštene flebotomije vrijednosti hemoglobina su bile snižene na 7-8 g/dL. Veliki broj nedonoščadi je asimptomatski, čak i kod vrijednosti hemoglobina ispod 7 g/dL, što upućuje da za pojavu simptoma postoji više čimbenika osim same koncentracije hemoglobina. Klinički se AOP manifestira bljedoćom, nedovoljnim prirastom tjelesne mase uz uredan unos kalorija, tahikardijom te srčanim šumovima, respiratornim nepravilnostima poput tahipneje, periodičnog disanja i apneje te metaboličkom acidozom. Anemija je normocitna i normokromna. Broj retikulocita je smanjen. Serumska koncentracija eritropoetina ostaje smanjena (< 9.7 mU/mL) tijekom prva dva mjeseca života. (13,14)

1.4. Liječenje anemije prematuriteta

1.4.1. Transfuzija eritrocita

Nedonoščad, posebice ona s VLBW, imaju povećan rizik za transfuzijsko liječenje. Razlozi češćih transfuzija su višestruki. Učestale flebotomije radi laboratorijskih analiza nerijetko pogoršavaju anemiju, a zbog ubrzanog rasta sa sukladnim povećanjem cirkulirajuće plazme povećava se potreba za opskrbom kisikom. Uz navedeno, povećanu potrebu za transfuzijom uzrokuje i kraći životni vijek neonatalnih eritrocita i relativno slaba enteralna apsorpcija željeza. (15)

Transfuzija kao terapijska metoda djeluje najbrže i vrlo brzo se povlače simptomi anemije. Iako je učinkovita, transfuzija predstavlja privremenu terapijsku metodu, a samim poboljšanjem oksigenacije tkiva ima mogući daljnji inhibitorni učinak na eritropoezu. Komplikacije transfuzije su alergijske reakcije, infekcije, reakcija transplantata protiv primatelja (GVHD, graft versus host disease) i toksičnost antikoagulanata. Transfuzija eritrocita je indicirana samo kada je anemija simptomatska ili kada je razina hemoglobina niža od donje granice potrebne za održavanje dostatne oksigenacije tkiva. Volumen transfuzije adekvatan za zbrinjavanje simptoma ovisi o trenutnoj i željenoj razini hemoglobina, tjelesnoj masi i procijenjenom ukupnom volumenu krvi novorođenčeta te koncentraciji hemoglobina darivatelja transfuzije. Volumen je obično u rasponu od 10 do 20 mL/kg, dok se za nedonošča gestacijske dobi ispod 32 tjedna ili VLBW preporuča volumen od 15 mL/kg. (13,16)

1.4.2. Eritropoetin

Eritropoetin je glikoprotein koji učinak ostvaruje stimulacijom eritropoeze u koštanoj srži. Glavni modulator lučenja eritropoetina je stanična hipoksija, a lučenje je proporcionalno sniženju parcijalnog tlaka kisika u krvi. (17) Stvara se u peritubularnim stanicama korteksa bubrega, dok je u fetalno doba jetra glavno mjesto proizvodnje eritropoetina. Nakon fetalnog razdoblja, osim u peritubularnim stanicama bubrega i u jetri, eritropoetin se u manjim količinama stvara i u slezeni, koštanoj srži, plućima i mozgu.

Osim endogenog eritropoetina, za stimulaciju eritropoeze mogu se koristiti i sintetski ili rekombinantni eritropoetini, poput epoetina alfa, darbepoetina i metokspolietilenglikol-epoetina beta. Primjena sintetskih eritropoetina je indicirana u stanjima apsolutno ili relativno smanjene produkcije endogenog eritropoetina. Mehanizam djelovanja je stimulacija umnažanja

i diferencijacije eritroidnih progenitornih stanica. Na površini CD34+ hematopoetskih matičnih stanica nalaze se receptori za eritropoetin, koji vezivanjem eritropoetina na aktivacijsko mjesto pokreću intracelularnu signalnu kaskadu te aktivacijom gena promoviraju staničnu proliferaciju i sprječavaju apoptozu. Prema Američkoj Upravi za hranu i lijekove (FDA) dva glavna stanja u kojima je indicirana primjena sintetskog eritropoetina su anemija zbog kronične bubrežne bolesti i anemija uzrokovana kemoterapijom kod onkoloških pacijenata. Osim navedenog, rekombinantni eritropoetin opravdano je koristiti i u anemiji zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), kod autolognih transfuzija, kod anemičnih pacijenata prije i/ili poslije većih operativnih zahvata i u AOP. (18) Prvo kliničko ispitivanje koje je dokazalo učinkovitost rekombinantnog eritropoetina provedeno je 1987. godine u odraslih osoba sa završnim stadijem zatajenja bubrega, nakon čega se postavilo pitanje primjene rekombinantnog eritropoetina u AOP s niskom rodnom masom. (19)

2. Svrha rada

2.1. Opći ciljevi

Cilj rada je ispitati ulogu rekombinantnog eritropoetina u korekciji AOP i smanjenju potrebe za transfuzijom u pacijenata liječenih eritropoetinom na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka, u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine.

