

ALLE 32. RASKAUSVIIKOLLA SYNTYNEIDEN KESKOSTEN RAUDANSAANTI JA RAUTA- AINEENVAIHDUNTA SAIRAALAHOIDOSSA

Antti-Pekka Mäkinen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Lastentaudit
Huhtikuu 2018

ITÄ -SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MÄKINEN ANTTI-PEKKA: Alle 32. raskausviikolla syntyneiden keskosten raudansaanti ja rautametabolia sairaalahoidossa

Opinnäytetutkielma 48 sivua

Tutkielman ohjaaja: Ulla Sankilampi, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, oyl

Huhtikuu 2018

Avainsanat: Keskonen, pieni keskonen, rautametabolia, punasolusiirto

Ennenaikaisuuden esiintyminen on pysynyt Suomessa viime vuodet vakaana. Vuonna 2016 syntyneistä 53 614 lapsesta ennenaikaisesti eli ennen 37. raskausviikkoa syntyi 5,7 % lapsista. Pienipainoisena (alle 2 500 g) syntyi 4,3 % ja hyvin pienipainoisena (alle 1 500 g) syntyi 0,7 %. Keskosten eloonjääminen ja ennuste ovat kohentuneet huomattavasti uusien ja tehokkaampien hoitokeinojen myötä.

Varhainen syntymä ja kehittymättömyys altistavat erityisesti pienet keskokset ongelmille varhaisvaiheissa ja myöhemmin kehityksen aikana. Pienillä keskosilla on myös lisääntynyt raudanpuutteen riski kehittymättömien rautavarastojen takia. Rautatasapainosta huolehtimisella on ehkäiseviä vaikutuksia keskosen muuhun sairastavuuteen sekä positiivisia vaikutuksia keskosen kasvuun ja kehitykseen. Tämän takia keskosille on luotu omat suositukset rautalääkityksen osalta. Liiallinen raudansaanti voi kuitenkin olla keskoselle mahdollisesti myös haitallista lisääntyneen oksidatiivisen stressin takia.

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyössä tarkasteltiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2009–2011 hoidossa olleiden pienten keskosten raudansaantia ja rautametabolialia sekä kasvua. Keskokset satunnaistettiin rekrytoinnin yhteydessä kahteen rautahoitoryhmään. Rautaryhmälle 1 aloitettiin suositusten mukainen rautalääkitys automaattisesti kolmen viikon iässä ja rautaryhmälle 2 kolmen viikon iän jälkeen, kun laboratoriotulosten perusteella todettiin merkkejä raudanpuutteesta. Lopullinen aineisto koostui 70 keskosesta, joista 38 kuului rautaryhmään 1 ja 32 rautaryhmään 2.

Tutkimuksessa havaittiin, että ryhmän 1 keskokset olivat saaneet odotetusti enemmän rautaa 3 viikon aikapisteestä läpi seurannan. Ryhmän 2 keskokset saivat lukumäärällisesti merkitsevästi enemmän punasolusiirtoja seurannan aikana. Punasolumuuttujissa ja rautametabolialia kuvaavissa laboratoriotuloksissa ryhmien välillä ei todettu merkittävää eroa rautalääkityksen hyväksi, mutta ei myöskään haitallisia vaikutuksia.

Kasvun osalta ryhmän 1 keskokset olivat painon SD-arvon osalta jo syntymähetkellä suurempia. Ero todettiin myös myöhemmin seurannan aikana. Pituudessa ja päänympäryksessä laskettuna aikana ei todettu eroa ryhmien välillä.

Tutkimustulosten perusteella näyttää siltä, että varhainen rautalääkityksen aloitus vähentää keskoselle mahdollisesti haitallisten punasolusiirtojen tarvetta ja sillä saattaa olla positiivisia vaikutuksia kasvuun. Haitallisia vaikutuksia ei todettu.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Science
School of Medicine
Medicine

MÄKINEN ANTTI-PEKKA, Iron intake and iron metabolism of preterm infants born before 32nd week of pregnancy during hospitalisation

Thesis 48 pages

Tutor: Ulla Sankilampi, MD, PhD, pediatrician, neonatologist

April 2018

Keywords: Preterm, very preterm, iron metabolism, red blood cell transfusion

The number of children born prematurely has been stable in recent years in Finland. Of 53,614 children born in 2016, 5.7 per cent were born prematurely i.e. before the 37th week of pregnancy. 4.3 per cent were born low birth weight (less than 2 500 g) and 0.7 per cent very low birth weight (less than 1 500 g). The survival rate and prognosis of preterms have improved considerably with modern and more effective treatment.

Because of early birth and immaturity, very preterm infants are particularly vulnerable to problems in the early stages and later in life. These preterms have an increased risk of iron deficiency due to undeveloped iron storages. Taking care of iron balance has a preventive effect on morbidity as well as positive effects on growth and development. This is why specific recommendations have been created for the preterms regarding iron medication. Excessive iron intake may, however, be potentially harmful because of increased oxidative stress.

This Thesis examined the iron intake and metabolism, and growth of small preterms treated at Kuopio University Hospital between the years 2009–2011. When recruited, the preterms were randomized in two iron treatment groups. In iron group 1 the medication was started automatically at the age of three weeks and it followed the current recommendations. In the iron group 2 the medication was started after three weeks of age when signs of iron deficiency were found on the basis of laboratory findings. The final material consisted of 70 preterms, 38 of which belonged to the iron group 1 and 32 to the iron group 2.

