

اثر اریتروپوئیتین نو ترکیبی خوراکی بر خون سازی در نوزادان نارس

دکتر یداش... زاهدپاشا*؛ فوق تخصص نوزادان؛ دکتر موسی احمدپور؛ فوق تخصص نوزادان؛
دکتر محمود حاجی احمدی، PhD آمار حیاتی؛ دکتر محمدباقر حسینی؛ فوق تخصص نوزادان

۱. گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲. گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۷/۳۰؛ بازنگری: ۸۵/۱۲/۲۰؛ پذیرش: ۸۶/۴/۱

خلاصه

هدف: اریتروپوئیتین هورمون اساسی برای خون سازی است. اریتروپوئیتین نو ترکیبی برای پیشگیری و درمان کم خونی نوزادان نارس موثر می‌باشد. هدف این مطالعه تعیین اثر اریتروپوئیتین نو ترکیبی خوراکی بر خون سازی در نوزادان نارس می‌باشد.

روش مطالعه: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده نوزادان کم وزن و نارس با وزن کمتر یا برابر با ۱۸۰۰ گرم و سن داخل رحمی برابر یا کمتر از ۳۴ هفته وارد مطالعه شدند. نوزادان به دو گروه، گروه اول اریتروپوئیتین نو ترکیبی خوراکی و گروه دوم شاهد بطور اتفاقی ساده انتخاب گردیده‌اند. اریتروپوئیتین با دوز ۱۲۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در هفته (۳ روز) ساخت کارخانه CIMAB کوبا و به هر دو گروه قطره سولفات آهن داده شد. هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش رتیکولوسیت، سطح اریتروپوئیتین و فیریتین سرم قبل از شروع درمان و روز دهم و روز آخر قبل از ترخیص اندازه گیری شد. پس از جمع آوری اطلاعات توسط تست T و اندازه گیری مکرر، نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل صورت گرفت.

یافته‌ها: میانگین (انحراف معیار) سن داخل رحمی گروه شاهد و اریتروپوئیتین به ترتیب ۳۰/۷ (۲/۵) و ۳۰/۳ (۰/۹) هفته و وزن ۱۳۹۲ (۱۹۶) و ۱۳۲۸ (۲۶۷) گرم بوده که اختلاف معنی دار نبود. پس از مداخله شمارش رتیکولوسیت در گروه شاهد ۱/۳۶ (۰/۹۶) و گروه اریتروپوئیتین ۲/۹۹ (۱/۴۵) درصد بود که اختلاف معنی دار بود ($P=0/009$). متوسط سطح سرمی اریتروپوئیتین در گروه شاهد ۸/۷ (۴) و گروه اریتروپوئیتین ۱۸ (۱۱) میلی واحد در میلی لیتر بود که اختلاف قابل توجه بوده است ($P=0/006$). سطح متوسط هموگلوبین و هماتوکریت در دو گروه اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت ($P=0/3$).

نتیجه‌گیری: اریتروپوئیتین نو ترکیبی خوراکی موجب افزایش قابل توجه سطح اریتروپوئیتین سرم و شمارش رتیکولوسیت گردید (تحریک خون سازی) ولی باعث افزایش هموگلوبین و هماتوکریت نگردید.

واژه‌های کلیدی: خوراکی، اریتروپوئیتین نو ترکیبی، خون سازی، نوزاد نارس، پیشگیری

مقدمه

ابتدا تصور می‌شد که اریتروپوئیتین فقط سایتوکین مؤثر بر خون سازی است، اما اکنون ثابت شده است که گیرنده‌های آن خیلی گسترده بوده و در تکامل سلول‌های آندوتلیال عروق، دستگاه گوارش و مغز انسان مؤثر می‌باشد.^[۷-۴]

کم خونی نارسی که به‌طور ثابت در نوزادان خیلی کم وزن دیده می‌شود^[۸] یک کم خونی هیپوژنراتیو بوده و معمولاً از هفته دوم تولد ظاهر گردیده و در دو ماهگی به شدت خود می‌رسد. این کم خونی از نوع نرموکروم نرموستیک می‌باشد.^[۹] کم خونی نارسی با کاهش رتیکولوسیت و پاسخ ناکافی به اریتروپوئیتین در

