

# Anemija prematuriteta

---

Dugalić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:979962>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Dugalić

# Anemija prematuriteta

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nade Sindičić Dessardo i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ATP – adenzin trifosfat

BPD – bronhopulmonalna displazija

CRP – C-reaktivni protein

DPG - difosfoglicerat

ELBW –engl. *extremely low birth weight*; nedonoščad izuzetno niske rodne mase

EPO – eritropoetin

FHbF – frakcija fetalnog hemoglobina

fL – femtolitra

Fpn - feroportin

GD – gestacijska dob

Hb – hemoglobin

HbA – adultni hemoglobin

HbF – fetalni hemoglobin

Hct – hematokrit

IUGR – engl. *intrauterine growth restriction*; intrauterini zastoj rasta

IVH – engl. *intraventricular hemorrhage*; intraventrikularno krvarenje

MCV – engl. *mean corpuscular volume*; prosječni volumen eritrocita

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

NIRS - engl *near infrared spectroscopy*; spektroskopija u spektru bliskom infracrvenom

pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

POCT – engl. *point-of-care testing*; analiza pretraga uz bolesnika

PvO<sub>2</sub> – centralni venski tlak kisika

rHuEPO – rekombinantni humani eritropoetin

ROP –engl. *retinopathy of prematurity*; retinopatija prematuriteta

SŽS – središnji živčani sustav

TACO -engl. *transfusion associated circulatory overload*; preopterećenje tekućinom povezano s transfuzijom

TANEC -engl. *transfusion associated necrotizing enterocolitis*; nekrotizirajući enterokolitis povezan s transfuzijom

tcCO<sub>2</sub> – transkutano praćenje parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida

tcO<sub>2</sub> – transkutano praćenje tlaka kisika

TRALI -engl. *transfusion associated lung injury*; ozljeda pluća povezana s transfuzijom

VLBW –engl. *very low birth weight*; nedonoščad vrlo niske rodne mase

WHO –engl. *World Health Organization*; Svjetska zdravstvena organizacija

## Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	1
<b>SUMMARY</b> .....	2
<b>1. UVOD</b> .....	3
1.1. Definicija i klasifikacija nedonošenosti.....	3
1.2. Epidemiologija.....	4
1.3. Uzroci nedonošenosti .....	5
1.4. Osobitosti nedonoščeta .....	6
1.5. Fiziologija eritropoeze u fetusu.....	7
1.6. Fiziološka anemija novorođenčeta .....	7
<b>2. PATOFIZIOLOGIJA ANEMIJE PREMATURITETA</b> .....	10
2.1. Neadekvatna produkcija eritropoetina.....	10
2.2. Fiziologija eritrocita u novorođenačkoj dobi .....	11
2.3. Metabolizam i uloga željeza .....	13
2.4. Jatrogeni gubitak krvi .....	14
<b>3. KLINIČKA SLIKA</b> .....	18
<b>4. LIJEČENJE I PREVENCIJA</b> .....	20
4.1. Transfuzija eritrocita.....	20
4.2. Placentarna transfuzija .....	22
4.2.1. Odgođeno podvezivanje pupkovine .....	22
4.2.2. Istiskivanje pupkovine („ <i>milking</i> “) .....	23
4.3. Eritropoetin .....	23
4.4. Suplementacija željezom .....	24
4.5.1. NIRS .....	25
4.5.2. Kontinuirano transkutano praćenje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (tcCO <sub>2</sub> ) i kisika (tcO <sub>2</sub> ) .....	26

<b>4.6. Laboratorijske tehnike minimaliziranja jatrogenog gubitka krvi u nedonoščadi...</b>	<b>27</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>28</b>
<b>6. Zahvale.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>30</b>
<b>10. Životopis.....</b>	<b>41</b>

## SAŽETAK

### **Naslov: Anemija prematuriteta**

**Autor: Sara Dugalić**

Anemija prematuriteta pojam je koji opisuje anemiju koja se najčešće opaža u nedonoščadi rođene prije 32. tjedna gestacije. Ovaj tip hipoproliferativne anemije se opisuje kao normocitna, normokromna i hiporegenerativna, s koncentracijama serumskog eritropoetina (EPO) značajno nižim od onih u odraslih sa sličnim stupnjem anemije. Također je karakterizira izostanak adekvatnog terapijskog odgovora na primjenu željeza, folata i vitamina E. U većine nedonoščadi anemija neće izazvati značajne kliničke simptome, međutim duboka anemija može biti praćena letargijom, tahikardijom ili bradikardijom, apnoičnim krizama, većom potrebom za kisikom, brzim umaranjem pri hranjenju, slabim prirastom na tjelesnoj masi te povišenim serumskim razinama laktata. Anemija prematuriteta je multifaktorijalna, ali ključni čimbenik za njen nastanak je oslabljen odgovor na EPO, koji u nedonoščeta ima kraći životni vijek te se brže metabolizira. Anemiji doprinose i kraći životni vijek eritrocita, hemodilucija zbog ubrzanog rasta i jatrogeni gubici krvi zbog prečestog uzorkovanja za dijagnostičke analize. Razlog zbog kojeg u nedonoščadi ne dolazi do porasta EPO kao odgovora na anemiju nije poznat. Međutim, eritroidne progenitorske stanice u koštanoj srži su visoko osjetljive na EPO, te su koncentracije ostalih eritropoetičnih faktora rasta odgovornih za produkciju eritrocita normalne. Primjena egzogenog EPOa u prevenciji anemije prematurita povezana je s boljim neurorazvojnim ishodom, kako zbog njegovih neuroprotektivnih svojstava tako i zbog rjeđe primjene transfuzije eritrocita. Odgođenim podvezivanjem pupkovine, kojim se osigurava dostatna placentarna transfuzija, može se odgoditi pojava i umanjiti intenzitet anemije. Iako primjena stimulatora eritropoeze i suplementacija željeza mogu smanjiti težinu anemije, implementacija strožih i standardiziranih kriterija za transfuziju uz minimalizaciju jatrogenih gubitka krvi imaju najznačajniji utjecaj u reduciranju potreba za transfuzijama, kako u nedonoščadi, tako i u terminske novorođenčadi.

**Ključne riječi:** nedonošče, anemija prematuriteta, eritropoetin, jatrogeni gubitak krvi, transfuzija



## **SUMMARY**

### **Title: Anemia of Prematurity**

The term "anemia of prematurity" is used to describe the pattern of anemia in preterm newborns, most commonly observed in infants born before 32 weeks of gestation. This type of hypoproliferative anemia is characterized as normocytic, normochromic, and hyporegenerative, with serum erythropoietin (EPO) concentrations significantly below those found in adults with similar degrees of anemia. This anemia is not responsive to the administration of iron, folate, or vitamin E. While some infants may not show any symptoms, others may exhibit signs of anemia that can be alleviated by erythrocyte transfusion. These signs include lethargy, tachycardia or bradycardia, episodes of apnea, higher oxygen requirements, rapid tiring with nipple feeding, poor weight gain, and elevated serum lactate concentrations. Anemia of prematurity is multifactorial, but central to this condition is a blunted response to EPO, which, in the preterm newborn, has a shorter half-life and is metabolized faster. This is compounded by a shorter erythrocyte lifespan, hemodilution secondary to rapid growth, and the frequent need for blood tests to guide the provision of clinical care. The reason preterm infants do not significantly increase serum EPO concentration during this anemia is not known. However, marrow erythroid progenitors are highly sensitive to EPO, and concentrations of other erythropoietic growth factors responsible for erythrocyte production appear to be normal. The administration of exogenous EPO to prevent and treat the anemia of prematurity reveals a positive effect on decreased transfusion requirements in preterm infants, as well as beneficial neurodevelopmental effects. This condition is likely to be influenced by the practice of deferred cord clamping, which leads to higher initial Hb concentrations in preterm infants. While provision of adequate supplemental iron, and erythropoiesis-stimulating agents like EPO can potentially decrease the need for transfusion and exposure to donor blood in very preterm newborns, implementing more rigorous and standardized transfusion criteria or guidelines, along with minimizing blood loss from phlebotomy, may have the most significant impact in reducing transfusion requirements for both term and preterm infants.

Key words: preterm newborn, anemia of prematurity, erythropoietin, phlebotomy, transfusion

## 1. UVOD

Anemija se definira smanjenim vrijednostima hemoglobina (Hb) ili hematokrita (Hct) za više od 2 standardne devijacije ispod prosjeka za određenu dob. Relativnom anemijom možemo smatrati stanje u kojem su vrijednosti Hb i Hct, iako iznad granica referentnih za dob, nedovoljne za dostatnu opskrbu tkiva kisikom. Može nastati kao posljedica krvarenja, prekomjerne hemolize ili nedostatne proizvodnje crvenih krvnih stanica (1,2,3).

Anemija prematuriteta pojam je koji opisuje anemiju koja se najčešće opaža u nedonoščadi rođene prije 32. tjedna gestacije. Ovaj tip hipoproliferativne anemije karakterizira se kao normocitna, normokromna i hiporegenerativna. Anemija prematuriteta dijelom je posljedica normalnih fizioloških procesa kao što su povećanje tjelesne mase, kraći životni vijek eritrocita i relativno nedovoljna eritopoeza (2). Međutim, jedan od najznačajnijih uzroka anemije u prijevremeno rođenje novorođenčadi je jatrogeni gubitak krvi zbog čestih uzorkovanja za laboratorijske pretrage (44). Duboka anemija u nedonoščadi može dovesti do recidivirajućih apneja, kompromitirane srčane funkcije, zastoja rasta, a povezuje se i s većom smrtnošću (17,45,48). Normalna oksigenacija tkiva ključna je za primjeren postnatalni razvoj organa, pa dugoročne posljedice anemije mogu, uz zaostajanje u rastu i razvoju, rezultirati i lošijim neurorazvojnim ishodom (8,57,100).