2.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi su:

1. Ispitati učinak eritropoetina na broj eritrocita i koncentraciju hemoglobina prije i nakon 4 tjedna terapije
2. Ispitati učinak eritropoetina na broj retikulocita prije i nakon 1 tjedan terapije
3. Utvrditi učestalost transfuzija krvi tijekom i nakon provedene terapije eritropoetinom

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

Istraživanje je retrospektivno i obuhvaća pacijente s postavljenom dijagnozom AOP koji su liječeni rekombinantnim eritropoetinom u Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka. U razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. terapija eritropoetinom je provedena kod 5 pacijenata.

3.2. Metode ispitivanja

Kao izvor podataka koristila se arhiva nalaza i Integrirani bolnički informatički sustav (IBIS) KBC Rijeka. U navedenom razdoblju je ukupno 7 pacijenata s anemijom liječeno rekombinantnim eritropoetinom (epoetin beta, NeoRecormon). Iz istraživanja su isključena dva pacijenta zbog različite etiologije anemije.

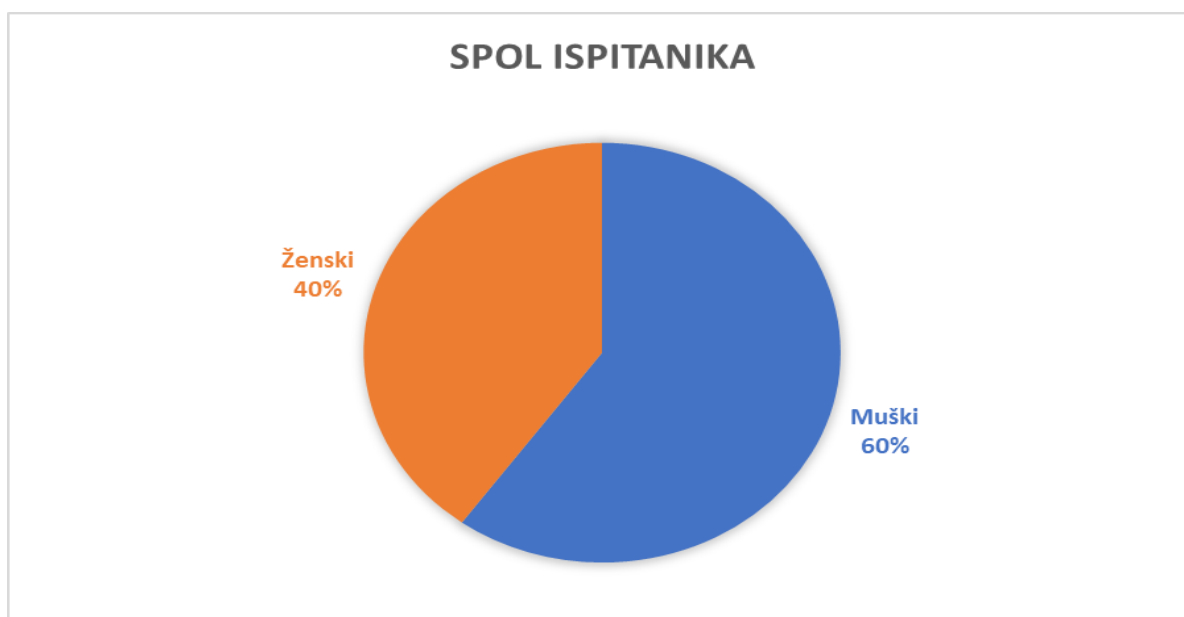
Prikupljeni podaci uključuju spol, gestacijsku dob, podatke vezane uz trudnoću, porod i ranu novorođenačku dob, kliničku sliku kod prijema, patološka stanja koja su mogla utjecati na anemiju i kliničku sliku, dob na početku liječenja, duljinu primjene eritropoetina, primjenu peroralnog željeza i folne kiseline, te učestalost i dozu transfuzije eritrocita. Svi pacijenti primali su eritropoetin subkutano u pojedinačnoj dozi od 250 I.J./kg/ 3 puta tjedno (tjedna doza 750 I.J./kg). Krvna slika (eritrociti, hemoglobin, retikulociti) je kontrolirana 1x tjedno od početka liječenja do 1 mjesec nakon završetka primjene eritropoetina.