هورمون اصلی تنظیم کننده خون سازی اریتروپوئیتین می‌باشد، از دوره جنینی، نوزادی و بالغین عامل تداوم خون سازی بوده و از طریق مهار آپوپتوزیس پیش سازهای رده اریتروئید باعث تکثیر، تمایز آنها به نرموبلاست و افزایش طول عمر گلبولهای قرمز می‌گردد.^[۱-۳] اریتروپوئیتین یک گلیکوپروتئین ۳۰/۴۰۰ دالتونی با ۱۶۵ اسید آمینه می‌باشد که حاوی ۴۰٪ کربوهیدرات است.^[۱] این هورمون در جنین از کبد و در بالغین عمدتاً از سلول‌های پری توبولر کلیه و مقدار بسیار ناچیزی از کبد تولید می‌گردد.^[۳،۱]

*مستول مقاله:

۸۰ درصد در هر گروه ۷ نفر محاسبه گردید. این تحقیق در بخش نوزادان بیمارستان کودکان امیرکلا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بابل در سال ۱۳۸۴ انجام گرفت.

شانزده نوزاد نارس وارد مطالعه گردیده‌اند که ۱۴ نوزاد در آنها مطالعه کامل گردید. نوزادان بصورت تصادفی آسان به دو گروه تقسیم شدند. ۷ نفر نوزاد گروه اول که به آنها اریتروپوئیتین نوترکیبی از راه دهان (گروه مورد) و ۹ نفر بعدی بعنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد به هر دو گروه قطره سولفات فرو داده شد. شرایط ورود مطالعه شامل: نوزادان نارس با سن حاملگی مساوی یا کمتر از ۳۴ هفته و وزن هنگام تولد برابر یا کمتر از ۱۸۰۰ گرم با وضعیت تنفسی و گردش خون پایدار که حداقل یک هفته از شروع تغذیه دهانی گذشته بود و مقدار شیر مصرفی آنها برابر و یا بیشتر از ۵۰ میلی لیتر بازای هر کیلوگرم وزن رسیده بوده باشد. همه نوزادان از شیر دوشیده شده مادر خودشان تغذیه گردیدند. شرایط خروج از مطالعه شامل نوزادانی که مبتلا به عفونت اکتسابی و یا مادرزادی ثابت شده، خونریزی بطنی برابر و یا بیشتر از درجه ۳، عدم تحمل خوراکی و یا کم خونی بعلت غیر از کم خونی نارسی بوده است.

قطره آهن و به شکل سولفات فرو ساخت کارخانه داروسازی شرکت داروپخش ایران با دوز ۶ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن به نوزادان داده شده است. اریتروپوئیتین نو ترکیبی با دوز ۱۲۰۰ واحد برای کیلوگرم وزن در هفته منقسم به سه دوز و ۳ روز در هفته که ساخت کارخانه CIMAB کشور کوبا بوده استفاده شد. هورمون به شیر وعده ظهر اضافه می‌گردید.

در روز ابتداء مطالعه یعنی قبل از شروع اریتروپوئیتین و روز دهم و روز ترخیص از بیمارستان (پایان مطالعه) نمونه خون وریدی برای انجام آزمایش‌های فرمول شمارش سلولهای خون (CBC)، شمارش رتیکولوسیت، سطح سرمی فریتین و اریتروپوئیتین گرفته شد. حداقل مدت درمان ۱۵ و حداکثر ۳۵ روز (متوسط و انحراف معیار ۲۵ و ۱۰) روز بود.

شمارش کامل گلبول‌های خون بوسیله کولتر کانتر (sysmex K1000) و رتیکولوسیت به روش کمی، فریتین بوسیله رادیوآمنیواسی آمینونوتک کمپانی فرانسه و اریتروپوئیتین سرم بوسیله الیزا گاما کانتر شرکت LKB آلمان اندازه گیری شد.

از ولی نوزادان بعد از توضیح هدف تحقیق رضایت نامه کتبی اخذ گردید. این طرح تحقیقاتی در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه مطرح و اجرای آن مورد تأیید قرار گرفت. حجم خون گرفته شده برای کلیه آزمایشات یادداشت می‌شد. فشار خون روزانه اندازه گیری و ثبت می‌گردید.