In the study, it was found that the preterms of group 1 received more iron from the age of three weeks through the monitoring period, as expected. Preterms in group 2 received significantly more red blood cell transfusions during the monitoring period. There was no significant difference between the groups in red blood cell variants or laboratory tests describing iron metabolism, but no adverse effects were observed either.

Regarding growth, the preterms of group 1 had a greater weight SD at birth. The difference was also observed later during the monitoring period. There was no difference between the groups when the length and head circumference were measured at the expected date of delivery.

Based on the results of the study, early iron therapy seems to reduce the need for potentially harmful red blood cell transfusions and may have positive effects on growth. No adverse effects were found.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	5
2. Kirjallisuuskatsaus.....	9
2.1 Raudan aineenvaihdunta	9
2.2 Rauta-aineenvaihduntaa kuvaavat laboratoriotutkimukset.....	11
2.2.1. Punasoluindeksit.....	11
2.2.2 Biokemialliset tutkimukset	12
2.3 Rauta-aineenvaihdunta ja erytropoieesi sikiöaikana ja syntymän jälkeen	13
2.4 Rautalääkityksen suositukset.....	15
2.5 Raudan vaikutukset keskoseen	16
2.6 Mitä ei vielä tiedetä	16
3 Tavoitteet ja hypoteesi.....	18
3.1 Tavoitteet.....	18
3.2 Hypoteesi.....	18
4. Aineisto ja menetelmät	19
5. Tulokset.....	23
5.1 Rautaryhmät 1 ja 2.....	23
5.2. Rautalääkityksen toteutuminen ja punasolusiirot rautaryhmissä 1 ja 2.....	25
5.3 Raudansaanti rautahoitoryhmissä	28
5.3.1 Raudansaanti ravinnosta ja rautalääkkeestä	28
5.3.2 Raudansaanti punasolusiiroista	29
5.3.3 Kokonaisraudansaanti.....	31
5.4 Punasoluindeksit ja rautaparametrit.....	33
5.5 Rautaparametrit.....	36
5.6 Kasvu ja krooniset sairaudet rautaryhmissä	38
6. Pohdinta ja johtopäätökset.....	40
7. Lähteet	44

1 Johdanto

Kansainvälisen tautiluokituksen mukaan on kyseessä synnytys, kun lapsi syntyy vähintään 22 raskausviikkoa kestäneen raskauden jälkeen tai kun lapsi painaa syntyessään vähintään 500 grammaa. WHO:n määritelmän mukaan ennenaikaisesti syntyneellä lapsella tarkoitetaan ennen 37. raskausviikkoa syntynyttä lasta. Keskosesta puhutaan, kun syntymäpaino alittaa 2500 g. Pienellä keskosella taas tarkoitetaan ennen 32. raskausviikkoa tai alle 1501 gramman painoisena syntynyttä lasta. Erittäin pienipainoisella tai erittäin ennenaikaisella vastasyntyneellä tarkoitetaan alle 1000 gramman painoisena tai alle 28. raskausviikolla syntynyttä lasta. (Ennenaikainen synnytys: Käypä hoito, 2011)

Suomessa vuonna 2016 syntyneistä 53 614 lapsesta ennenaikaisesti eli ennen 37. raskausviikkoa syntyi 5,7 % lapsista. Pienipainoisia (alle 2 500 g) oli 4,3 % vuonna 2016 syntyneistä. Hyvin pienipainoisena (alle 1 500 g) syntyi 0,7 % kaikista vastasyntyneistä. (Perinataalilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet: THL 2017) Ennenaikaisesti ja pienenä keskosena syntyneiden osuudet ovat pysyneet viimeisen parinkymmenen vuoden aikana jokseenkin ennallaan. Vuonna 2009 ennen raskausviikkoa 37 syntyi 5,5 % ja ennen raskausviikkoa 32 0,8 % kaikista elävänä syntyneistä. (Ennenaikainen synnytys: Käypä hoito, 2011)

Ennenaikaisuuden esiintyvyys on pysynyt Suomessa pitkään vakaana, mutta pienten keskosten eloonjääminen on kuitenkin parantunut selvästi. Vuosina 2013–2014 pienten keskosten varhaisneonataalikuolleisuus (elävänä syntyneet, alle 7 vrk:n iässä kuolleet) oli 55,1 tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohti, kun vuosina 2011–2012 vastaava luku oli 66,4. Luku on kuitenkin huomattavan suuri esimerkiksi kokonaisneonataalikuolleisuuteen verrattuna, joka oli Suomessa vuosina 2013–2014 1,0 ja vuonna 2016 1,1 tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohti. (Vastasyntyneet 2014: THL, 2015, Perinataalilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet: THL, 2017)