Razumijevanje i prepoznavanje fizioloških i nefizioloških procesa koji pridonose nastanku anemije prematuriteta nužni je preduvjet implementacije preventivnih mjera te izbora modaliteta liječenja ove rizične populacijske skupine.

### 1.1. Definicija i klasifikacija nedonošenosti

Prijevremeno rođeno novorođenče (nedonošče) nošeno je kraće od punih 37 tjedana trudnoće, odnosno kraće od 259 dana, računajući od prvog dana posljednje menstruacije (3). Novorođenčad s tjelesnom masom manjom od 2500 grama smatra se "novorođenčadi malene rodne mase". Niska težina pri rođenju novorođenčeta ne mora nužno biti rezultat prijevremenog rođenja, već može nastati kao posljedica intrauterinog zaostajanja u rastu povezanog s raznim čimbenicima. Obje skupine smatraju se ugroženom novorođenčadi zbog specifičnosti u načinu prilagodbe na ekstrasuterini život te većeg rizika ranog i kasnog morbiditeta (103,104). Nedonoščad se može podijeliti u nekoliko skupina.

Prema gestacijskoj dobi dijele se na:

- 1) ekstremno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena prije 28. tjedna trudnoće);
- 2) vrlo prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od početka 28. do kraja 31. tjedna trudnoće);
- 3) umjereno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od početka 32. do kraja 33. tjedna trudnoće);
- 4) kasno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od početka 34. do kraja 36. tjedna trudnoće)

Prema rodnoj masi dijele se na:

- 1) novorođenčad ekstremno niske rode mase, s manje od 1000 g (engl. *extremely low birth weight*; ELBW);
- 2) novorođenčad vrlo niske rodne mase, s manje od 1500 g (engl. *very low birth weight*; VLBW);
- 3) novorođenčad niske rode mase, s manje od 2500 g (engl. *low birth weight*; LBW) (3).

## 1.2. Epidemiologija

Incidencija prijevremenog rođenja na globalnoj razini iznosi otprilike 11% , s varijacijom od 5,5% (Irska) do 19,1% (Bangladeš i Tanzanija). Primjetne su značajne razlike u incidenciji prijevremenog poroda među društvima različitog socioekonomskog statusa (105).

U analiziranih 65 zemalja od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), od 2000. do 2019. godine, u 62 zemlje zabilježen je porast incidencije prijevremenog porođaja. U Republici Hrvatskoj, u kojoj je također zabilježen opisani porast, prevalencija prijevremeno rođene novorođenčadi kreće se od 6 – 8% (106). Razlozi za taj porast su, osim sve bolje epidemiološku evidencije, starija dob trudnica s češćim komorbiditetima te napredak metoda potpomognute oplodnje s porastom broja višeplođnih trudnoća.

U zemljama s niskim socioekonomskim statusom više od 90% nedonoščadi gestacijske dobi < 28 tjedana umire u ranom novorođenačkom razdoblju. S druge strane, u visoko razvijenim zemljama preživljava ih više od 90% (105,106,107).

### **1.3. Uzroci nedonošenosti**

Uzrok prematuriteta, odnosno prijevremenog porođaja, za više od 50% pojedinačnih slučajeva nije poznat (3). Poznati uzroci se mogu podijeliti u one koji se odnose na majku, one koje se odnose na trudnoću te one koje se odnose na dijete.

Karakteristike majke koje mogu biti uzrokom prijevremenog rođjenja djeteta su nizak socioekonomski i obrazovni status te izrazito mlađa ili starija dob majke. Također postoji poveznica između prolongiranog teškog fizičkog rada tijekom trudnoće i prijevremenog poroda. Mehanizmi kojima demografske karakteristike majke utječu na prijevremeni porod su nepoznati (9-12).

Osobitosti trudnoće koje povećavaju rizik od prijevremenog poroda su višeplovna trudnoća, vaginalno krvarenje zbog abrupcije placente ili placente previje, polihidramnion, insuficijencija cerviksa te bolesti za vrijeme trudnoće (astma, dijabetes, hipertenzija). Kao najznačajniji uzrok prematuriteta ističe se intrauterina infekcija, odnosno korioamnionitis, prisutan u 40% -70% prijevremenih poroda (9,13).

Najznačajniji fetalni uzroci prematuriteta su kromosomske anomalije i kongenitalne malformacije fetusa (3).

#### 1.4. Osobitosti nedonoščeta

Specifične tjelesne i fiziološke osobine nedonoščadi otežavaju im prilagodbu na ekstrauterine uvjete života i čine ih podložnima nizu akutnih ali i kroničnih zdravstvenih teškoća.

Veliki omjer površine tijela i mase uzrokuje sklonost novorođenčadi brzom gubitku topline i posljedičnoj hipotermiji. Kod nedonoščadi i novorođenčadi male rodne mase taj omjer je još i veći (3,16).

Nezrela regulacija disanja jedna je od bitnih značajki nedonoščadi. Ova nezrelost se manifestira periodičnim disanjem i sklonosti apnejama koje mogu rezultirati intermitentnom hipoksijom. Respiratornu funkciju dodatno kompromitira nedostatak plućnog surfaktanta i nezrelost respiratorne membrane. Torakalna stijenka je mekana čime je povećan rad disanja. Oslabljeni refleksi kašlja, gutanja i sisanja povećavaju rizik od aspiracije sadržaja u donje dišne puteve (14).

Prehranu nedonoščeta otežava, zbog nezrelosti odsutna, koordinacija živčano-mišićnog sustava koji je uključen u hranjenje te se prehrana u ranom postnatalnom periodu osigurava putem nazogastrične sonde (15).

Nerijetko prisutne metaboličke komplikacije uključuju hipoglikemiju, hipokalcemiju i metaboličku acidozu. Povećan je i rizik od patološke žutice (19).

Komplikacije prematuriteta dijele se na kratkoročne, koje nastaju u najranijoj životnoj dobi i dugoročne, koje se mogu javiti i kasnije, a često nedonoščad prate cijelog života.

Najčešće kratkoročne komplikacije su respiratorni distres sindrom, rana i kasna neonatalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis (NEK), intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*, IVH), periventrikularna leukomalacija, retinopatija nedonoščeta (engl. *retinopathy of prematurity*, ROP) i osteopenija (3, 5, 49, 57, 98-101).

Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja odnose se na povećan rizik za razvoj kroničnih bolesti poput astme, dijabetesa, hipertenzije i pretilosti, te na neurorazvojna odstupanja koja za posljedicu mogu imati poteškoće u psihosocijalnom i emocionalnom funkcioniranju (27).

## **1.5. Fiziologija eritropoeze u fetusu**

Eritropoeza u fetalno doba proces je stvaranja crvenih krvnih stanica koje su od vitalnog značaja za prijenos kisika u organizmu. Razvoj eritropoeze regulira se različitim čimbenicima, uključujući hormon EPO koji se izlučuje u bubregu fetusa. EPO stimulira proizvodnju crvenih krvnih stanica tako da potiče diferencijaciju matičnih stanica u eritrocite.

Eritropoeza se može podijeliti na primitivni i konačni oblik. Primitivna eritropoeza nastaje u žumanjčanoj vreći te uključuje eritroblaste koji zadržavaju jezgru. Glavni organ odgovoran za eritropoezu u fetusu je jetra koja počinje proizvoditi crvene krvne stanice već u ranom fetalnom razvoju. Tijekom fetalnog razdoblja, eritropoeza se postupno premješta iz jetre u koštanu srž. Ovaj prijelaz započinje oko 20. tjedna trudnoće i dovršava se u trećem tromjesečju. U trećem tromjesečju trudnoće, fetus ubrzano raste, što rezultira proizvodnjom eritrocita koja je 3-5 puta veća u usporedbi s proizvodnjom kod odraslih osoba. Nakon rođenja, kada koštana srž postaje glavno mjesto stvaranja eritrocita, drugačije okruženje rezultira deseterostrukim smanjenjem eritropoeze što vodi u privremeno stanje tzv. fiziološke anemije (102, 108).

Osim smanjene proizvodnje eritrocita u koštanoj srži, na pojavu prolazne anemije utječu i drugi čimbenici, kao što su razrjeđivanje krvi zbog povećanja volumena plazme i povećana razgradnja crvenih krvnih stanica. Težina anemije obrnuto proporcionalno korelira s gestacijskom dobi i rodnom masom (26,109).

## **1.6. Fiziološka anemija novorođenčeta**

Tijekom prvih tjedana nakon rođenja u sve novorođenčadi nastupa fiziološki pad Hct, odnosno pad koncentracije Hb što rezultira različitim stupnjevima (relativne) anemije. Ovo sniženje vrijednosti rezultat je fizioloških čimbenika, te se stoga naziva fiziološkom anemijom novorođenčeta (23). Također se koristi i naziv "trimenonska redukcija hemoglobina", budući da se događa u prva tri mjeseca života djeteta (3). U donošene novorođenčadi, koncentracija Hb smanjuje se sa 146-225 g/L pri rođenju na 100-120 g/L u dobi od 8. do 10. tjedna života (26).

Jedan od uzroka ove pojave u novorođenčadi je prilagodba na ekstrauterine uvjete života. Naime, izvan maternice je daleko više kisika dostupno za vezanje na Hb, te zasićenost

Hb kisikom raste s 50%, koliko je bilo intrauterino, na 95% i više. Potom slijedi razvojni prijelaz sa sinteze fetalnog hemoglobina (HbF), koji ima visoki afinitet za kisik, na sintezu adultnog hemoglobina (HbA), s niskim afinitetom vezanja kisika (2, 3, 20).