پس از جمع آوری داده‌های دو گروه با تست‌های آماری T-TEST و Repeated measurement با نرم افزار آماری SPSS با هم مقایسه شدند و $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

بسیاری از نوزادان نارس که به تزریق خون مکرر نیاز پیدا کردند مشخص می‌شود.^[۱۰]

در سال ۱۹۸۵ اریتروپوئیتین نوترکیبی بصورت تجاری ساخته و برای درمان و پیشگیری از کم خونی نارسی مورد استفاده قرار می‌گیرد.^[۴] اریتروپوئیتین نوترکیبی برای درمان و پیشگیری و تثبیت سطح هموگلوبین و همانوکریت نوزادان نارس مؤثر بوده و از نیاز به تزریق خون آنها پیشگیری می‌نماید.^[۱۱] مطالعات متعدد نشان داد که شیر انسان حاوی مقدار قابل توجهی اریتروپوئیتین می‌باشد که از نظر بیولوژی فعال بوده و در مقابل شیره معده و Ph فیزیولوژیک مقاوم می‌باشد.^[۱۳،۱۲]

وجود اریتروپوئیتین در شیر مادر تجلی کننده گیرنده آن در آنتروسیت روده نوزادان بوده که گمان می‌شود در تکامل و رشد مجاری گوارش مؤثر باشد.^[۱۶] مطالعات نشان داد که اریتروپوئیتین موجود در شیر انسان از سلول‌های اپی تلیال مجاری پستان ساخته می‌شود و اندازه مولکولی اریتروپوئیتین شیر و سرم انسان یکسان است. اضافه نمودن اریتروپوئیتین به شیر انسان یا خشک باعث تثبیت نسبی آن جهت تحریک معده و روده می‌گردد و اریتروپوئیتین در شیر کلاً مصون از هضم می‌باشد.^[۱۴]

مطالعه حیوانی نشان داد که اریتروپوئیتین با منشأ شیر باعث تحریک اریتروتونیز (خونسازی) می‌گردد و بافت راه‌های گوارشی دارای گیرنده‌های اریتروپوئیتین غیرخونساز می‌باشند. پس از نشان دار کردن اریتروپوئیتین و تغذیه از طریق شیر به حیوان ۵ درصد دوز کامل تجویز شده بدون تغییر در پلاسما و ۸ تا ۱۰ درصد در مغز استخوان یافت می‌شود که نمایانگر جذب سیستمیک در فرآیند سلولهای گوارشی می‌باشد.^[۱۲] در یک مطالعه به ۶ نوزاد نارس قطره آهن تنها و به ۶ نوزاد نارس دیگر اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی همراه با قطره آهن داده شد در هیچکدام از گروه دریافت کننده اریتروپوئیتین عارضه‌ای مشاهده نگردید. در مقایسه با گروه آهن تنها سطح پلاسمایی اریتروپوئیتین و شمارش رتیکولوسیت بطور قابل توجهی افزایش و سطح فریتین کاهش یافت ولی نیاز به تزریق خون کاهش نیافت.^[۱۵]

ما در مطالعه قبلی خود نشان دادیم که اریتروپوئیتین نوترکیبی تزریقی در پیشگیری از بروز کم خونی نارسی مؤثر می‌باشد.^[۱۶] با توجه به این شواهد و مشکلات ناشی از تزریق، این مطالعه با هدف تعیین اثر اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی در خون‌سازی نوزادان نارس که یک روش سهل تر و عملی تر است طراحی و اجرا گردید که در صورت مؤثر بودن جایگزین مناسبی برای روش تزریقی در خون‌سازی نوزادان نارس می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تحلیلی بصورت یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود. حجم نمونه با سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون

یافته‌ها

Ballin و همکاران در یک کارآزمایی بالینی به ۶ نوزاد نارس ۶۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در هفته اریتروپوئیتین خوراکی داده و ۶ نوزاد نارس دیگر را بدون تجویز اریتروپوئیتین مورد بررسی قرار دادند که شمارش رتیکولوسیت (۸/۶) در مقابل (۰/۴) و سطح سرمی اریتروپوئیتین در گروه اریتروپوئیتین بیشتر از گروه شاهد بوده است (۱۵/۶) در مقابل ۹/۲ میلی واحد در میلی لیتر).^[۱۵] در مطالعه دیگری ۶ نوزاد نارس روزانه ۱۰۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن اریتروپوئیتین به مدت ۱۰ روز خوراکی دریافت نمودند که به دفعات سطح سرمی اریتروپوئیتین اندازه گیری گردید.^[۱۷] این مطالعه نیز نشان داد که اریتروپوئیتین سرم افزایش یافته و حتی خون سازی (Erythropoiesis) نیز بدنال این مداخله تسریع گردید. نتایج این مطالعات همانند مطالعه حاضر نشان دادند که اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی از طریق دستگاه گوارش جذب شده و موجب تحریک مراکز خون سازی می‌گردد. در مطالعه Ballin مثل مطالعه ما سطح سرمی فریتین در گروه اریتروپوئیتین خوراکی در مقایسه با شاهد کاهش یافت (۸۶ در مقابل ۲۹۲).

پژوهش‌های قبلی نشان دادند در شیر انسان مقدار قابل توجهی اریتروپوئیتین وجود دارد که در مقابل شیر مده و ph طبیعی مقاوم بوده و بدون اینکه هضم شود جذب می‌گردد.^[۱۸، ۱۳، ۱۲] یک بررسی نشان داد که اضافه نمودن اریتروپوئیتین نوترکیبی به شیر مادر و یا شیر خشک باعث تثبیت آن در دستگاه گوارش گردیده و جذب می‌شود.^[۱۴] جنین انسان و نوزادان از طریق مایع آمینوتیک و کلاستروم و شیر مادر اریتروپوئیتین را بلع می‌نماید^[۱۷] همانند یافته ما شواهد فوق تأیید می‌نماید اریتروپوئیتین از طریق خوراکی جذب شده باعث بروز اثرات خون سازی خواهد شد.

بر خلاف مطالعه Ballin در بررسی ما هیچکدام از نوزادانی که اریتروپوئیتین خوراکی دریافت داشتند نیاز به تزریق خون پیدا نکردند. اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی باید در مقابل اثرات هضمی دستگاه گوارش مقاوم بوده تا با فقط عملکرد طبیعی جذب شود. اخیراً در یک مطالعه با نشان دار نمودن اریتروپوئیتین با ید ۱۲۵ مشاهده نمودند که اریتروپوئیتین نشان دار شده خوراکی بدون تغییر در جدار و محافظه معده و روده مشاهده

در این بررسی ۷ نوزاد نارس (گروه مورد) و ۹ نوزاد نارس دیگر (گروه شاهد) وارد مطالعه گردیده‌اند. جدول شماره یک مشخصات دموگرافیک بالینی دو گروه را نشان می‌دهد که در شروع مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشتند. در مدت بررسی دو نوزاد در گروه شاهد یک نفر بعلت آپنه‌های مکرر و دیگری بعلت عفونت (Sepsis) نیاز به تزریق خون پیدا نمودند که از مطالعه حذف شده و در گروه شاهد و مورد ۷ نوزاد مطالعه را به اتمام رساندند. هیچکدام از نوزادان گروه اریتروپوئیتین خوراکی و شاهد نیاز به تزریق خون پیدا نکردند. در هیچکدام از نوزادان گروه اریتروپوئیتین لکوپنی، ترومیوسیتوپنی، راش جلدی، انوزیتوفیلی و فشار خون دیده نشد.

جدول ۲ مقایسه پارامترهای هماتولوژیک و سطح فریتین و اریتروپوئیتین سرم را در دو گروه در دوره‌های مختلف درمانی نشان می‌دهد. مقدار رتیکولوسیت در گروه فریتین بطور معنی داری در مقایسه با گروه آهن تنها افزایش یافت که نشانگر تحریک مراکز خونسازی می‌باشد ($P=0/009$). متوسط سطح فریتین در گروه اریتروپوئیتین کمتر از آهن تنها بوده که نشانگر مصرف آهن برای خونسازی بیشتر بوده، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/4$). مقدار هماتوکریت و هموگلوبین در دو گروه مشابه هم بوده و افزایش پیدا نکرد. هیچ موردی از عدم تحمل خوراکی، استفراغ، اسهال، آنتروکولیت نکرروزان و افزایش فشار خون در نوزادان گروه اریتروپوئیتین دیده نشد.