Tyypillisiä tehohoidon aikaisia pienen keskosen ongelmia ovat hengitysongelmat, verenkierron ongelmat, infektiot ja aivoverenvuodot. Keskosen kehittymättömät keuhkot altistavat keskosen RDS:n (respiratory distress syndrome) kehittymiselle. RDS aiheutuu riittävästä surfaktantista alveoleissa, ja se voidaan todeta, kun keskosella on hengitysvaikeuksia, kasvava lisähapen tarve ja tyypilliset löydökset keuhkokuvassa. Surfactantti- ja antenataalisteroidihoidot ovat parantaneet RDS:n ennustetta. (Voynow 2017) Osalla keskosista keuhko-ongelmat kehittyvät bronkopulmonaariseksi dysplasiaksi (BPD). (Um-Bergström ym. 2017) BPD:n kehittymiselle altistavat keskosen kehittymättömät keuhkot sekä näihin kohdistuvat hoidot, kuten lisähapen ja hengitystuen antaminen. BPD:aan liittyy myös inflammaatio, hengitysteiden sileän lihaksen hypertrofia, emfyseema sekä keuhkoparenkymin fibroosi. Hoitojen kehittymisen myötä yhä pienemmät keskokset selviytyvät ja pienillä keskosilla sairauteen liittyy myös erityisesti alveolarisaation sekä verisuonituksen kehittymien häiriöitä. (Um-Bergström ym. 2017) BPD:n kriteerit täyttyvät, jos keskonen tarvitsee happilisää 28 vuorokauden iässä ja hapentarve todetaan edelleen 36 raskausviikkoa vastaavassa iässä. Vaikeusasteensa mukaan BPD jaetaan lievään, keskivaikeaan, ja vaikeaan muotoon. (Voynow 2017)

Sydän- ja verenkiertoelimistön yleisin keskosten ongelma on avoimeksi jäävä valtimotiehyt. Avoimen valtimotiehyen yleisyydeksi on arvioitu 33 % pienillä keskosilla ja jopa 65 % erittäin pienillä keskosilla. Valtimotiehyt on sikiökaudella tärkeä yhteys keuhkovaltimosta aorttaan. Syntymän jälkeen se sulkeutuu toiminnallisesti yleensä ensimmäisten 12–24 elintunnin aikana. Pitkittynyt altistus verenkierron merkittävälle avoimelle valtimotiehyelle on yhdistetty esimerkiksi syömisen häiriöihin, nekrotisoivaan enterokoliittiin, metaboliseen asidoosiin, munuaisten vajaatoimintaan, intraventrikulaariseen verenvuotoon sekä krooniseen keuhkosairauteen. Tilaan on arvioitu liittyvän 4–7-kertainen kuolemanriski. (Prescott ym. 2017)

Infektioista erityisesti nekrotisoiva enterokoliitti (NEC) aiheuttaa kehittyneistä hoidoista huolimatta edelleen keskosille merkittävää sairastavuutta ja kuolleisuutta. Viimeisimmän tutkimustiedon valossa NEC vaikuttaa aiheutuvan muuntuneesta suoliston mikrobiomista ja sen aikaansaamasta kontrolloimattomasta proinflammatorisesta vasteesta. Täysin NEC:n kehittymistä ei kuitenkaan vielä ymmärretä. Keskosilla anti-inflammatorinen säättely

on vielä kehittymätöntä ja tämä lisää taudin vaikeutta. Keskosuuden lisäksi muita altisteita NEC:n kehittymiselle katsotaan olevan bakteerikolonisaatio, äidinmaidonkorvikkeet ja suo-
listoiskemia. (Frost ym. 2017)

IVH eli intraventrikulaarinen verenvuoto on yleisin keskushermoston verenvuoto vastasyntyneillä. IVH:n yleisyys on huomattavasti lisääntynyt ennen raskausviikkoa 32. syntyneillä keskosilla, joilla verenpaineen ja verenkierron vaihtelut voivat olla suuria ja aivoverenkier-
ron autoregulaatio on vielä kehittymätön. Nämä yhdistettynä hauraisiin verisuoniin lisää
intraventrikulaarisen verenvuodon riskiä. Noin 90 % intraventrikulaarisista verenvuodoista
todetaan ensimmäisen kolmen elinvuorokauden aikana ja 20–30 % näistä pahenee en-
simmäisen elinviikon aikana. IVH jaetaan kuvantamislöydöksen perusteella neljään vaike-
usasteeseen. 1. ja 2. asteen vuodoissa kliinisiä tai myöhäisvaikutuksia ei ole todettavissa.
3. ja 4. asteen vuodoissa saatetaan nähdä poikkeavuuksia kliinisessä voinnissa, kuten
kohtaus- ja neurologisia oireita, ja noin 60 % kärsii myöhemmin CP-vammasta ja eriastei-
sesta kehitysvammaisuudesta. (Szpecht ym. 2017)

ROP eli keskosen retinopatia on verkkokalvon verisuoniston kehittymisen keskeytymisestä
johtuva sairaus, jota todetaan vain keskosilla. Verkkokalvon kehittyminen alkaa raskausvii-
kolla 14–15 ja kehittyminen jatkuu aina syntymään asti. Verkkokalvon verisuoniston kehi-
tys tapahtuu hapenpuutteen ohjaamana ja syntymän jälkeinen happiosapaineen muutos
häiritsee kehitystä. (Fagerholm ym. 2017) Myös happihoito, intraventrikulaarinen veren-
vuoto, hengitysvaikeudet, mekaaninen ventilaatio, sepsis, surfaktanttihoito, anemia, trom-
bosytopenia, verensiirrot ja niukka painonkehitys on yhdistetty ROP:n kehittymiseen. (Dog-
ra ym. 2017)