3.3. Statistička obrada podataka

Rezultati su analizirani korištenjem statističkog programa IBM SPSS Statistics V27 s razinom statističke značajnosti $p < 0,05$. Najprije je učinjena deskriptivna statistika kako bi se doznale srednje vrijednosti ispitanika. Zbog malenog broja ispitanika i nezadovoljavanja normalne distribucije korišteni su neparametrijski testovi. Kako bi se odredila razlika na testiranim varijablama između ispitanika korišten je Kruskal-Wallis test, a za uspoređivanje rezultata svakog ispitanika prije i poslije terapije korišten je Friedmannov test.

4. Rezultati

Od 5 ispitanika, 2 su bila ženskog, a 3 muškog spola (Slika 1). Prosječna gestacijska dob iznosila je 228 dana (32 tjedna + 4 dana), u rasponu od 210 dana (30 tjedana + 0 dana) do 270 dana (34 tjedana + 3 dana). Prosječna rodna masa je iznosila 1468 grama, s rasponom od 1230 do 1720 grama.



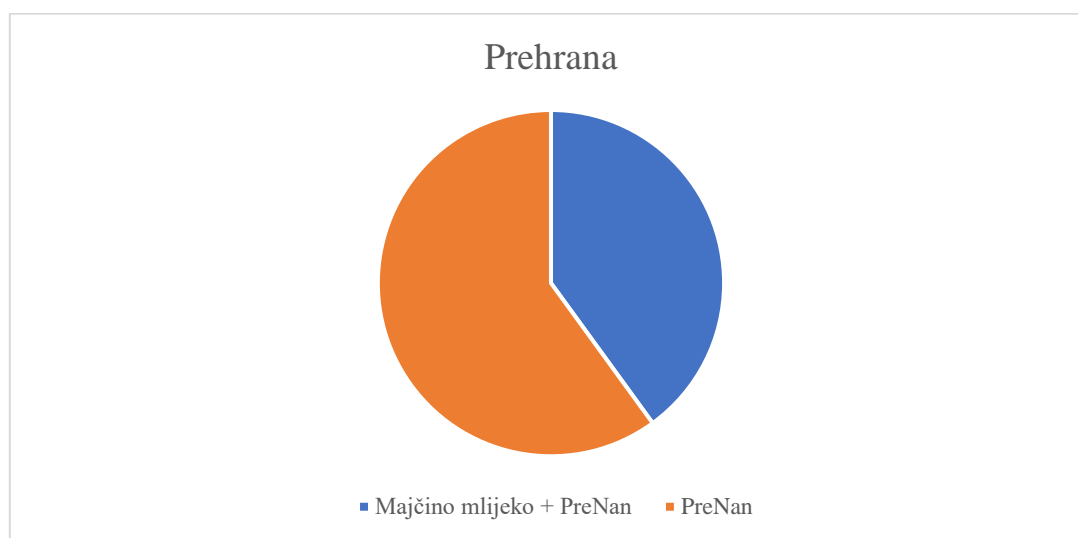
Slika 1. Razdioba pacijenata po spolu

Tablica 1. prikazuje opće podatke o novorođenčadi vezane uz peripartalno razdoblje. U 4 trudnoće postojale su komplikacije: u 2 intrauterini zastoje rasta i u 2 vaginalno krvarenje. Samo jedna, redovito kontrolirana trudnoća, je bila potpuno uredna i završila je urednim vaginalnim porodom bez komplikacija. Preostale 4 trudnoće su dovršene carskim rezom. Indeks vitalnosti po Apgarovoj skali je u troje novorođenčadi bio uredan.

Tablica 1. Opći podaci o novorođenčadi (N = 5)

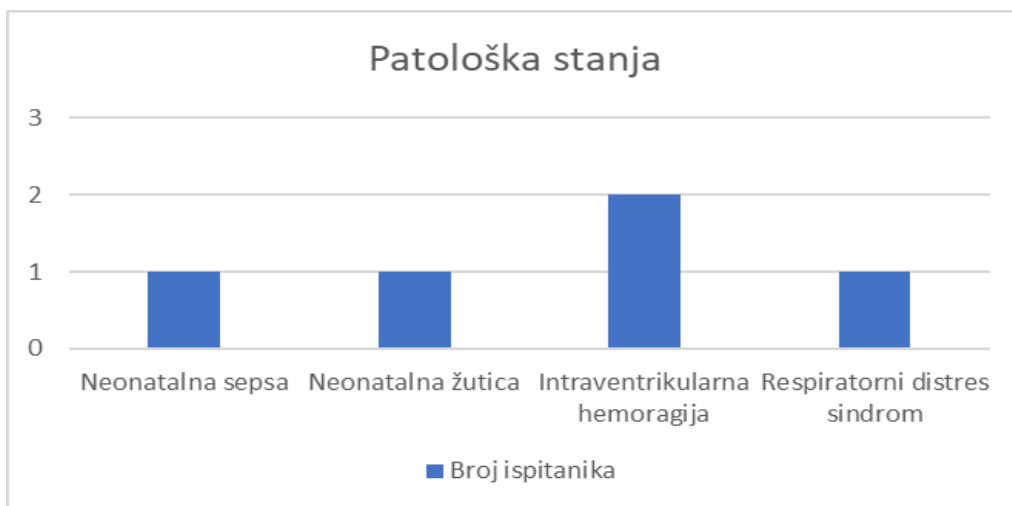
Prosječna gestacijska dob (tjedni + dani)	32+4 (30+0 do 34+3)
Trudnoća	Uredna 1 / komplicirane 4
Porod	Vaginalni 1 / carski rez 4
Indeks vitalnosti APGAR	Uredan 3 / patološki 2
Prosječna rodna masa (grama)	1468 (1230 -1720)