بحث

مطالعه ما نشان داد که ۴۰۰ واحد اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی برای هر کیلوگرم وزن روزانه به مدت ۳ روز در هفته در مقایسه با گروه شاهد بطور قابل توجهی موجب افزایش شمارش رتیکولوسیت و غلظت سرمی اریتروپوئیتین در نوزادان کم وزن و نارس گردید. در پایان مطالعه متوسط سطح فریتین سرم در گروه اریتروپوئیتین خوراکی کمتر از گروه شاهد بوده است (۳۴۰/۷) در مقابل (۲۳۸).

جدول ۱ - مشخصات دموگرافیک و بالینی قبل از مداخله در دو گروه اریتروپوئیتین خوراکی و شاهد

مشخصات دموگرافیک و بالینی	گروه شاهد (n=۹) میانگین (انحراف معیار)	گروه اریتروپوئیتین (n=۷) میانگین (انحراف معیار)	P-value
سن حاملگی (هفته)	۳۰/۳ (۰/۹)	۳۰/۷ (۲/۶)	۰/۷
وزن زمان تولد (گرم)	۱۳۹۲/۹ (۱۹۶/۷)	۱۳۲۸/۶ (۲۶۷/۵)	۰/۲
وزن زمان مطالعه (گرم)	۱۳۵۷/۱ (۲۰۵/۰)	۱۲۴۴/۹ (۲۶۵/۲)	۰/۴
سن نوزاد در شروع مطالعه (روز)	۱۵/۴ (۳/۷)	۱۵/۱ (۵/۳)	۰/۹
مقادیر خون گرفته شده (میلی لیتر)	۲۵/۶ (۳/۰)	۳۲ (۱/۰)	۰/۰۸

جدول ۲- مقایسه پارامترهای هماتولوژیک در دو گروه اریتروپوئیتین خوراکی و شاهد

متغیر	زمان آزمایش	گروه شاهد (n=۷) میانگین (انحراف معیار)	گروه اریتروپوئیتین (n=۷) میانگین (انحراف معیار)	P value
هماتوکریت (درصد)	بدو مطالعه	۳۴/۳ (۴/۸)	۳۲/۹ (۹/۶)	۰/۳
	روز دهم	۳۰/۷ (۷/۷)	۲۶/۴ (۵/۶)	
	پایان مطالعه	۲۴/۸ (۵/۹)	۲۱/۳ (۲/۰)	
هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	بدو مطالعه	۱۱/۵ (۱/۵)	۹/۹ (۴/۸)	۰/۲
	روز دهم	۱۰/۴ (۳/۰)	۸/۵ (۲/۱)	
	پایان مطالعه	۸/۴ (۱/۸)	۶/۹ (۱/۱)	
رتیکولوسیت (درصد)	بدو مطالعه	۰/۶ (۰/۲)	۰/۷ (۰/۴)	۰/۰۰۹
	روز دهم	۰/۶ (۰/۲)	۱/۲ (۰/۵)	
	پایان مطالعه	۱/۴ (۱/۰)	۲/۹ (۱/۵)	
سطح فریتین سرم (میکروگرم در لیتر)	بدو مطالعه	۲۴۲/۹ (۷۶/۳)	۴۰۴/۹ (۱۰۴/۴)	۰/۴
	روز دهم	۲۸۶/۰ (۶۰/۷)	۳۷۳/۴ (۲۴۶/۳)	
	پایان مطالعه	۳۴۰/۷ (۱۶۶/۵)	۲۳۸/۰ (۷۸/۲)	
سطح EPO (میلی واحد در میلی لیتر)	بدو مطالعه	۳/۳ (۲/۷)	۵/۹ (۳/۸)	۰/۰۰۶
	روز دهم	۴/۹ (۲/۴)	۸/۱ (۶/۰)	
	پایان مطالعه	۸/۷ (۴/۰)	۱۸/۰ (۱۱/۰)	

می‌باشد. [۲۲، ۲۱] شوارتز و همکاران در یک مطالعه نتیجه گیری نمودند که تزریق خون در شیرخواران مبتلا به کم خونی نارسی موجب دیررسیون خون سازی در آنها می‌شود. [۲۳] با توجه به این- که استفاده از اریتروپوئیتین خوراکی یک روش آسان و جایگزین مناسب برای روش تزریقی می‌باشد، بررسی‌های بیشتر و مقایسه دو روش خوراکی و تزریقی را توصیه می‌نمایم.