Eloonjäämisen parannuttua pienten keskosten pitkäaikaissairastavuus on lisääntynyt. Tuo-
reen suomalaisen katsauksen mukaan vaikeat neurologiset vammat ovat vähentyneet,
mutta ongelmia motoristen ja kognitiivisten toimintojen pitkäaikaiskehityksessä esiintyy
pikkukeskosena (syntymäpaino alle 1500 g tai raskauden kesto alle 32 viikkoa) syntynei-
den joukossa enemmän kuin koko väestössä. Vuosina 2001–2002 syntyneistä pikkukes-
kosista 66 % ei tarvinnut keskosuuteen liittyvien sairauksien takia erikoissairaanhoidon

käyntejä viiden vuoden ikään mennessä. (Setänen ym. 2018) Samasta aineistosta tarkasteltuna 8 vuoden iässä 64,5 %:lla pikkukeskosista ei ollut todettavissa keskosuuteen liittyviä sairauksia. (Huhtala ym. 2016) Pikkukeskosten kehitysennuste osoittautui katsauksessa paremmaksi kuin aiemmin on kuvattu. Pikkukeskosena syntyneet lapset tarvitsevat kuitenkin erityistä huomiota neuvolassa ja kouluterveydenhuollossa ja näiden keskosten yhtenäinen seuranta olisi tärkeää. (Setänen ym. 2018)

Tehohoidon aikana tarvitaan usein punasolusiirtoja, jotka lisäävät elimistön rautakuormaa ja voivat vaikuttaa myös pitkäaikaissairastavuuteen. Toisaalta pienenä keskosena syntyneen lapsen rautavarastot ovat niukat, ja nykyisten suositusten mukaan alle 2500 g syntyessään painaville vastasyntyneille aloitetaan rautalisä. Näiden suositusten pohjaksi on vain vähän tutkimusnäyttöä.

Tässä opinnäytetyössä tarkastellaan pienten keskosten raudansaantia, kasvua sekä rautametabolialla kuvaavia laboratorioparametreja sairaalahoidossa syntymästä 11 viikon ikään asti.

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Raudan aineenvaihdunta

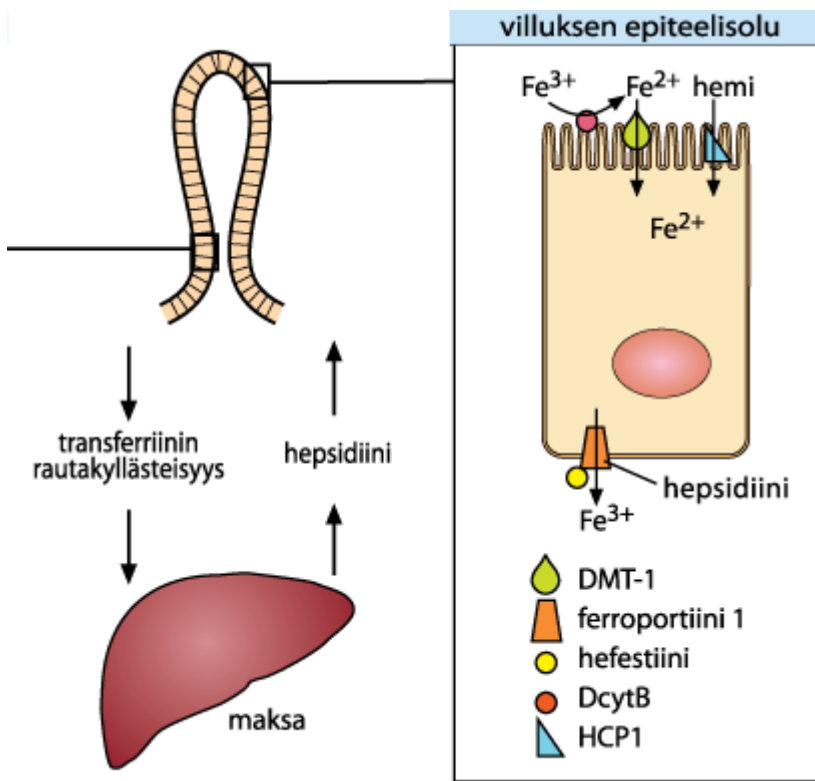
Rauta on välttämätön alkuaine useimmille eläville organismeille, kuten bakteereille, kasveille ja ihmiselle. Rauta osallistuu moniin elämälle välttämättömiin toimintoihin, kuten hapenkuljetukseen, DNA-synteesiin ja soluhengitykseen. (Gozzelino ym. 2016) Ihmiselimistössä rautaa esiintyy moniin molekyyliin sitoutuneena sekä kahdessa hapettuneessa muodossa: ferro(2+)-ionina ja ferri(3+)-ionina. (Koulu ym. 2012)