Dva pacijenta su bila na prehrani majčinim mlijekom uz dohranu, a troje je hranjeno isključivo mliječnom formulom „PreNan“ (Slika 2).



Slika 2. Prehrana ispitanika

U 4 pacijenta bila su prisutna patološka stanja: rana novorođenačka žutica, rana novorođenačka sepsa, intraventrikularna hemoragija i sindrom respiratornog distresa. Novorođenačka žutica, rana novorođenačka sepsa i sindrom respiratornog distresa bili su prisutni u po 1 ispitanika. Intraventrikularno krvarenje je dokazano u 2 ispitanika. Jedan ispitanik je imao urednu kliničku sliku (Slika 3).



Slika 3. Patološka stanja u ranoj novorođenačkoj dobi

Svi ispitanici su bili hospitalizirani. Prosječna duljina hospitalizacije je bila 4 dana, s rasponom od 2 do 30 dana.

Uredan klinički nalaz uz uredne vitalne parametre je kod prijema imalo troje pacijenata, dok je u 2 pacijenta zamijećeno bljedilo kože uz uredne vitalne parametre.

U tablici 2. prikazane su vrijednosti krvne slike prije početka terapije.

Tablica 2. Inicijalna krvna slika

Krvni parametar	Prosjek	Raspon
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	3,43	2,69-3,81
Hemoglobin (g/dL)	10,2	9,0-10,9
Hematokrit	0,29	0,27-0,32
Retikulociti (‰)	27,7	15,2-46,0

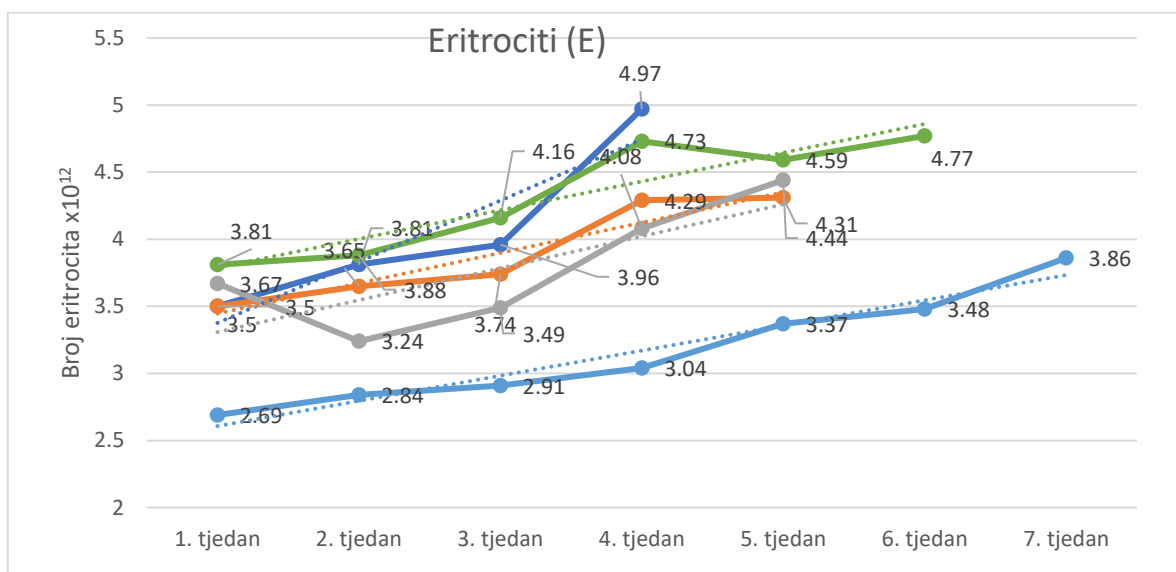
Prosječna dob kod početka terapije eritropoetinom bila je 59 dana (raspon 39 do 94 dana).