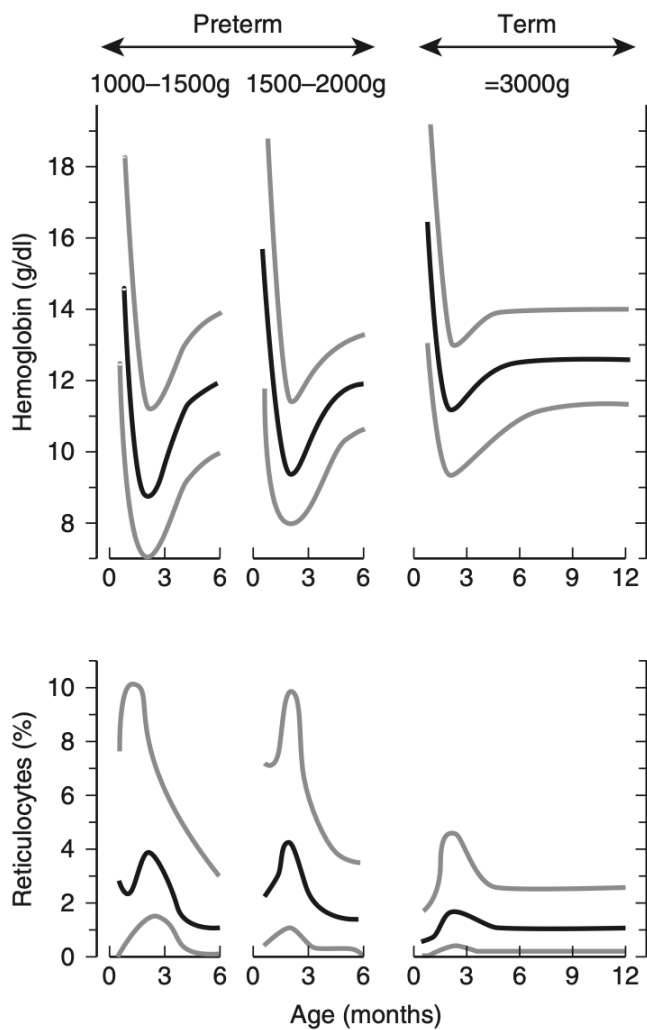
Dok je u relativno hipoksičnom intrauterinom okolišu razina EPO visoka, eritropoeza je aktivna. Odmah po rođenju, porast koncentracije kisika u krvi te izdašnija dostava kisika tkivima negativnom povratnom spregom reguliraju koncentraciju eritropoetina (2). Zbog negativne povratne sprege aktivnost EPO u prvom tjednu života novorođenčeta je zanemariva što rezultira padom broja retikulocita i razine Hba (24, 25).

Nastanku fiziološke anemije novorođenčeta doprinosi i skraćen životni vijek eritrocita novorođenčeta (24).

Jedna od uzroka nastanka redukcije razine Hba u novorođenčadi je i hemodilucija. Taj proces se događa zbog porasta volumena krvi, koji prati naglo povećanje tjelesne mase karakteristično za prve mjesec života. Izrazito povećanje mase tijela nije popraćeno proporcionalnim povećanjem mase eritrocita, što doprinosi nastanku anemije (24).

Fiziološka anemija izraženija je i nastupa ranije u nedonoščadi i novorođenčadi male rodne mase u odnosu na terminsku novorođenčad. U nedonoščadi su najniže izmjerene vrijednosti hemoglobina između 4. i 6. tjedna, koje iznose 70-80 g/L (26).

Usporedba koncentracija Hba te razine retikulocita kod terminske novorođenčadi i nedonoščadi prikazana je na slici 1.



Slika 1. Srednje vrijednosti hemoglobina i retikulocita u donošene novorođenčadi i nedonoščadi (sive linije označavaju gornji i donji raspon normale (crna linija)).

Novorođenčad rođena prije termina postaje anemična ranije u postnatalnom razdoblju, a koncentracije hemoglobina kasnije se vraćaju na normalu. Preuzeto od Dallman PR. Anemia of prematurity. Annual review of medicine (1).



## 2. PATOFIZIOLOGIJA ANEMIJE PREMATURITETA

### 2.1. Neadekvatna produkcija eritropoetina

EPO regulira dostavu kisika tkivima kontrolom eritropoeze. Kad se registrira hipoksija tkiva, povećava se transkripcija i ekspresija EPO mRNA, proizvodnja EPO raste te on, djelujući na eritroidne progenitorske stanice, stimulira eritropoezu. Ukoliko je volumen eritrocita adekvatan, ekspresija EPO gena se utišava, te dolazi do slabljenja eritropoeze (61).

Smanjena proizvodnja EPO najvažniji je čimbenik za nastanak anemije prematuriteta. Snižene vrijednosti EPO koje se pronalaze kod nedonoščadi predstavljaju normalno fiziološko stanje u kontekstu razvoja djeteta. Naime, u fetusa i nedonoščeta postoji smanjena osjetljivost na tkivnu hipoksiju i anemiju u usporedbi sa kasnijom životnom dobi (26). Tijekom normalnog razvoja, događa se premještanje primarne proizvodnje EPO, iz jetre, područja niske osjetljivosti na sniženu količinu kisika, u bubreg, područje visoke osjetljivosti na tkivnu hipoksiju. Niska osjetljivost tkiva jetre, kao mjesta produkcije glavnog pokretača eritropoeze, na anemiju i hipoksiju je bitan fetalni mehanizam obrane od nastanka sindroma policitemije, odnosno hiperviskoznosti. Ova promjena glavnog mjesta proizvodnje događa se tijekom kasnog fetalnog i ranog novorođenačkog života a prijevremeno rođenje djeteta neće utjecati na njezino ubrzanje (4). Poslijedično dolazi do atenuiranog odgovora u proizvodnji EPO na niske vrijednosti Hb nedonoščeta (28). Razine EPO u plazmi počinju rasti kada su vrijednosti Hb 10-11 g/dL, ali snaga odgovora ovisi o individualnoj specifičnoj krivulji disocijacije kisika. Također, proizvodnja EPO obrnuto je proporcionalna centralnom venskom tlaku kisika (PvO<sub>2</sub>), s najsnažnijom ekspresijom EPO pri vrijednosti PvO<sub>2</sub> nižom od 4 kPa, koja se događa kad je vrijednost Hb prosječno 9,2 +/- 1,6 g/dL (29).

U nedonoščadi također postoji povećan klirens, povećan volumen distribucije i brža frakcijska eliminacija EPO, koji svi vode do nižih cirkulirajućih razina EPO u odnosu na terminsku novorođenčad (28). Razine EPO u prematurusa slične su razinama odraslih ljudi koji nemaju anemiju (29). Budući da se zbog nedostatka EPO utišava djelovanje koštane srži, snižene su i razine retikulocita u krvi te se anemija prematuriteta svrstava u hipoproliferativne anemije (25).

## 2.2. Fiziologija eritrocita u novorođenačkoj dobi

Eritrociti u neonatalnom periodu drugačiji su od onih kod odrasle osobe. Razlikuju se u veličini, obliku, globinskoj komponenti te u staničnom metabolizmu. Fetalni eritrociti su veći i više variraju oblikom od eritrocita odraslih. Najveći su u ranoj gestaciji te se polako smanjuju, s vrijednošću MCV (engl. *mean corpuscular volume*; prosječni volumen eritrocita) od 114 fL u terminu poroda, te dosežu veličinu kao u odraslih u dobi od jedne godine. Osim toga, razmazi periferne krvi novorođenčeta imaju veći broj akantocita, "target cells" te nezrelih eritrocita, nego razmazi periferne krvi odrasle osobe.

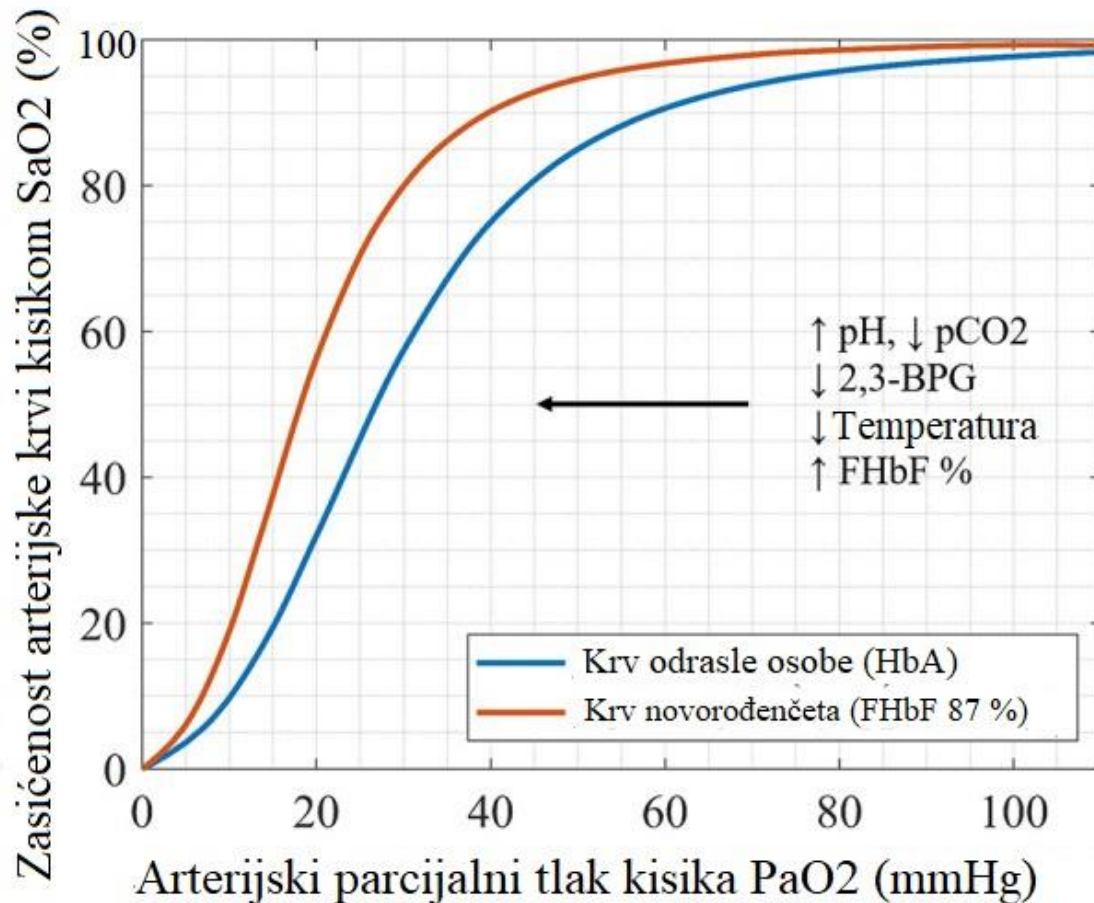
Za razliku od eritrocita odrasle osobe, u kojima se nalazi HbA, 70-90 % hemoglobina u eritrocitu nedonoščeta čini HbF. HbF ne reagira sa 2,3-difosfogliceratom (DPG), uzrokujući pomak disocijacijske krivulje hemoglobina u lijevo (20). Pomak krivulje osigurava adekvatnu dostavu kisika fetusu u intrauterinim uvjetima gdje je parcijalni tlak kisika snižen, kao i smanjeno iskorištavanje kisika u perifernim tkivima (75). Razlika između disocijacijske krivulje HbF i HbA, kao i faktori koji utječu na afinitet Hb za kisik prikazana je na slici 2.