Aikuisen ihmisen kehossa raudan kokonaismäärä on noin 3,5–5 grammaa. (Koulu ym. 2012, Gozzelino ym. 2016) Tämä rauta on jakautuneena ja varastoituneena kehon eri osaluoksiin. Siitä noin kolmasosa on punasolujen hemoglobiinissa hemiin sitoutuneena ja noin yksi neljäsosa on varastoituneena kudoksiin ferritiininä ja hemosideriininä. (Koulu ym. 2012) Maksalla on suuri merkitys rauta-aineenvaihdunnassa, koska se varastoi rautaa aikuisen ihmisen elimistössä noin 300 mg–1 g sekä osallistuu rauta-aineenvaihduntaan tuottamansa hepsidiinin kautta. Samasta syystä maksa on myös altis liiallisen raudansaannin aiheuttamille haittavaikutuksille. (Pietrangelo 2016) Rautaa on tämän lisäksi varastoituneena myös esimerkiksi lihasten myoglobiinissa, plasmassa kuljetusmuodossaan transferriniinä, sekä muualla kudoksissa esimerkiksi entsyymeissä. (Koulu ym. 2012)

Keskimääräinen päivittäinen raudansaanti ravinnosta on aikuisilla noin 10–15 milligrammaa, josta normaalitilanteessa vain noin 10–20 % imeytyy. Raudanpuutteessa imeytyminen voi kuitenkin kasvaa merkittävästi. Raudan imeytyminen tapahtuu normaalitilanteessa lähinnä aktiivisen kuljetuksen avulla, mutta ohutsuolen rautapitoisuuden ollessa suuri voi imeytymistä tapahtua myös passiivisesti diffuusion avulla. Pääosa raudasta imeytyy ohutsuolen alkuosassa, lähinnä pohjukaissuolessa. Rauta poistuu elimistöstä pääosin kuolleiden limakalvon epiteelisolujen mukana ja verenvuodoissa, sekä hyvin pienissä määrin ihon epidermoksen uusiutuessa sekä virtsan ja hien mukana. Rautaa menetetään elimistöstä tavallisesti noin 1 mg päivässä. Naisilla kuukautisvuodot aiheuttavat lisäksi keskimäärin noin 30 mg lisämenetyksen kuukausittain. Ravinnosta imeytymätön rauta kulkeu-

tuu pois elimistöstä ulosteiden mukana. Elimistö ei juuri kykene säätelemään elimistöstä poistuvan raudan määrää. Elimistö kykeneekin näin vaikuttamaan rautamäärään tehokkaasti vain ohutsuolesta imeytyvää rautamäärää säätelemällä. Kun elimistön rautavarastot ovat suuret, raudan imeytyminen ohutsuolesta vähenee ja päinvastoin. Tämä mahdollistaa myös oraalisen rautalääkityksen tehon erityisesti tilanteessa, jossa elimistön rautavarastoissa on vajetta. (Koulu ym. 2012) Edellä mainittujen keinojen lisäksi elimistö pystyy säätelemään eri kudosten rautapitoisuuksia säätelemällä esimerkiksi raudan kuljetusta ja varastointia verenkierrossa, varastointia makrofageihin ja hepatosyytteihin sekä raudan vapautumista niistä. (Collard 2009)

Ravinnosta saatava rauta on joko hemirautaa tai epäorgaanista rautaa. Epäorgaanisen raudan imeytyminen tapahtuu pääosin aktiivisen kuljetuksen avulla DMT-1 (divalent metal transporter 1) -kuljettajan avulla. (Kuva 1) Suurin osa ravinnon raudasta on ferri(+3) -muodossa ja sen täytyy tehokkaasti imeytyäkseen pelkistyä ensin ferro(+2) -muotoon. Tämä tapahtuu elimistössä suoliston enterosyyttien ferroksidaasi-entsyymien avulla. (Dunn ym. 2007) Hemirautaa siirretään solukalvon läpi enterosyyttiin myös hemireseptorin (HCP1) kautta ja solussa hemioksygenaasientsyymi vapauttaa hemistä epäorgaanista rautaa. Enterosyyttistä rauta kulkeutuu lopulta ferroportiini-kuljettajaproteiinin avulla plasmaan. Ferroportiinin määrää säätelee pääasiassa maksan tuottama hepsidiini. Verenkierrossa rauta hapettuu jälleen ferri(3+) -muotoon hefestiinin avulla. (Porkka ym. 2015) Tämä ferri(3+) -muotoon hapettunut rauta kykenee sitoutumaan plasman kuljetusproteiini apotransferriiniin muodostaen transferriinimolekyylin ja kulkeutumaan sen mukana muualle elimistöön verenkierron välityksellä. (Dunn ym. 2007) Yksi apotransferriinimolekyylin kykenee sitomaan kaksi ferri(+3) -ionia. Plasmassa on normaalitilanteessa rautaa noin 2,5 mg. Plasmasta transferriini sitoutuu solujen transferriinireseptoriin ja kulkeutuu solun sisään endosomiin. Endosomissa transferriini hapettuu ja rauta vapautuu pelkistyen jälleen ferro(+2) -muotoon. Tämän jälkeen rautaionit kulkeutuvat endosomista soluun DMT-1-transportterin välityksellä ja apotransferriini palautuu takaisin solun pinnalle käytettäväksi uudelleen. (Burtis ym. 2008)



Kuva 1. Raudan imeytyminen suolistosta ja siirtyminen verenkiertoon. (Mukaillen Porkka ym. 2015)

2.2 Rauta-aineenvaihduntaa kuvaavat laboratoriotutkimukset

2.2.1. Punasoluideksit

Anemian diagnostiikassa on yleisesti käytetty punasoluja kuvaavia arvoja jo useiden vuosikymmenien ajan. Näitä arvoja ovat Hb eli veren hemoglobiinipitoisuus (g/l), Hkr, eli punasolujen tilavuusosuus, MCV eli punasolun keskitilavuus (fl), MCH eli punasolun hemoglobiinin massa (pg) ja MCHC eli punasolujen keskimääräinen hemoglobiinikonsentraatio

(g/l). Kaikki nämä arvot ovat eri menetelmin mitattuja tai laskennallisia keskimääräisiä punasoluja kuvaavia arvoja.