Prosječna duljina terapije eritropoetinom iznosila je 32 dana (raspon 22 do 42 dana). Peroralno

željezo je primalo svih 5 ispitanika (feromaltoza, Intrafer), dok su 3 ispitanika primala i peroralnu folnu kiselinu (Folacin). Doza peroralnog željeza iznosila je 2-3 mg/kg/dan, a doza folne kiseline 1 mg/dan.

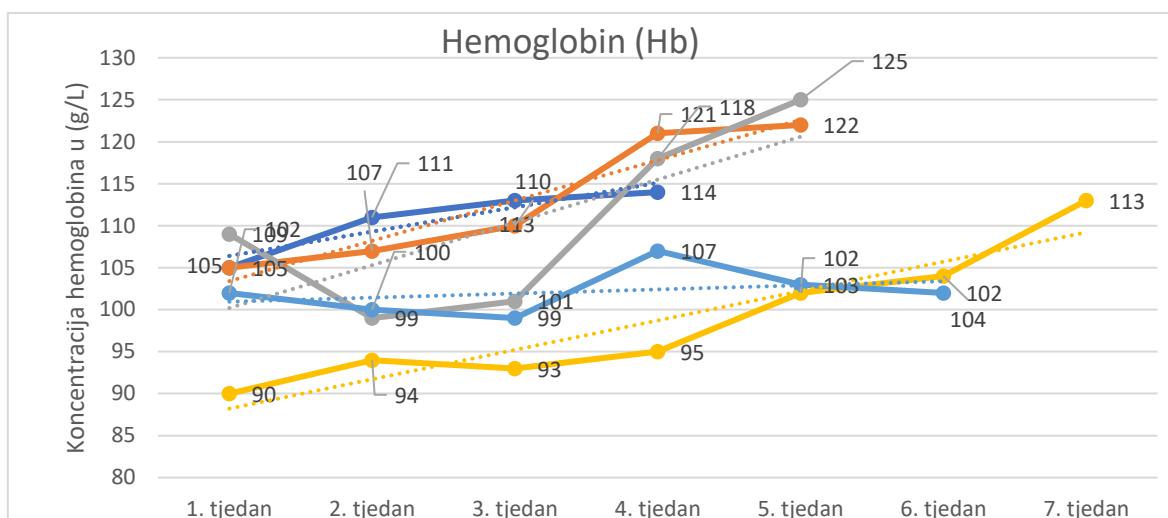
Na slikama 4, 5 i 6 prikazane su kontrolne vrijednosti tjednih kretanja eritrocita, hemoglobina i retikulocita tijekom terapije eritropoetinom.

Prosječna vrijednost eritrocita prije primjene eritropoetina iznosila je $3,43 \pm 0,43 \times 10^{12}/L$, dok je mjesec dana nakon početka liječenja iznosila $4,43 \pm 0,41 \times 10^{12}/L$. Postoji statistički značajna razlika između vrijednosti eritrocita prije terapije i 4 tjedna nakon terapije eritropoetinom ($p < 0,002$).



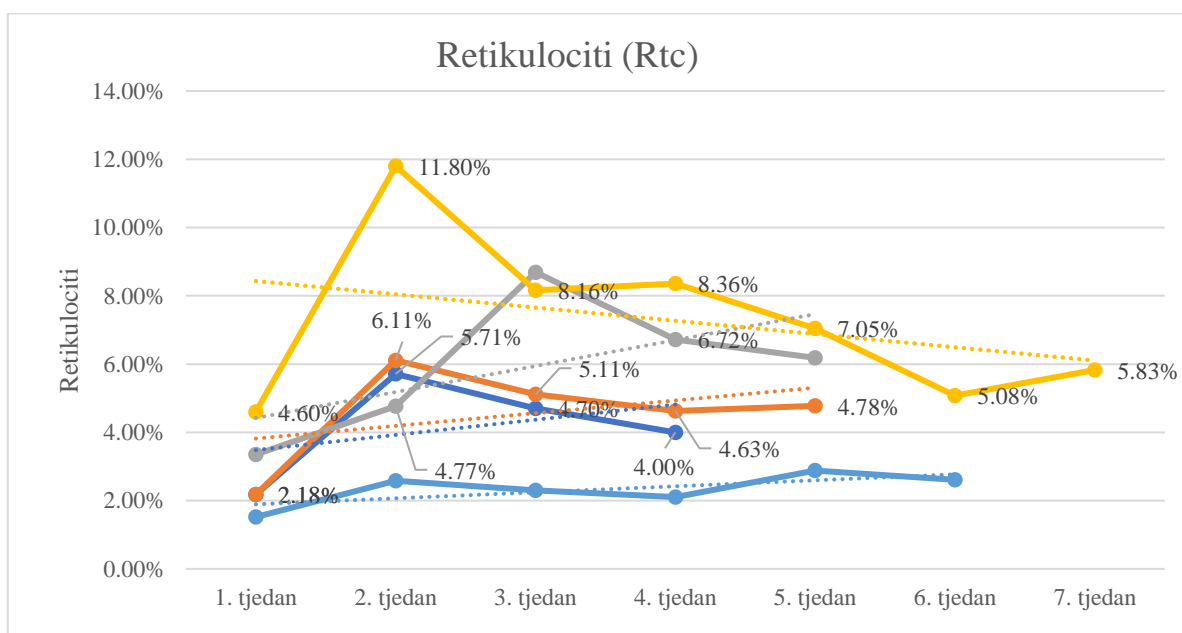
Slika 4. Kontrolne vrijednosti eritrocita