Porast vrijednosti pH, pad temperature, sniženje parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida ( $p\text{CO}_2$ ) i 2,3-BPG te povećanje frakcije HbF (frakcija Hbf – FHbF) pomiče disocijacijsku krivulju kisika u lijevo, što znači da se povećava afinitet Hb za kisik, odnosno dolazi do redukcije otpuštanja kisika u tkiva (110).

Nadalje, jedna od bitnih značajki eritrocita novorođenčeta je skraćeno trajanje života. U usporedbi s eritrocitima odrasle osobe, čiji je životni vijek 120 dana, životni vijek novorođenačkih eritrocita je 60-90 dana, a u nedonoščadi još je i kraći te traje 35-50 dana. Uzrok tomu se nalazi u metabolizmu eritrocita, koji sadrži veće količine adenozin trifosfata (ATP) i iskorištava veće količine glukoze nego eritrocit odrasle osobe. Također imaju niže razine glutation-peroksidaze, methemoglobin reductaze i karboanhidraze. Niže razine ovih enzima uzrokuju da su novorođenački eritrociti osjetljiviji na oksidativno oštećenje, što rezultira stvaranjem methemoglobina i Heinzovih tjelešaca te doprinosi skraćenom životnom vijeku eritrocita. Osim toga, HbF ima tendenciju denaturacije i oštećenja membrane "iznutra", što dovodi do uništenja stanice (20).

U laboratorijskom nalazu, s obzirom na karakteristike eritrocita, anemija prematuriteta je normokromna i normocitna (5). Kod nedonoščadi porođajne mase 1-1.5 kg vrijednosti Hb

između 4. i 6. tjedna života iznose otprilike 8 g/dL, dok kod prematurusa čija je porođajna masa bila manja od 1 kg, najniže vrijednosti iznose oko 7 g/dL (4).

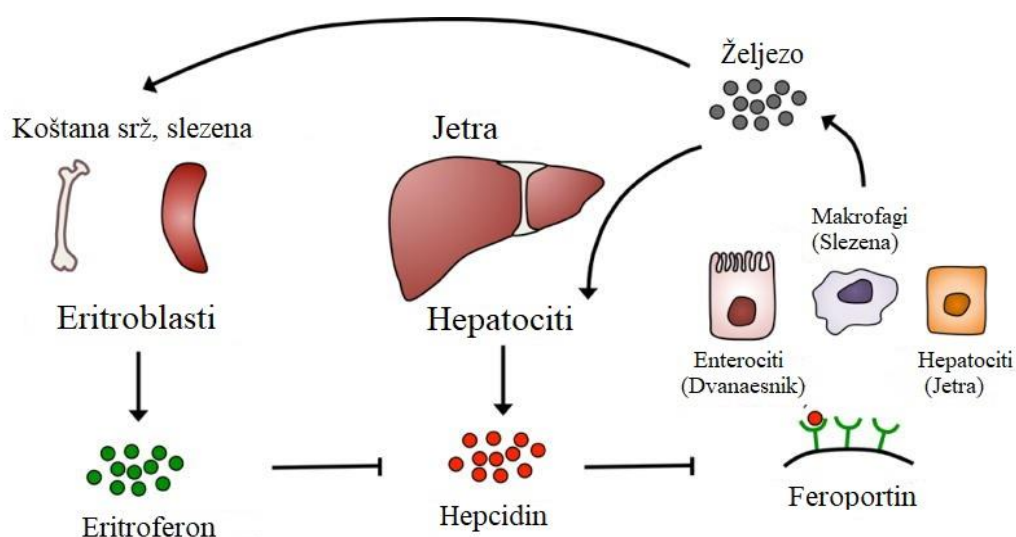


Slika 2. Disocijacijska krivulja kisika krvi novorođenčeta i krvi odrasle osobe, uz prikazane faktore koji mijenjaju afinitet vezanja Hb-a za kisik: pH, parcijalni tlak ugljikovog dioksida ( $pCO_2$ ), 2,3-bifosfoglicerat (2,3-BPG), frakcija HbF (FHbF). Preuzeto i modificirano od Pritišanac E, Urlesberger B, Schwabegger B, Pichler G. Fetal Hemoglobin and Tissue Oxygenation Measured With Near-Infrared Spectroscopy-A Systematic Qualitative Review (75).

### 2.3. Metabolizam i uloga željeza

Potrebe za željezom su osobito visoke tijekom 3.tromjesječja fetalnog života i novorođenačkog razdoblja, razdoblja diferencijacije i naglog rasta. Stoga neučinkovita homeostaza željeza tijekom ovih razdoblja može rezultirati usporenim razvojem mozga i kognitivnih funkcija (21).

Ravnoteža željeza regulirana je kako bi se spriječio nedostatak željeza, kao i preopterećenje organizma željezom. Ova homeostaza se postiže putem regulacije pohrane, ponovne upotrebe u eritrocitima i apsorpcije željeza. Iz tog razloga, kada razine željeza u tijelu nisu zadovoljavajuće, njegova apsorpcija se povećava. S druge strane, kad su razine zadovoljavajuće, apsorpcija željeza se reducira. Nadalje, kad postoji višak željeza, ono se pohranjuje u eritrocitima u obliku feritina, te u jetri, slezeni i koštanoj srži u obliku hemosiderina. Ferroportinom (Fpn) posredovano otpuštanje slobodnih iona željeza u plazmu je neophodno za apsorpciju, ponovnu uporabu te općenito za homeostazu željeza. Promet željeza je kontroliran hepcidinom u organima koji izražavaju ferroportin, čija ekspresija je regulirana željezom, hipoksijom, upalom i drugim čimbenicima (21,22). Budući da je željezo značajna komponenta u produkciji eritrocita, fiziološki mehanizmi regulacije razine željeza istovremeno utječu i na eritropoezu (51). Na slici 3 je prikazan međudodnos metabolizma željeza i procesa eritropoeze.



Slika 3. Shematski dijagram interakcije metabolizma željeza i eritropoeze. Preuzeto i modificirano od Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease (51).

U normalnim fiziološkim uvjetima, željezo se nalazi u vezanom obliku jer na taj način ne uzrokuje reakcije slobodnih radikala, u suprotnom čimbenik je rizika za nastanak cerebralne ozljede u nedonoščadi (22).

U novorođenačkom periodu održavanje homeostaze željeza je od iznimne važnosti, a posebice je izazovno u nedonoščadi, koji su posebno podložni deficitu željeza, zbog neadekvatne prehrane željeza uzrokovane prijevremenim porodom, naglim početkom postnatalne eritropoeze i naglim rastom nakon rođenja (31, 33,34). Što je nedonošče nezrelije pri rođenju, to je sklonije nastanku nedostatka željeza zbog manje zalihe željeza u tijelu u času rođenja (22,34,35). Do 75 % prijenosa željeza od majke fetusu odvija se tijekom trećeg trimestra trudnoće (5,30).

Tkivne zalihe željeza potroše se najprije u one nedonoščadi koja imaju najbrži postnatalni rast (36). Potonje se posebno odnosi na najnezreliju nedonoščad u koje se očekuje najveći i najbrži zamah rasta (engl. *catch-up*) (37). Unatoč tome, zaliha željeza pri rođenju ne utječe značajnije na dinamiku rasta nakon rođenja (38, 39). Endogene zalihe osigurat će potrebe za željezom do trenutka kad je njihova tjelesna masa dvostruko veća od one pri rođenju, što se otprilike događa u 2. ili 3. mjesecu života (39).