Joidenkin vuosien ajan käytettävissä on ollut myös tarkempia punasoluideksejä. Näiden mittaaminen perustuu virtausytometriaan, jonka avulla pystytään määrittelemään sekä punasolujen tilavuus, että hemoglobiinipitoisuus yksi solu kerrallaan. Näin saadaan entistä tarkempia punasoluja kuvaavia arvoja. Laitteisto pystyy mittaamaan punasolujen hemoglobiinipitoisuutta (CHm) ja retikulosyyttien hemoglobiinipitoisuutta (CHr) sekä punasolujen hemoglobiiniekvivalenttia. Laitteistosta riippuen voidaan analysoida myös hypokromisten eli keskimääräistä vähemmän hemoglobiinia sisältävien punasolujen (%HYPOm) ja retikulosyyttien (%HYPOr) prosentuaalinen osuus. (Rehu ym. 2011)

2.2.2 Biokemialliset tutkimukset

Ferritiini on maksan tuottama proteiini, joka on elimistön pääasiallinen raudan varastointimuoto. Pienentynyt ferritiinipitoisuus viittaa rautavarastojen vähyyteen. Ferritiiniä on käytetty pitkään arvioimaan elimistön rautavarastojen määrää. Ferritiiniä on pidetty sensitiivimpänä ja spesifisimpänä raudanpuuteanemian indikaattorina. (Longo 2015) Ferritiini on kuitenkin myös niin sanottu akuutin faasin proteiini, mikä tarkoittaa, että ferritiinipitoisuus voi kasvaa selvästi erilaisissa elimistön rautavarastojen määrästä riippumatta. Tämä pitää ottaa huomioon arvioitaessa ferritiinipitoisuuksia ja raudanpuuteanemiaa esimerkiksi syöpäsairauksien, infektioiden ja akuuttien sekä kroonisten tulehdussairauksien yhteydessä. (Porkka ym. 2015)

Transferrini on elimistön tärkein raudankuljettaja ja verenkierrossa suurin osa raudasta on sitoutuneena transferriniin. Transferriniireseptori (TfR) on glykoproteiini, jota ilmenee kaikkien eukaryoottisolujen solukalvolla. Solun pinnalla transferriniireseptori kuljettaa transferriniin sitoutunutta rautaa solun sisään. Raudanpuute lisää transferriniireseptorien ilmenemistä solujen pinnalla, mikä lisää myös mitattavissa olevaa plasman liukoisen transferriniireseptorin pitoisuutta. Seerumin transferriniireseptorin avulla pystytään erottelemaan raudanpuuteanemiaa ja ns. kroonisen taudin anemiaa, koska erilaiset akuutin faasin reak-

tiot eivät vaikuta elimistön transferriniipitoisuuteen samoin kuin ferritiinin tapauksessa. Transferriniireseptorinkin käyttökelpoisuus on kuitenkin rajoittunut tietyissä erytropoieesin aktiivisuuteen vaikuttavissa hematologisissa sairauksissa. (Porkka ym. 2015)

Hepsidiini on maksan erittämä 25 aminohaposta koostuva peptidihormoni, joka säätelee keskeisesti rauta-aineenvaihduntaa. Hepsidiinin toimintaa alettiin ymmärtää vasta 2000-luvun alkupuolella. Hepsidiini vaikuttaa rautametaboliaan säätelemällä ferroportiinin määrää sekä enterosyyttien että makrofagien solukalvoilla. Enterosyyteissä lisääntynyt hepsidiinimäärä saa aikaan ferroportiinin vähenemisen solukalvolla. Näin rauta ei pääse siirtymään enterosyytistä plasmaan. Tämä saa aikaan raudan kertymisen soluun, mikä puolestaan vähentää raudan imeytymistä suolen lumenista DTM-1-kuljettajan kautta. Makrofageissa hepsidiini estää raudan siirtymistä verenkiertoon, mikä vähentää rautamäärää veressä imeytymisen heikkenemisen ohella (Pietrangelo 2016, Prentice 2017) Hepsidiinin määrä pienenee tyypillisesti erytropoieesin kiihtyessä, kuten anemiassa, ja lisääntyy plasman rautamäärän ja elimistön rautavarastojen lisääntyessä sekä inflammaatiassa. Raudanpuuteanemiassa raudanpuutetta yritetään korjata lisäämällä ravinnosta saatavan raudan imeytymistä. Tällöin hepsidiinin määrä pienenee, mikä johtaa ferroportiinin lisääntymiseen enterosyyteissä ja makrofageissa. Ferroportiinin määrän lisääntyminen lisää raudan imeytymistä suolistosta ja raudan vapautumista verenkiertoon makrofageista. (Knutson 2017) Nykykäsitys on, että vaikka rauta-aineenvaihdunnan säätelyyn vaikuttavat monet mekanismit, on hepsidiini avainasemassa näiden kaikkien säätelyssä. (Prentice 2017)