Prosječna izmjerena vrijednost hemoglobina prije liječenja bila je $102,2 \text{ g/L} \pm 7,2$, a 1 mjesec nakon početka liječenja prosječna vrijednost je bila $115,4 \pm 8,6 \text{ g/L}$. Porast koncentracije hemoglobina mjesec dana nakon početka liječenja eritropoetinom je statistički značajan ($p < 0,025$).



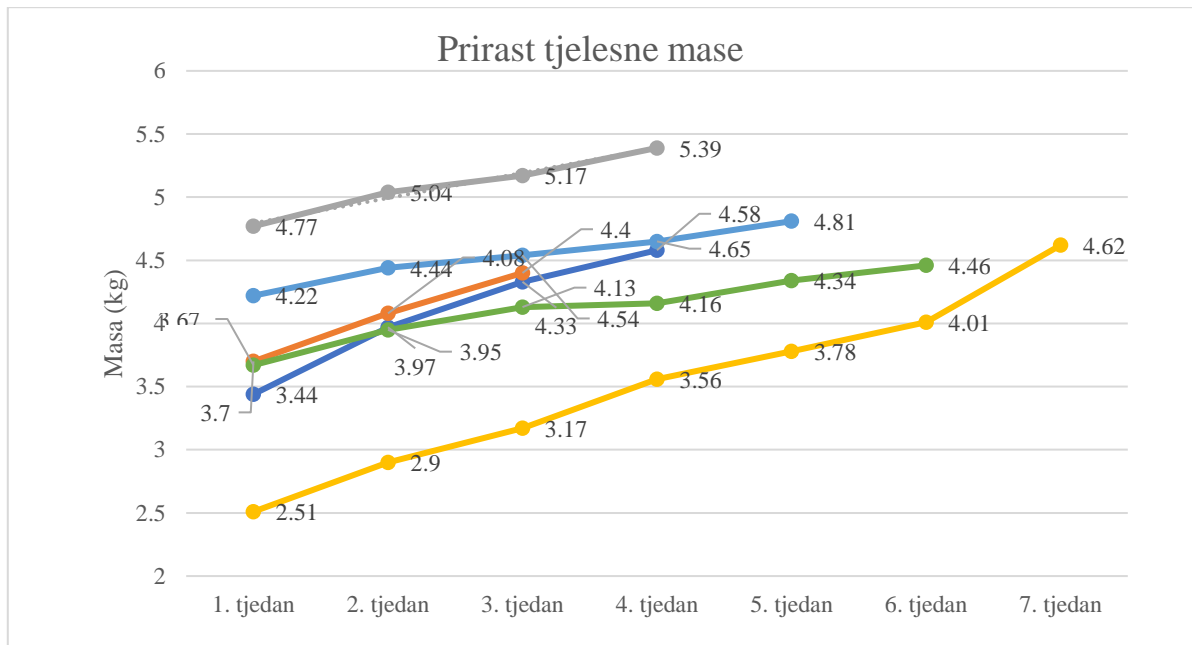
Slika 5. Kontrolne vrijednosti hemoglobina

Prosječne vrijednosti retikulocita prije liječenja bile su $27,7 \pm 12,2\%$, a jedan tjedan nakon početka liječenja $69,8 \pm 34,6\%$. Porast retikulocita tjedan dana nakon početka liječenja eritropoetinom je statistički značajan ($p < 0,014$).



Slika 6. Kontrolne vrijednosti retikulocita

Prosječna tjelesna masa prije početka liječenja iznosila je $3,29 \pm 0,49$ kg, dok je prosječna tjelesna masa nakon provedenog liječenja iznosila $4,47 \pm 0,13$ kg (Slika 7). Prirast tjelesne mase bio je statistički značajan ($p < 0,009$).



Slika 7. Prirast tjelesne mase

Niti jedan pacijent nije primio transfuziju.

U promatranom razdoblju u niti jednog pacijenta nisu zamijećene komplikacije terapije eritropoetinom .