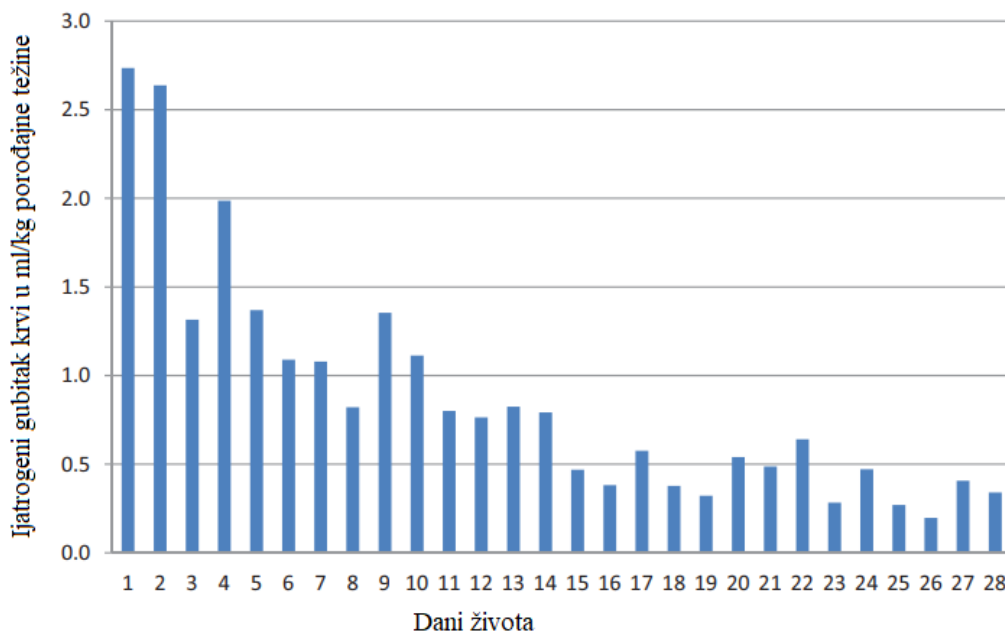
Učinci nedostatka željeza obuhvaćaju više organskih sustava i očituju se kao usporen rast, gastrointestinalne smetnje i tireoidna disfunkcija (40). Veliki problem nedostatka željeza je njegov utjecaj na mozak u razvoju. Anemija je tipično kasni znak i ukazuje na značajnu depleciju zaliha željeza (39).

#### **2.4. Jatrogeni gubitak krvi**

Jedan od najznačajnijih čimbenika anemije prematuriteta je jatrogeni gubitak krvi zbog čestih uzorkovanja za laboratorijske pretrage (2). Sve su brojnija istraživanja kojima se ukazuje da laboratorijskim uzorkovanjem nedonoščad može kumulativno izgubiti i više od polovice cirkulirajućeg volumena krvi u prvim tjednima nakon rođenja.

Nadalje, pronađena je direktna korelacija između jatrogenih gubitka krvi i volumena transfuzije eritrocita (42,43). Transfuzije eritrocita povezuju se sa povećanom incidencijom morbiditeta i mortaliteta ove rizične populacijske skupine. Redukcija jatrogenih gubitaka krvi umanjila bi ne samo potrebu za transfuzijama, nego i štetne ishode primjene transfuzija (43).

Cirkulirajući volumen krvi u nedonoščeta iznosi 90-105 ml/kg (41). Procjenjuje se kako gubitak krvi zbog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi, tijekom prvih 6 tjedana života iznosi između 11-22 ml/kg tjedno. Ta količina krvi je značajna jer čini 10-25 % sveukupne cirkulirajuće krvi nedonoščeta (26). Prema istraživanju Counsilmana i suradnika, količina krvi oduzeta za uzorkovanje u prvih 28 dana života doseže vrijednosti i do 30 ml/kg tjedno (43). Na slici 4. je vidljivo kako se najveći gubitak krvi uzorkovanjem događa u prvom tjednu života, te se potom postupno smanjuje. Jedan od uzroka tomu je činjenica kako su ovi bolesnici respiratorno najnestabilniji tijekom prvih 7 dana života kada zahtijevaju respiratornu potporu (invazivnu i neinvazivnu), te s njom povezanu, učestalu kontrolu plinova u krvi (43).



Slika 4. Gubitak krvi uzorkovanjem u ml/kg porođajne težine u prvih 28 dana života. Preuzeto i modificirano od Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, Te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures (43).

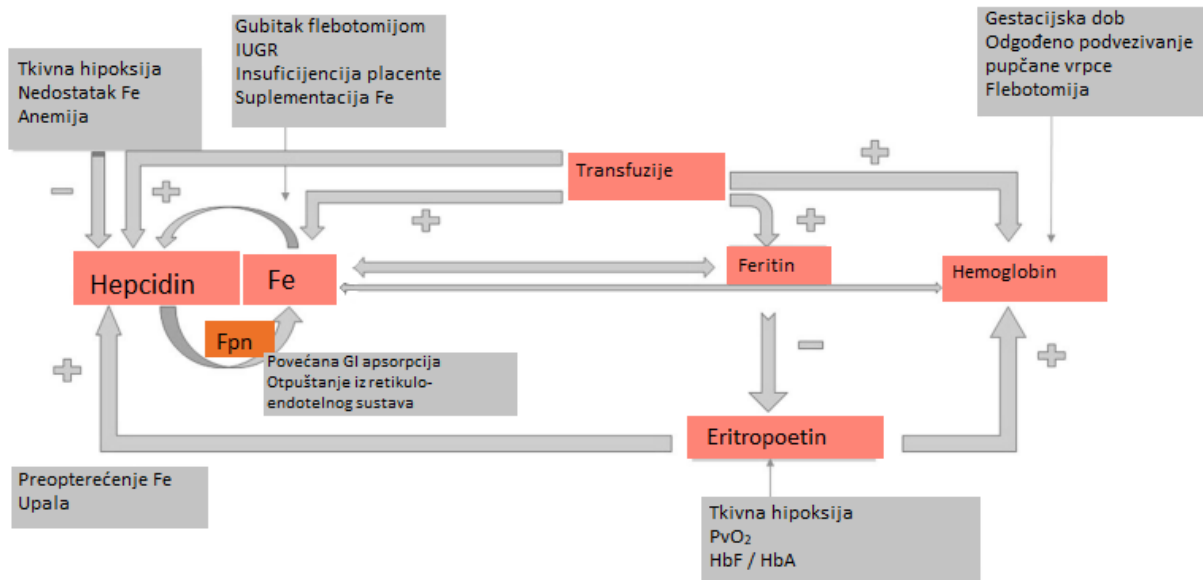
Razlike u količini jatrogenog gubitka krvi prisutne su i u različitoj gestacijskoj dobi nedonoščeta. Naime, gubitak krvi je obrnuto proporcionalan gestacijskoj dobi, što je vidljivo na slici 5.

Budući da je jatrogeni način gubitka krvi jedan od ključnih čimbenika koji doprinose nastanku anemije prematuriteta, svaka strategija ograničenja tog gubitka je od krucijalne važnosti u prevenciji teških oblika anemije (26, 41, 43).



Slika 5. Medijan kumulativnog gubitka krvi u ml/kg porođajne mase tjedno tijekom prvih 28 dana života. Preuzeto i modificirano od Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, Te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures (43).

Na slici 6 je prikazan složen međudnos svih čimbenika koji doprinose nastanku anemije prematuriteta.



Slika 6. Međudnos Hb, homeostaze željeza, EPO te čimbenika koji utječu na njih. IUGR – engl. intrauterine growth restriction, intrauterini zastoj rasta; PvO<sub>2</sub> – centralni venski tlak kisika; HbF – fetalni hemoglobin; HbA – adultni hemoglobin; Fe – željezo; Fpn – ferroportin. Preuzeto i modificirano od Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? (5).



### 3. KLINIČKA SLIKA

Ono što anemiju čini patološkim, a ne fiziološkim stanjem, su njezini nepovoljni učinci na tkiva kad postoji neravnoteža između potreba i opskrbe kisikom (5, 57). Znakovi anemije u nedonoščadi kao što su desaturacija, apneja i tahikardija su nespecifični i mogu biti prisutni kod različitih stanja, poput sepse, postojeće plućne patologije (npr. respiratorni distress sindrom) ili gastroezofagealnog refluksa (58). Simptomatska anemija se ne pojavljuje pri unaprijed definiranim razinama Hb, nego ovisi o individualnoj sposobnosti zadovoljavanja potreba tkiva za oksigenacijom (57).

Znakovi anemije mogu se podijeliti u dvije skupine: oni koji nastaju kao kompenzacijski odgovor te akutne i kronične posljedice anemije.

Kompenzacijski odgovori reflektiraju pokušaje nedonoščeta za zadovoljavanjem tkivnih potreba za kisikom. Ti odgovori su hemodinamski i respiratorni. Dostava kisika krvlju određena je s dvije glavne komponente, srčanim izbačajem i krvnim protokom kroz tkiva. Tahikardija se javlja kao način povećanja ejsijske frakcije srca. Osim toga, ukoliko je značajno narušena dostava kisika, krvni protok može biti preusmjeren iz kože, mišića i gastrointestinalnog sustava u korist prioriternih organa, mozga i srca koji su najosjetljiviji na hipoksiju. Nadalje, pojačana je stimulacija respiracijskog centra u mozgu, s posljedičnom tahipnejom. Ona se javlja ne samo zbog pokušaja povećanja parcijalnog tlaka kisika u krvi, nego i zbog popratne metaboličke acidoze (57).

Akutne i kronične posljedice anemije se javljaju kada kompenzacijski mehanizmi zakažu, kao rezultat nedostatne dostave kisika tkivima. Čak i minimalan utjecaj anemije, odnosno hipoksije, na središnji živčani sustav nedonoščeta može rezultirati promjenom obrasca disanja, periodičnim disanjem ili apnejom (59, 60). Nemogućnost primjerenog odgovora na stresore koji su povezani sa povećanom potrošnjom kisika dovode do prebačaja na anaerobni metabolizam s posljedičnom metaboličkom laktatnom acidozom (57). Nerijetko je prisutna smanjena aktivnost i letargija, problemi sa prehranom te usporen rast i razvoj.

Nedonošče ima velike potrebe za kisikom, zbog povećanog omjera površine i mase te zbog velikih anaboličkih potreba tijekom faze ubrzanog rasta i razvoja. Istraživanja su pokazala smanjen porast tjelesne mase u djece s anemijom, unatoč primjerenom kalorijskom unosu (57,94).

Organska disfunkcija je ozbiljna posljedica anemije koja je uzrokovana hipoksijskom ozljedom tkiva. Posebno je zabrinjavajući utjecaj anemije na mozak i neurorazvoj. Podloga za

to je multifaktorijalna i obuhvaća cerebralnu hipoksiju, ishemiju, oksidativnu ozljedu i fluktuacije u cerebralnoj perfuziji (8). Bitno je naglasiti činjenicu kako organsko oštećenje ne nastaje samo kao rezultat hipoperfuzije i hipoksije, nego također i kao posljedica reperfuzijske ozljede nakon primjene krvnih pripravaka (5, 96).