نتیجه گیری

اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی با دوز ۱۲۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در هفته حداقل به مدت ۱۰ روز موجب افزایش غلظت اریتروپوئیتین جریان خون و شمارش رتیکولوسیت و تحریک خون سازی بدون افزایش هموگلوبین و هماتوکریت در نوزادان نارس می‌گردد.

سپاسگزاری

از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت تصویب و تأمین بودجه این مطالعه و از آقای دکتر محمدجعفر سلیمانی امیری جهت انجام آزمایش‌ها و سرکارخانم مظلومی و کلیه پرسنل بخش نوزادان و NICU بیمارستان کودکان امیرکلا تشکر می‌گردد.

شده و ۵٪ دوز کامل تجویز شده بدون تغییر در پلاسما و ۸ تا ۱۰ درصد در مغز استخوان آشکار گردید. [۱۲] در مطالعه ما عدم تحمل خوراکی، اتساع شکم، خون در مدفوع، آنتروکولیت نکروزان و بثورات جلدی در گروه درمان شده با اریتروپوئیتین خوراکی مشاهده نگردید.

در پژوهش ما استفاده از اریتروپوئیتین خوراکی تأثیری در کاهش هماتوکریت و هموگلوبین نوزادان نارس نداشت. Juul در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در دو گروه نوزادان نارس که به یک گروه اریتروپوئیتین نوترکیبی خوراکی و گروه دیگر پلاسبو به- مدت ۱۴ روز انجام داد. سطح سرمی اریتروپوئیتین، هماتوکریت و نسبت پروتوپورفیرین روی هم در قبل از مداخله و ۷ تا ۴ روز پس از درمان اریتروپوئیتین خوراکی اندازه گیری گردید. او نتیجه گیری نمود که اریتروپوئیتین خوراکی خوب تحمل شده ولی تأثیر قابل توجهی در خون سازی و مصرف آهن در مدت ۲ هفته نداشته و غلظت اریتروپوئیتین سرم نیز افزایش نداشت. [۱۹] اختلاف این مطالعه با پژوهش ما می‌تواند به دلایل اختلاف سن داخل رحمی (نوزاد مورد مطالعه Juul نارس‌تر از مطالعه ما بودند) و برخی از عوامل موثر بر درمان با اریتروپوئیتین در نوزادان نارس (مانند دوز و مقدار مکمل‌های تغذیه‌ای و اثرات آن بر درمان با اریتروپوئیتین) باشد.

مطالعه دیگران نشان داد که در نوزادان نارس هماتوکریت بعلت فاکتورهای فیزیولوژیک و خونگیری کاهش می‌یابد و سطح پایین اریتروپوئیتین در این شیرخواران که یک عامل مهم برای استفاده از اریتروپوئیتین جهت پیشگیری و درمان کم خونی آنها

Enterally Recombinant Erythropoietin Stimulates Erythropoiesis in Preterm Infants

Yadollah Zahed-Pasha^{1*}, MD, Neonatologist; Mousa Ahmadpour-Kacho¹, MD, Neonatologist; Mahmoud Hajiahmadi¹, PhD Vital Statistic; Mohammad Bagher Hossaini², MD, Neonatologist

1. Department of Pediatrics, Babol University of Medical science
2. Department of Pediatrics, Tabriz University of Medical science

Received: 19/10/06; Revised: 09/03/07; Accepted: 20/06/07

Abstract

Objective: Erythropoietin (Epo) is an essential hormone for erythropoiesis. Parenteral recombinant erythropoietin (rEpo) is effective for prevention of anemia of prematurity (AOP). The aim of this study was to determine the effect of enteral rEpo on erythropoiesis in preterm infants.

Material & Methods: This is a randomized clinical trial (RCT) study performed on preterm infants (≤ 1800 gr birth weight and ≤ 34 weeks gestational age [GA]). Two groups of infants were randomly included in the study by sequential admissions. One group (n=7) received Epo (CIMBA, Cuba) 1200U/kg per week (3 days a week) plus ferrous sulfate (3-6 mg/kg/day). The control group (n=7) received only ferrous sulfate. Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct) reticulocyte count, serum Epo and ferritin level were measured at baseline, after 10 days and on discharge. Collected data were tested by T-test and repeated measurement and analyzed by SPSS software.