5. Rasprava

Rekombinantni eritropoetin se koristi u liječenju anemije desetljećima i predmet je brojnih randomiziranih studija koje uključuju preko 3000 nedonoščadi. Prema studiji El-Lahony i suradnika objavljenoj 2019. godine, između dvije promatrane skupine nedonoščadi od kojih je jedna bila liječena transfuzijama uz rekombinantni eritropoetin, a druga isključivo transfuzijama eritrocita, uočila se statistički značajna razlika u porastu broja retikulocita, s posljedičnim porastom eritrocita, hemoglobina i hematokrita, te smanjenom potrebom za transfuzijom. (20) Prema Shannon-u i suradnika tjedna primjena rekombinantnog eritropoetina u dozi od 500 I.J./kg stimulira eritropoezu, kontrolira tijek anemije, smanjuje potrebu za transfuzijama, a ne povećava rizik komplikacija kod novorođenčadi niske rodne mase. (21) Prema Zaputović i sur. upotreba eritropoetina u liječenju AOP smanjuje potrebu davanja transfuzija za 60%. (22)

Rezultati ovog istraživanja dokazuju učinkovitost rekombinantnog eritropoetina u liječenju AOP. Terapija eritropoetinom rezultirala je značajnom retikulocitozom nakon jednog tjedna, te statistički značajnim porastom vrijednosti eritrocita i koncentracije hemoglobina nakon jedan mjesec.

Mehanizam djelovanja rekombinantnog eritropoetina je supstitucijski, obzirom da je patofiziološka osnova AOP smanjeno lučenje eritropoetina. Rekombinantni eritropoetin nakon vezanja na aktivacijsko mjesto pokreće unutarstaničnu signalnu kaskadu s ciljem poticanja stanične proliferacije te sprječavanja apoptoze stanica eritroidne loze. Sukladno tome, povećan broj eritrocitnih progenitornih stanica dovodi do naglog povećanja retikulocita (retikulocitna kriza) iza kojeg slijedi povećanje broja eritrocita i koncentracije hemoglobina. (23) Eritropoetin se primjenjuje supkutano. Jedinstvene smjernice ne postoje. Najčešće se preporuča primjena u pojedinačnoj dozi od 250 I.J./kg, tri puta tjedno (ukupna tjedna doza 750 I.J./kg), kroz 4 do 6

tjedana (24). Uz poboljšanje krvnih parametara koji su direktno pod utjecajem eritropoetina, u našem je istraživanju zabilježena i statistički značajna razlika u prirastu tjelesne mase ispitanika.

Primjena eritropoetina je eliminirala potrebu za transfuzijom eritrocita u svih ispitanika, a time i rizik transfuzijskih komplikacija. Naši su rezultati u skladu s objavljenim literaturnim podacima, te potvrđuju opravdanost primjena eritropoetina kao terapijske metode u liječenju AOP.

6. Zaključak

Primjena rekombinantnog eritropoetina u nedonoščadi s anemijom rezultirala je značajnim porastom broja retikulocita, eritrocita i koncentracije hemoglobina, te prirastom tjelesne mase. Liječenje AOP rekombinantnim eritropoetinom je učinkovito. Terapijski cilj je korekcija anemije, poboljšanje općeg stanja nedonoščadi i smanjenje potrebe za transfuzijom krvi. Komplikacije terapije nisu zabilježene. Prospektivne multicentrične studije s uključivanjem velikog broja nedonoščadi doprinijet će novim saznanjima i poboljšanju smjernica za primjenu rekombinantnog eritropoetina u AOP.

7. Sažetak

Anemija je česta u nedonoščadi zbog slabijeg lučenja endogenog eritropoetina s posljedičnom slabijom eritropoezom, češćih flebotomija (uzimanje uzoraka krvi za laboratorijske pretrage) i kraćeg životnog vijeka eritrocita. Klinička slika može varirati od asimptomatske, preko bljedoće i slabog prirasta tjelesne mase, do kardiorespiratornih simptoma i metaboličkih komplikacija. Osnova liječenja je korekcija anemije. Transfuzijsko liječenje se zadnjih desetljeća sve više zamjenjuje primjenom rekombinantnog eritropoetina.

Cilj ovog rada bio je ispitati ulogu rekombinantnog eritropoetina u korekciji anemije i smanjenju potreba za transfuzijom u nedonoščadi s anemijom. U istraživanje je uključeno petero pacijenata s AOP liječenih rekombinantnim eritropoetinom na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka. Primjena rekombinantnog eritropoetina rezultirala je u svih pacijenata značajnim povećanjem broja retikulocita nakon jednog tjedna te značajnim povećanjem broja eritrocita i koncentracije hemoglobina nakon jedan mjesec liječenja. U svih pacijenata zamijećen je značajan prirast tjelesne mase. Komplikacije eritropoetina nisu zabilježene, a niti jedan pacijent nije primio transfuziju eritrocita. Naši rezultati potvrđuju opravdanost primjene eritropoetina u AOP.