U današnje doba preživljava sve veći broj izuzetno nezrele nedonoščadi, no gotovo polovina preživjele nedooščadi GD < 25 tjedana ima značajne dugoročne neurološke poteškoće (100). Kronična izloženost hipoksiji na životinjskim modelima se pokazala kao uzrok ozljede bijele tvari mozga koja je povezana s usporenim razvojem (5). Ozljeda bijele tvari značajno doprinosi lošim dugoročnim neurološkim ishodima, a anemija je prepoznata kao jedan od glavnih uzroka njenog nastanka (98-101). Stoga je optimizacija postupaka liječenja i njege u cilju što optimalnijeg neurološkog razvoja područje od iznimnog interesa.

## 4. LIJEČENJE I PREVENCIJA

### 4.1. Transfuzija eritrocita

Gotovo sva nedonoščad gestacijske dobi <28 tjedana tijekom hospitalizacije razvije anemiju i u većini slučajeva primi barem jednu transfuziju koncentrata eritrocita. Većina veoma nezrele nedonoščadi primi prvu transfuziju krvi već tijekom prva dva tjedna života, kada su jatrogeni gubitci i najveći (32).

Transfuzija se smatra sigurnim postupkom, međutim u nedonoščadi ona nosi niz potencijalnih rizika nastanka kratkoročnih ali i dugoročnih komplikacija (5, 50, 61, 76-80). Prema rezultatima dva velika klinička istraživanja liječenje anemije prematuriteta transfuzijom eritrocita nema značajnih prednosti (47,48). Štoviše, sve više se ističu negativni ishodi korištenja transfuzije kao modaliteta liječenja (50,76-80). Osim općih rizika transfuzije, koji uključuju primjenu nepodudarajuće krvi te reakcija povezanih sa transfuzijom, u nedonoščadi se pojavljuju i specifični negativni ishodi. Progresija IVH može nastati zbog volutraume i oštećenja nezrelih krvnih žila u germinativnom matriksu. Teži oblici premature retinopatije nedvojbeno su povezani s većim brojem primljenih transfuzija eritrocita (80,84,85). NEK se pojavljuje unutar 72 sata od primjene transfuzije (TANEC, *engl. transfusion associated necrotizing enterocolitis*) (50). Postoji nekoliko hipoteza nastanka NEKa nakon transfuzije, neke od kojih su: imunosni odgovor na biološke medijatore u transfundiranoj krvi; kronična anemija i reperfuzijska ozljeda; aktivacija T-crypt antigena (5, 54-56). Vjerojatnost pojavljivanja NEKa povezanog s transfuzijom je obrnuto proporcionalna porođajnoj masi nedonoščeta (80,83). Ozljeda pluća povezana s transfuzijom (*engl. transfusion associated lung injury*, TRALI) je dobro istražena negativna posljedica transfuzije kod odraslih, podloga kojoj su oksidativni stres i upala (46). Ta dva uzroka se pripisuju i nastanku bronhopulmonalne displazije (BPD) kod nedonoščadi, te premda je zbog respiratorne nestabilnosti prematurusa teže uspostaviti direktnu uzročno-posljedičnu vezu, istraživanja pokazuju kako se TRALI pojavljuje u 8-10 % slučajeva nakon transfuzije (5,81,82). Navedena pojava oksidativnog distresa je posljedica povećanja razine nevezanog željeza u plazmi, koje je također uzrokom preopterećenja jetre željezom u VLBW nedonoščadi (52,53). Od ostalih potencijalnih neželjenih ishoda, ističu se preopterećenje tekućinom (TACO, *engl. transfusion associated circulatory overload*) i elektrolitni disbalans (61).

Osim uloge transfuzije u složenim multikauzalnim patofiziološkim osnovama spomenutih kliničkih entiteta višestruke transfuzije suprimiraju endogenu eritropoezu i odgađaju prirodni oporavak anemije.

Svjesnost o brojnim rizicima primanja transfuzije eritrocita dovela je do promjena u kliničkoj praksi kojima je cilj smanjiti potrebu za transfuzijama krvi u neonatalnim intenzivnim odjelima kako bi se poboljšali zdravstveni ishodi nedonoščadi (80). Jedna od mjera je primjena restriktivnih kriterija za transfuziju koncentrata eritrocita, koji su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Restriktivni kriteriji za transfuziju eritrocita. Preuzeto od Franz AR, Engel C, Bassler D, Ruediger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial (7).

	<b>Prag za transfuziju koncentrata eritrocita, hemoglobin g/L (Hct %)</b>	
<b>Dob (dani)</b>	Kritično stanje*	Nekritično stanje
<b>&lt; 8</b>	113 (<34)	93 (<28)
<b>8-21</b>	100 (<30)	80 (<24)
<b>&gt;21</b>	90 (<27)	(<21)

\*Respiratorna potpora (MV ili CPAP-FiO<sub>2</sub> > 25%) ili >6 apneja/24 h koje zahtijevaju intervenciju ili >4 desaturacije-SpO<sub>2</sub> <60%/24 h ili sepsa/NEK s cirkulacijskim kolapsom i vazoaktivnom potporom ili PDA koji zahtijeva liječenje

## **4.2. Placentarna transfuzija**

Placentarna transfuzija podrazumijeva prijenos rezidualne placentarne krvi u novorođenče tijekom prvih nekoliko minuta nakon rođenja i učinkovita je metoda podizanja razine HbF-a, što za posljedicu ima povećan sadržaj kisika u krvi i njegovu bolju isporuku. Cilj placentarne transfuzije je osiguravanje prelaska dodatnog volumena krvi iz posteljice u novorođenče. Naime, tijekom gestacije fetalna krv cirkulira unutar feto-placentarne jedinice. Sredinom trudnoće otprilike ista količina krvi pripada fetusu i posteljici. Krajem trudnoće taj odnos se mijenja, te otprilike jedna trećina volumena krvi pripada posteljici, a dvije trećine fetusu (62).

### **4.2.1. Odgođeno podvezivanje pupkovine**

Po rođenju, ranim podvezivanjem pupkovine oko 30 % feto-placentarnog volumena zaostaje u posteljici. Odgođenim podvezivanjem pupkovine od 60 sekundi odnosno 3-5 minuta smanjuje se rezidualni placentarni volumen na 20 % odnosno 13 % cirkulirajućeg feto-placentarnog volumena. Pretpostavlja se da je placentarna transfuzija proces koji rezultira prijenosom cca 30 ml/kg krvi iz posteljice u novorođenče (62).

Iako fiziologija placentarne transfuzije u nedonoščadi nije još u potpunosti istražena, relativna redukcija volumena krvi, eritrocita i željeza uslijed preranog podvezivanja pupkovine je u prematurusa još izraženija nego u terminske novorođenčadi, s obzirom da veći relativni udio intrauterinog volumena krvi ostaje zadržan u posteljici (63).

U svrhu potkrjepljivanja što kvalitetnijih smjernica za ranu novorođenačku skrb, 2021. godine objavljena je meta-analiza utjecaja odgođenog podvezivanja pupkovine na ishod nedonoščadi s <34 tjedna gestacije kojom su uključene 42 studije i 5722 djece. Zaključeno je kako odgođeno podvezivanje dovodi do boljeg ishoda u kontekstu ranog preživljavanja te smanjene potrebe za inotropnim lijekovima i transfuzija krvnih derivata. Međutim, nije pronađen značajan utjecaj na pojavu karakterističnih patologija prematuriteta (IVH, NEK, BPD) (64).

Kontraindikaciju predstavlja narušena placentalna cirkulacija (zbog abrupcije placente, placente preavije ili avulzije pupčane vrpce). Osim njih, moguće kontraindikacije od strane majke su hemoragija i hemodinamska nestabilnost (65).

#### 4.2.2. Istiskivanje pupkovine („*milking*“)

Druga intervencija kojom se novorođenčetu nakon rođenja osigurava dodatni volumen krvi je „*milking*“ odnosno istiskivanje krvi iz pupkovine. Tim postupkom se ubrzano, obično u vremenu kraćem od 30 sekundi, prstima u 3 do 5 ponavljanja iz pupkovine istisne krv niz pupčanu vrpču u smjeru od posteljice prema djetetu. Ova metoda može predstavljati alternativu u slučajevima kada postupak odgođenog klemanja pupkovine nije moguće provesti ili zbog potrebe djeteta za neposrednom reanimacijom ili zbog kontraindikacija od strane majke (92). Međutim, u nedonoščadi GD manje od 28 tjedana se ne preporuča činiti istiskivanje pupkovine zbog povećanog rizika za IVH (93).

#### 4.3. Eritropoetin

Budući da se pod pojmom anemija prematuriteta podrazumijeva anemija sa neprimjereno niskim vrijednostima endogenog EPO za težinu anemije, razumljivo je kako se kao jedna od osnovnih strategija liječenja smatra korištenje stimulatora eritropoeze, odnosno rekombinantnog humanog EPO (rHuEPO) (61). Dokazano je kako nedonoščad posjeduje adekvatan broj eritroidnih progenitorskih stanica dobrog odgovora na stimulaciju eritropoetinom. Glavne prednosti korištenja rHuEPO u usporedbi s transfuzijom eritrocita jest umanjivanje rizika od neželjenih ishoda transfuzije, te se pokazalo kako se potreba za transfuzijom eritrocita smanjuje kod nedonoščadi tretirane rHuEPO (66).