2.3 Rauta-aineenvaihdunta ja erytropoieesi sikiöaikana ja syntymän jälkeen

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana syntyneen lapsen elimistössä arvioidaan olevan rautaa noin 75 mg/kg. Noin 60 % elimistön rautavarastosta kehittyy raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Tästä syystä keskosen rautavarastot ovat pienemmät, kuin täysiaikaisesta raskaudesta syntyneellä lapsella. Vastasyntyneellä elimistön raudasta noin 75–80 % on punasoluissa hemoglobiinina, 10 % kudoksissa proteiineihin sitoutuneena ja 10–15 % kudoksissa varastoituneena. (Rao ym. 2007, Domellöf 2017)

Kaikilla vastasyntyneillä veren hemoglobiinipitoisuus laskee ensimmäisten elinviikkojen aikana. Pienillä keskosilla tämä syntymän jälkeinen fysiologinen anemia on usein syvempi kuin täysiaikaisilla lapsilla. Suurin osa äidistä sikiöön istukan kautta siirtyvästä raudasta siirtyy raskauden viimeisellä kolmanneksella ja myös osa kohdussa tapahtuvasta erytropoieesista jää läpikäymättä. Tämä johtaa matalampaan hemoglobiniitasoon syntyessä verrattuna täysiaikaisesti syntyneisiin lapsiin. (Strauss 2010) Keskonen kasvaa suhteellisesti nopeammin syntymän jälkeen täysiaikaiseen lapseen verrattuna ottaessaan kiinni kasvua ja näin ollen raudan tarpeen voidaan olettaa olevan keskosella suurempi. (Mills ym. 2012)

Täysiaikaisella vastasyntyneellä veren hemoglobiinipitoisuus on syntymähetkellä noin 170 g/l. Korkea hemoglobiinipitoisuus johtuu adaptaatiosta vähähappiseen ympäristöön kohdussa. Syntymän aiheuttama muutos olosuhteissa aiheuttaa happisaturaation nopean nousun ja tämän seurauksena erytropoieesi vähenee. Hemoglobiini laskeekin syntymän jälkeen täysiaikaisesti syntyneellä lapsella noin tasolle 120 g/l kuuden viikon ikään mennessä. Tänä aikana myös iso osa raudasta siirtyy hemoglobiinista elimistön rautavarastoihin. Tämän jälkeen rauta alkaa seuraavina kuukausina siirtymään jälleen takaisin hemoglobiiniin lapsen kasvun, verivolyymien lisääntymisen ja täydentyvien rautavarastojen seurauksena. (Domellöf 2017) Ajatellaan myös, että vastasyntyneen elimistössä punasolujen elinikä on lyhyempi kuin aikuisilla, vaikka tämän tutkiminen onkin ollut teknisistä syistä varsin haastavaa. (Strauss 2010)

Pienillä keskosilla on fysiologisen anemian lisäksi suuri riski raudanpuuteanemian kehittymiselle. Tätä edesauttavat vähäiset rautavarastot syntymähetkellä, syntymän jälkeisestä kasvun kiihtymisestä ja saavutuskasvusta johtuva lisääntynyt raudantarve sekä erityisesti erittäin pienillä keskosilla tehohoidossa toistetusti otetut verinäytteet. Näytteenotossa tapahtuvaa menetystä on pyritty minimoimaan, mutta silti näytteenotossa tapahtuviksi menetyksiksi raudan osalta on arvioitu jopa 6 mg/kg viikossa. (Domellöf 2017) Kun verrataan EPO-hormonin pitoisuuksia hematokriitin laskiessa keskosena syntyneillä ja täysiaikaisesti syntyneillä, huomataan, että keskosena syntyneiden EPO-pitoisuudet jäävät selvästi pienemmiksi. Edellä mainittujen tekijöiden yhteisvaikutuksesta erityisesti pienenä keskosena syntyneet ovat selvästi alttiimpia anemian kehittymiselle ja tarvitsevat huomattavasti enemmän verensiirtoja kuin täysiaikaisena syntyneet. (Strauss 2010)

Keskosten tehohoidossa tarvittavat punasolusiirrot lisäävät rautamäärää tyypillisesti noin 8 mg/kg yhdellä siirrolla. (Domellöf 2017) Meksikolaisessa aineistossa on arvioitu, että 70–90 % erittäin pienipainoisista keskosista (syntymäpaino alle 1500 g) saivat vähintään yhden punasolusiirron ensimmäisen neljän elinviikkonsa aikana ja vaihteluväli näillä keskosilla oli 1–13 punasolusiirtoa. Siirtomääränä käytettiin 15 ml/kg ja punasoluvalmisteen keskimääräiseksi rautapitoisuudeksi arvioitiin 275 mg / 500 ml. (Trevino-Baes ym. 2017)

Toistuvilla punasolusiirroilla voi olla myös haitallisia vaikutuksia keskoseen. Kahdella tai useammalla punasolusiirrolla ensimmäisen neljän elinviikon aikana on todettu yhteys lisääntyneeseen rautaylikuorman riskiin niihin keskosiin verrattuna, jotka saivat vähemmän kuin kaksi punasolusiirtoa. (Trevino-Baes ym. 2017) Punasolusiirrot vaikuttavat rautametaaboliaan myös lisäämällä hepsidiinin pitoisuutta, mikä osaltaan pienentää rautaylikuorman riskiä negatiivisen takaisinsäätelyn mekanismilla. On todettu, että yksittäisen punasolusiirron jälkeen veren hepsidiinipitoisuus on merkittävästi suurempi viisi päivää siirron jälkeen, mikä osaltaan pienentää rautaylikuorman riskiä negatiivisen takaisinsäätelyn mekanismilla. (Stripeli ym. 2018)