Ključne riječi: eritropoetin, anemija, transfuzija

8. Summary

Anemia is a frequent finding in preterm infants due to decreased endogenous erythropoietin production with subsequent suppression of erythropoiesis, frequent phlebotomies (blood sampling for laboratory testing), and the shorter lifespan of erythrocytes. Clinical presentation can vary from asymptomatic or mild symptoms such as palor and growth retardation, to cardiopulmonary symptoms and metabolic complications. The main treatment is the correction of anemia. During the last several decades, red blood cell transfusions are being replaced by application of subcutaneous recombinant erythropoietin.

The aim of this study was to examine the role of recombinant erythropoietin in the correction of anemia and reduction of transfusions in preterm infants with anemia. The study included five patients with AOP treated with recombinant erythropoietin at the Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Rijeka. Administration of recombinant erythropoietin resulted in a significant increase in reticulocyte counts after one week in all patients and a significant increase in red blood cell count and hemoglobin concentration after one month of the treatment. Significant weight gain was observed in all patients. No complications were reported, and no patient received transfusion. Our results confirm the relevance of the use of erythropoietin in AOP.

Key words: erythropoietin, anaemia, transfusion

9. Literatura

1. Mardešić, D; Pedijatrija / Krznarić-Vohalski, G (ur.), Zagreb: Školska knjiga, 2003.
2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31–3.
3. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30451-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30451-0/fulltext)Thelancet.com. [Citirano 2022 Jun 12]. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30451-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30451-0/fulltext)
4. QuickStats: Percentage of preterm births* - United States and selected European countries, 2004 [Internet]. Cdc.gov. 2009 [Citirano 2022 Jun 12]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5850a6.htm> **Pogreška! Referenca hiperveze nije valjana.**
5. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012 [Citirano 2022 Jun 12];379(9832):2162–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682464/>
7. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.

8. Qian M, Yu Z-B, Chen X-H, Xu Y, Ma Y-L, Jiang S-Y, et al. Clinical features of preterm infants with a birth weight less than 1 500 g undergoing different intensities of resuscitation: a multicenter retrospective analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(6):593–8.
9. Allen MC, Capute AJ. The evolution of primitive reflexes in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 1986;20(12):1284–9.
10. Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev*. 1998;12(2):106–14.
11. O'Brien RT, Pearson HA. Physiologic anemia of the newborn infant. *J Pediatr*. 1971;79(1):132–8.
12. Garcia-Prats, MD J. Anemia of prematurity [Internet]. UpToDate. 2022 [Citirano 2022 Jun 12]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity/>
13. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010;24(6):221–5.
14. Anemia of prematurity [Internet]. Medscape.com. 2021 [Citirano 2022 Jun 12]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/978238-overview>
15. Juul SE, Vu PT, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: Post hoc analysis of a randomized clinical trial: Post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;174(10):933–43.
16. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 2021;116(4):366–78.
17. Fried W. Erythropoietin. *Annu Rev Nutr*. 1995;15(1):353–77.

18. Schoener B, Borger J. Erythropoietin Stimulating Agents. [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536997/>
19. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion -it's not that simple. Clin Perinatol [Internet]. 2009 [Citirano 2022 Jun 12];36(1):111–23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161869/>
20. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020;13(3):147–51.
21. Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. Pediatrics. 1995 [Citirano 2022 Jun 12];95(1):1–8.
22. Zaputović S, Krajina R, Samardžija R, Prpić I. Anemija u nedonoščadi: značenje humanoga rekombinantnog eritropoetina. Medicina. 2003;39(1):42-45.
23. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. Exp Hematol. 2008;36(12):1573-1584. doi:10.1016/j.exphem.2008.08.003
24. Rigourd V, Kieffer F, Dommergues MA, et al. [Erythropoietin administration to preterm infants: comparison between subcutaneous and intravenous route]. Arch Pediatr. 2004;11(4):319-326. doi:10.1016/j.arcped.2003.12.025

10. Životopis

Paolo Salamon rođen je u Rijeci 29. svibnja 1997. godine. Osnovnu školu Viktora Cara Emina u Lovranu upisao je 2004. godine, a Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci 2012. godine. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bavio se nogometom te sviranjem u Puhačkom orkestru Lovran. Svira saksofon, klarinet, gitaru i klavir.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisao je 2016. godine. Kroz četvrtu, petu i šestu godinu redovito obnaša dužnosti demonstratora na Katedri za internu medicinu. Fakultetske obveze izvršava u roku. Aktivno je sudjelovao na Kongresu hitne medicine. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom, a pasivno talijanskim.

U slobodno vrijeme voli se družiti s prijateljima i obitelji, svirati, baviti se sportom i putovati.