Iako su u odraslih zabilježene nuspojave terapijskog korištenja rHuEPO, poput policitemije, hipertenzije, srčanog i moždanog udara; nijedan od ovih nepovoljnih ishoda nije zabilježen u nedonoščadi (61). rHuEPO, ovisno o primijenjenoj dozi, povećava eritropoezu i broj retikulocita, (67) te smanjuje potrebu za primjenom transfuzije eritrocita (69,86-89). Jedini potencijalni nepovoljni učinak primjene rHuEPO je povećan rizik za nastanak ROP (69). Druge značajne nuspojave korištenja rHuEPO nisu pronađene (61). Osim svog učinka na eritropoezu, potencijalno značajan pozitivan ishod primjene rHuEPO je njegovo neuroprotektivno djelovanje te poboljšanje kognitivnog razvoja nedonoščadi (90).

Premda idealan trenutak početka primjene rHuEPO još uvijek nije točno definiran, pokazalo se da je sigurno i učinkovito aplicirati rHuEPO tri puta tjedno nedonoščadi do navršenog 32. tjedna GD, u dozama od 200 UI/kg intravenski ili 400 UI/kg subkutano (68).

Budući da pojačana eritropoeza nakon aplikacije rHuEPO troši zalihe željeza u tijelu, nužna je istovremena suplementacija željeza u količini od 4-6 mg/kg dnevno (61).

#### **4.4. Suplementacija željezom**

Između 25 i 85 % nedonoščadi razvije deficijenciju željeza tijekom novorođenačkog razdoblja (70,71). Gestacijski nezrelija i manja nedonoščad imaju veći rizik za razvoj nedostatne količine željeza u ranijoj dobi (39). Stoga je enteralna suplementacija željezom standardna praksa na neonatalnim intenzivnim odjelima, koja počinje kad se započne s enteralnom ishranom nedonoščeta (5). Parenteralna suplementacija željezom nije u standardnoj uporabi. Budući da se željezo normalno ne izlučuje stolicom i urinom, sva količina parenteralno primijenjenog željeza zadržava se u tijelu (72). Međutim, parenteralna primjena željeza je korisnija i učinkovitija od enteralne kada se željezo dodaje uz rHuEPO, za poticanje eritropoeze (73).

Američka pedijatrijska akademija (engl. *American Academy of Pediatrics*) preporučuje započeti primjenu elementarnog željeza u dobi od 2 tjedna, 2-4 mg/kg dnevno, Kao što je navedeno, doza se povećava ukoliko se uz željezo primjenjuje i EPO (74).

#### **4.5. Neinvazivne (transkutane) metode praćenja**

Na slici 7 prikazane su dvije metode neinvazivnog praćenja nedonoščadi korištene na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb; „Near infrared“ spektroskopija (NIRS) te kontinuirano transkutano praćenje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (tcCO<sub>2</sub>).

Slika 7. NIRS i tcCO<sub>2</sub> Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu



#### 4.5.1. NIRS

Budući da su razine Hb pri kojima dolazi do nesrazmjera između dostave i potrošnje kisika individualne, mogućnost regionalnog praćenja tkivne oksigenacije pomaže objektiviziranju učinaka anemije kod svakog djeteta (5,57,97). NIRS omogućava kontinuirano i neinvazivno praćenje oksigenacije tkiva u najnezrelije kritično bolesne novorođenčadi na neonatalnim intenzivnim odjelima i omogućuje ciljano djelovanje. NIRS karakteriziraju jednostavnost primjene i dostupnost kontinuiranih mjerenih vrijednosti „uz postelju bolesnika“. Za razliku od pulsne oksimetrije, koja mjeri zasićenost arterijske krvi kisikom, NIRS prati tkivnu opskrbu i potrošnju kisika (98).

Osim korištenja cNIRS-a, također se istražuje korist NIRSa u praćenju gastrointestinalne i renalne oksigenacije. Kao potencijalna korist njegovog korištenja se smatra mogućnost sprječavanja akutne bubrežne ozljede te praćenje hemodinamskih promjena koje su povezane s nastankom i napredovanjem NEKa (97,100).



#### 4.5.2. Kontinuirano transkutano praćenje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (tcCO<sub>2</sub>) i kisika (tcO<sub>2</sub>)

Kontinuirano transkutano praćenje parcijalnog tlaka kisika (tcO<sub>2</sub>) i ugljičnog dioksida (tcCO<sub>2</sub>) zadovoljavajuće korelira s analizama plinskog analizatora krvi. Kao što samo ime govori, tcO<sub>2</sub> i tcCO<sub>2</sub> elektrode mjere parcijalni tlak kisika kroz kožu. Stoga je bitno da elektroda bude postavljena na područje tijela na kojem postoji adekvatna perfuzija da se izbjegnu lažno niski rezultati. Također je važno za naglasiti kako transkutane elektrode detektiraju promjene u oksigeniranosti krvi sa određenom odgodom, koja je procijenjena na 16 sekundi te je moguće postojanje razdoblja kada mjerenje nije moguće obaviti. Nadalje, ove metode zahtijevaju redovitu kalibraciju i usporedbe s rezultatima serumskih mjerenja (91).

Na slici 8 je prikazan položaj optičkog senzora NIRSa na čelu nedonoščeta te tcCO<sub>2</sub> elektrode.



Slika 8. Položaj optičkog senzora NIRSa na čelu nedonoščeta te tcCO<sub>2</sub> elektrode. Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

#### **4.6. Laboratorijske tehnike minimaliziranja jatrogenog gubitka krvi u nedonoščadi**

Za rutinske testove, kao što su određivanje krvne grupe, krvna slika i C-reaktivi ptotein (CRP) koji se izvode odmah po rođenju djeteta koristi se placentalna krv. Prema rezultatima Lin i suradnika količina krvi uzeta za laboratorijske pretrage je za 19 % veća od stvarnih potreba laboratorija (95). Stoga su za uzimanje uzoraka krvi u neonatalnim jedinicama u korištenje uvedene posebne mikroeprove sa jasno označenim potrebnim minimalnim volumenom krvi (6, 26).

Posljednjih godina je tehnološki napredak doveo do mogućnosti analiziranja tvari iz krvi uzimanjem mikro uzorka krvi. Analiza pretraga uz bolesnika (POCT, *engl. point-of-care testing*) omogućuje analizu uzoraka pune krvi u količinama koje se mjere u mikrolitrima za razliku od velikih hematoloških analizatora koji zahtijevaju višestruko veće količine krvi (6).

Općenite mjere redukcije gubitaka krvi kod nedonoščadi se fokusiraju na procjeni kliničke relevantnosti određenog laboratorijskog testa, smanjenju učestalosti vađenja krvi te praćenje volumena krvi koji je uzet od nedonoščeta (5).

## 5. ZAKLJUČAK

Anemija prematuriteta stanje je usporedivo sa fiziološkom anemijom terminskog novorođenčeta. Unatoč tome, zbog fizioloških specifičnosti nedonoščadi, potrebe dostatne opskrbe tkiva kisikom za normalan postnatalni rast i razvoj te veće sklonosti razvoju patoloških stanja, anemija prematuriteta ne može se smatrati benignim stanjem. Budući da je glavna karakteristika anemije nedostatna razina EPO u krvi, kao osnovni modalitet liječenja primjenjuje se egzogeni eritropoetin, koji osim ublažavanja anemije ispoljava i pozitivne učinke na neurokognitivni razvoj nedonoščeta.

U slučajevima duboke anemije, praćene kliničkim simptomima nerijetko je potrebna primjena transfuzije eritrocita, koja je u nedonoščadi povezana s brojnim neželjenim posljedicama. Iz tog razloga je primjena preventivnih strategija, u svrhu reduciranja broja transfuzija u neonatalnim odjelima, od iznimne važnosti. Općenite mjere redukcije gubitaka krvi kod nedonoščadi se fokusiraju na procjeni kliničke relevantnosti određenog laboratorijskog testa, smanjenju učestalosti vađenja krvi te praćenje volumena krvi koji je oduzet od nedonoščeta.

Neinvasivne metode praćenja kliničkog statusa nedonoščeta kao što su transkutano praćenje parcijalnog tlaka kisika ( $tcO_2$ ) i ugljičnog dioksida ( $tcCO_2$ ) te NIRS kojim je moguće kontinuirano pratiti oksigenaciju tkiva, također povoljno djeluju na redukciju jatrogenih gubitaka krvi zbog manje potrebe za laboratorijskim nadzorom.

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Nadi Sindičić Dessardo na uloženom trudu i stručnoj pomoći tijekom izrade ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška kroz cijeli studij.

## 7. Literatura

1. Dallman PR. Anemia of prematurity. *Annu Rev Med.* 1981;32:143-160.
2. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):239-247.
3. Mardešić D. i suradnici. *Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Školska knjiga, 2016.
4. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2010;24(6):221-225.
5. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low?. *J Perinatol.* 2021;41(6):1244-1257.
6. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. *Br J Haematol.* 2020;188(3):354-366.
7. Franz AR, Engel C, Bassler D, Ruediger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial. *Jama.* 2020;324(6):560-70.
8. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and Red Blood Cell Transfusions, Cerebral Oxygenation, Brain Injury and Development, and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
10. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F11–14.
11. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health* 1997; 87: 199–204.

12. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 182–187.
13. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94: 5–11.
14. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol*. 2021;41(9):2111-2123.
15. Jones MW, Morgan E, Shelton JE. Dysphagia and oral feeding problems in the premature infant. *Neonatal Netw*. 2002;21(2):51-7.
16. Knobel-Dail RB. Role of effective thermoregulation in premature neonates. *Research and Reports in Neonatology*. 2014;4:147-156.
17. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianoy RS, Leone CR, Marba ST, et al. Brazilian Network on Neonatal Research. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2011;159(3):371-376.
18. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the "fragile" infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013;10(2):86-90.
19. Aynalem S, Abayneh M, Metaferia G, Demissie AG, Gidi NW, Demtse AG, et al. Hyperbilirubinemia in Preterm Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Ethiopia. *Glob Pediatr Health*. 2020;7.
20. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol*. 2007;31(4):254-261.
21. Lönnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *J Pediatr*. 2015;167(4):8-14.
22. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol*. 2019;10:463.