Findings: Mean (SD) GA of control group (n=7) were 30.3 (0.9) weeks and Epo group (n=7) were 30.7 (2.56) ($P=0.7$). The mean (SD) body weight of control group was 1392 (196) gr and Epo group 1328 (267) gr. Reticulocytes count at the end of study in Epo group was significantly more than in control groups [2.99 (1.45) vs 1.36 (0.96)] ($P<0.009$). Serum mean erythropoietin level in Epo group was significantly more than in control group [18 (11) vs 8.7 (4)] ($P=0.006$). Mean serum ferritin level in Epo group was lower than in control group although statically not significant [238 (78.59) vs 340 (166.51)] ($P=0.4$). There was no significant difference in Hb and Hct between the two groups ($P=0.3$).

Conclusion: Oral administration of rEpo increased significantly serum Epo and reticulocytes count (stimulated erythropoiesis) but did not increase Hb and Hct in preterm infants.

Key Words: Enteral; Recombinant erythropoietin; Erythropoiesis; Preterm; Infants; Prevention

REFERENCES

1. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003;228(1):1-14.
2. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(Suppl 2):22-8.
3. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43(8):649-59.
4. Juul SE. Nonerythropoietic roles of erythropoietin in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2000; 27(3):527-41.
5. Okada A, Kinoshita Y, Maekawa T, et al. Erythropoietin stimulates proliferation of rat-cultured gastric mucosal cells. *Digestion*. 1996;57(5):328-32.
6. Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):178-81.

* Correspondence Author;

Address: Neonatology Ward, Amirkola Children Hospital, Babol, IR Iran

E-mail: yzpasha@yahoo.com

7. Juul SE, McPherson RJ, Farrell FX, et al. Erythropoietin concentrations in cerebrospinal fluid of non human primates and sheep following high-dose recombinant erythropoietin. *Biol Neonate*. 2004;85(2):138-44.
8. Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, et al. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion*. 1995;35(11):936-43.
9. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Anaemia of prematurity: treatment with erythropoietin. *Early Hum Dev*. 2001;65(Suppl):S63-7.
10. Saizou C, Moriette G, Sauchez L. Erythropoietin and anemia in premature infants. *Arch Pediatr*. 2004;11(12):1516-20.
11. Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birthweight preterm infants: a prospective controlled study. *Pediatr Int*. 2005;47(1):67-71.
12. Miller-Gilbert AL, Dubuque SH, Dvorak B, et al. Enteral absorption of erythropoietin in the suckling RAT. *Pediatr Res*. 2001;50(2):261-7.
13. Kling PJ, Sullivan TM, Roberts RA, et al. Human milk as a potential enteral source of erythropoietin. *Pediatr Res*. 1998;43(2):216-21.
14. Juul SE, Zhao Y, Dame JB, Du Y, et al. Origin and fate of erythropoietin in human milk. *Pediatr Res*. 2000;48(5):660-7.
15. Ballin A, Bilker-Reich A, Arbel E, et al. Erythropoietin, given enterally, stimulates erythropoiesis in premature infants. *Lancet*. 1999;353(9167):1849.
16. Ahmadpour KM, Zahedpasha Y, Esmaili MR, et al. The Effect of Human recombinant erythropoietin on prevention of anemia of premature. *Pediatric Research*. 2003;54(4):564.
17. Britton JR, Christensen RD. Enteral administration of recombinant erythropoietin to preterm infants. *J Perinatol*. 1995;15(4):281-3.
18. Carmichael RD, LoBue J, Gordon AS. Neonatal erythropoiesis. II. Bone marrow and splenic erythropoietic activity: data suggest erythropoietin transfer via maternal milk. *Endocr Regul*. 1992;26(3):143-9.
19. Juul SE. Enterally dosed recombinant human erythropoietin does not stimulate erythropoiesis in neonates. *J Pediatr*. 2003;143(3):321-6.
20. Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):283-94.
21. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004863.
22. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD004868.
23. Schwarz KB, Dear PR, Gill AB, et al. Effects of transfusion in anemia of prematurity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(7):551-9.