23. Strauss RG. Neonatal anemia: pathophysiology and treatment. *Immunol Invest.* 1995;24(1-2):341-351.
24. O'Brien, R. T., & Pearson, H. A. Physiologic anemia of the newborn infant. *The Journal of Pediatrics*,1971;79(1),132–138.
25. Kumar K. Anemia in new born. *Pediatr Dimens.* 2016;1(4).
26. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews.* 2008;9(11).
27. Pravia C.I , Benny M. Long term consequences of prematurity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* December. 2020, 87 (12) 759-767.
28. Widness JA, Veng-Pedersen P, Peters C, Pereira LM, Schmidt RL, Lowe LS. Erythropoietin pharmacokinetics in premature infants: developmental, nonlinearity, and treatment effects. *J Appl Physiol.* 1996;80:140–148.
29. Stockman JA 3rd, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey RE. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr.* 1984;105:786–792.
30. Widdowson, E.M.; Spray, C.M. Chemical Development in utero. *Arch. Dis. Child.* 1951; 26: 205–214.
31. German KR, Juul SE. Iron and Neurodevelopment in Preterm Infants: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021; 13(11):3737.
32. Puia-Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, Daniel CJ, Kumar KR, Athavale K, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2019;39(12):1670-1675.
33. Pettei MJ, Weinstein T, Eden A. Screening for Iron Deficiency. *Pediatrics.* 2016;137(6).
34. Takala TI, Mäkelä E, Suominen P, Matomäki J, Lapinleimu H, Lehtonen L, et al. Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(9):1295-1301.

35. Schiza V, Giapros V, Pantou K, Theocharis P, Challa A, Andronikou S. Serum transferrin receptor, ferritin, and reticulocyte maturity indices during the first year of life in 'large' preterm infants. *Eur J Haematol.* 2007;79(5):439-446.
36. Hågå P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(5):637-641.
37. Halvorsen S, Seip M. Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life; the anemia of prematurity-etiology, pathogenesis, iron requirement. *Acta Paediatr.* 1956;45(6):600–617.
38. Sichieri R, Fonseca VM, Hoffman D, Trugo NM, Moura AS. Lack of association between iron status at birth and growth of preterm infants. *Rev Saude Publica.* 2006; 40(4):641–647.
39. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009 ; 36 (1) : 27-42.
40. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clinics in Perinatology.* 2000; 27(1): 119–129.
41. Fikac L. Neonatal Blood Loss Risks. *Crit Care Nurs Q.* 2019;42(2):202-204.
42. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med.* 2019;380(3):242–251.
43. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, Te Pas AB, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2660-2665.
44. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology.* 2014;106(3):245-253.
45. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics.* 2003(4):838-845.
46. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136:788–799.



47. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1685–1691.
48. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301–307.
49. 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.
50. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7-16.
51. Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease. *British journal of haematology*. 2016;174(5):661-673.
52. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:188–193.
53. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, et al. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:101–105.
54. Hall N, Ong EG, Ade-Ajayi N, Fasoli L, Ververidis M, Kiely EM, et al. T cryptantigen activation is associated with advanced necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2002;37:791–793.
55. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care*. 2012;12:232–236.
56. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, Villa S, Fumagalli M, Agosti M, et al. Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an

- observational study of a cohort of very low birth weight infants. *Am J Perinatol.* 2017;34:88–95.
57. Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clin Perinatol.* 1995; 22: 609–625.
58. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AWG, Morris JK, Aladangady N: Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med* 2015; 13.
59. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics.* 1987 Jul;80(1):79-84.
60. Rigatto H, Brady JP: Periodic breathing and apnea in preterm infants: II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972; 50:219-228.
61. Juul, S. Erythropoietin in anemia of prematurity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25, 80–84.
62. Farrar D, Airey R, Law GR, Tuffnell D, Cattle B, Duley L. Measuring placental transfusion for term births: weighing babies with cord intact. *BJOG* 2011; 118(1): 70–75.
63. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006; 117(1): 93–98.
64. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, Díaz-Rossello JL, Duley L, Aziz K, et al. Umbilical cord management for newborns less than 34 weeks gestation: a meta analysis. *Pediatrics* 2021;147(3).
65. Surak A, Elsayed Y. Delayed cord clamping: Time for physiologic implementation. *J Neonatal Perinatal Med.* 2022;15(1):19-27.
66. Doyle JJ. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity. *Semin Perinatol.* 1997 Feb;21(1):20-7.

67. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rhEPO Study Group. *J Pediatr.* 1998;132:866–870.
68. Callhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, Ohls RK, Schibler KR, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol.* 2000;27:733–753.
69. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3.
70. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics.* 2000;106(4):700–706.
71. Halliday HL, Lappin TR, McClure G. Iron status of the preterm infant during the first year of life. *Biol Neonate.* 1984;45(5):228–235.
72. Heese HD, Smith S, Watermeyer S, Dempster WS, Jakubiec L. Prevention of iron deficiency in preterm neonates during infancy. *S Afr Med J.* 1990;77(7):339–345.
73. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, Lombard KA, Lubec G, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants. *Pediatr.* 2001;107(1):78–85.
74. Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec;84(6):1412-21.
75. Pritišanac E, Urlesberger B, Schwabegger B, Pichler G. Fetal Hemoglobin and Tissue Oxygenation Measured With Near-Infrared Spectroscopy-A Systematic Qualitative Review. *Front Pediatr.* 2021 Aug 13;9:710465.
76. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78:214-219.
77. Collard KJ, Godeck S, Holley JE, Quinn MW. Pulmonary antioxidant concentrations and oxidative damage in ventilated premature babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:412-416.

78. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001;62:57-63.
79. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion.* 2011;51:1170-1178.
80. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr* 2014; 3(3): 19-29.
81. Rashid N, Al-Sufayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol.* 2013;33:292–6.
82. Grev JE, Stanclova M, Ellsworth MA, Colby CE. Does red blood cell transfusion-related acute lung injury occur in premature infants? A retrospective cohort analysis. *Am J Perinatol.* 2017;34:14–18.
83. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr.* 2010 Dec;157(6):972-978.e1-3.
84. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al.. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010;25:418-424.
85. Bolisetty, S., Dhawan, A., Abdel-Latif, M., Bajuk, B., Stack, J., & Lui, K. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics* 2013, 133(1), 55–62.
86. 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 Sep;13(3):147-151.
87. Whitehall JS, Patole SK, Campbell P. Recombinant human erythropoietin in anemia of prematurity. *Indian Pediatr* 1999;36:17–27.

88. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Larguía M, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066–1072.
89. Yasmeeen BHN, Akhter S, Akhter F, Jahan R, Hassan M, Hoque MM. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) reduces transfusion requirements in anaemia of prematurity. *North Int Med Coll J.* 2015;6:53–56.
90. Fischer HS, Reibel NJ, Bühler C, Dame C. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017 May;139(5):e20164317.
91. Poets CF. Noninvasive Monitoring and Assessment of Oxygenation in Infants. *Clin Perinatol.* 2019;46(3):417-433.
92. Blank DA, Polglase GR, Kluckow M, Gill AW, Crossley KJ, Moxham A, et al. Haemodynamic effects of umbilical cord milking in premature sheep during the neonatal transition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(6): 539–546.
93. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA.* 2019 Nov 19;322(19):1877-1886.
94. JAMA. 2019 Nov 19;322(19):1877-1886.
95. Stockman JA 3rd, Clark DA. Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. *Am J Dis Child.* 1984 Sep;138(9):828-30.
96. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):E19.
97. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2016;315:889–897.
98. Garvey, A. A., & Dempsey, E. M. Applications of near infrared spectroscopy in the neonate. *Current Opinion in Pediatrics,* 2018, 30(2), 209–215.

99. Garvey, A., Kooi, E., Smith, A., & Dempsey, E. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant. *Children*, 2018, 5(7), 94.
100. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* (2015) 52:143–152.
101. Pavlek LR, Mueller C, Jebbia MR, Kielt MJ, Fathi O. Near-Infrared Spectroscopy in Extremely Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2021 Jan 21;8:624113.
102. Brown NC, Inder TE, Bear MJ, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW. Neurobehavior at term and white and gray matter abnormalities in very preterm infants. *J Pediatr.* 2009; 155:32–38.
103. Letsky EA. Erythropoiesis in pregnancy. *J Perinat Med.* 1995;23(1-2):39-45.
104. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal* 2013;1:26-36.
105. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:192-198.
106. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal* 2019;7:37-46.
107. Rodin U, Filipović-Grčić B, Đelmiš J, Glivetić T, Juras J, Mustapić Ž, et al. Perinatal Health Statistics as the Basis for Perinatal Quality Assessment in Croatia. *Biomed Res Int* 2015;2015.
108. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal* 2013;1:26-36.
109. Finne PH, Halvorsen S. Regulation of erythropoiesis in the fetus and newborn. *Arch Dis Child.* 1972(255):683-687.

110. O'Brien RT, Pearson HA. Physiologic anemia of the newborn infant. *J Pediatr.* 1971; 79(1): 132–138.
111. Patel S, Jose A, Mohiuddin SS. Physiology, Oxygen Transport And Carbon Dioxide Dissociation Curve. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2023.

## **10. Životopis**

Rođena sam 28.02.1999. u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu sam završila u Gradištu. Nakon osnovne škole upisujem Opću gimnaziju u Županji, koju završavam 2017. godine, nakon koje upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na fakultetu sam radila kao demonstrator na predmetima Fizika i biofizika te Histologija i embriologija. 2021. godine sam odradila stručnu praksu u Krankenhaus Neuwittelsbach u Münchenu. 2022. godine sam radila kao predstavnik na terenu UNICEF-ovih Čuvara djetinjstva.