2.4 Rautalääkityksen suositukset

Keskosen pienen verivolyymin ja rautavaraston sekä suurentuneen raudan tarpeen takia keskoslapsille suositellaan rautalisää. Suositus rautalisän määrästä riippuu keskosen syntymäpainosta. Nykyisin keskosille, joiden syntymäpaino on 2 000–2 500 g, suositellaan rautalisää 1–2 mg/kg 2–6 viikon iästä lähtien 6 kuukauden ikään asti. Keskosille, joiden syntymäpaino on 1 500–2000 g, suositellaan rautalisää 2 mg/kg saman aikajakson ajan. Erittäin pienipainoisille keskosille suositellaan rautalisää 2–3 mg/kg ja rautalisää suositellaan aloitettavaksi jo 2 viikon iässä. Erityisesti viimeksi mainitussa ryhmässä suositellaan erityisen tarkkaa rautatasapainon arviointia ja ferritiinitason määrittämistä. (Domellöf 2017)

2.5 Raudan vaikutukset keskoseen

Sekä raudanpuutteella että liiallisella raudansaannilla on todettu haittavaikutuksia keskosen vointiin ja kehitykseen. (Domellöf 2017) Keskosille ominaisia rautatasapainoon vaikuttavia tekijöitä ovat keskosuuden aste, veren menetykset (verinäytteenotot ym.), verensiirtojen lukumäärä, infektiot ja rautalääkityksen annostus ja ajoitus. Liian vähäisen raudansaannin parhaiten tunnettu ilmentymä on anemia. Anemia perinataaliaikana on kuitenkin harvinaista suoraan raudanpuutteen seurauksena. Ennen anemian ilmenemistä tyhjenevät raudan varastomuodot retikuloendoteliaalijärjestelmästä, maksasta. Tämän jälkeen alkavat vähenemään kudoksen rautapitoisuudet sydämessä ja aivoissa. (Rao ym. 2007)

2.6 Mitä ei vielä tiedetä

Raudan tai rautalääkityksen vaikutus elimistön rautamäärään ja oksidatiiviseen stressiin sekä siihen assosioitujen sairauksien riskiin keskosilla on tunnettu huonosti. (Rao ym. 2007) Verensiirtojen on aiemmin osoitettu lisäävän proteiineihin sitoutumattoman raudan määrää sekä heikentävän antioksidanttijärjestelmän tehoa. (Hirano ym. 2001) Suun kautta otettavan rautalääkityksen vaikutusta ja mahdollista yhteyttä oksidatiivisen stressin lisääntymiseen perinataaliaikana ei myöskään täysin tunneta etenkin pienillä keskosilla, joiden raudan imeytyminen on huonosti säädeltyä ensimmäisten elinkuukausien aikana. (Rao ym. 2007)

Rautasuositusten antaminen keskosille, joilla elimistön raudan jakautuminen vaihtelee ja joilla ilmenee sekä anemiaa sekä korkeita ferritiinipitoisuuksia on hyvin vaikeaa, koska rautatasapainon kokonaistilanteen selvittäminen on haastavaa. On epäselvää, miten maksaan varastoitunutta rautaa kulloinkin käytetään erytropoieesiin. Ravinnon tai lääkityksen kautta saatu rauta saattaa tietyissä tilanteissa varastoitua tarpeettomasti maksaan, vaikka varastot olisivat riittävät, mutta käyttö tehotonta. (Rao ym 2007) Ei tiedetä, kannattaako pienen keskosen rautalääkitys aloittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa vai vasta

kun rautavarastojen väheneminen voidaan todeta. Jälkimmäinen pienentää rautaylikuorman mahdollisia haittavaikutuksia.

3 Tavoitteet ja hypoteesi

3.1 Tavoitteet

Tutkimuksessa verrattiin päivittäistä raudansaantia ja raudan hyväksikäyttöä alle 32. raskausviikolla syntyneillä sairaalahoidossa olevilla keskosilla, jotka oli satunnaistettu kahteen rautahoitoryhmään. Tavoitteena oli verrata varhain aloitetun rautalääkityksen vaikutuksia kasvuun, punasolusiirtojen tarpeeseen sekä rauta-aineenvaihduntaan. Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään myös rautaylikuorman metabolisia seurauksia.

3.2 Hypoteesi

Hypoteesina oli, että varhaisemman rautalääkityksen aloituksen myötä ryhmän 1 keskoset saavat enemmän rautaa ja tämä vaikuttaa positiivisesti keskosien kasvuun ja kehitykseen. Aiemmin aloitetun rautalääkityksen oletettiin vähentävän punasolusiirtojen tarvetta. Varhaisen rautalääkityksen oletettiin vaikuttavan positiivisesti elimistön rautavarastoihin ja parantavan raudan hyväksikäyttöä elimistössä.

4. Aineisto ja menetelmät

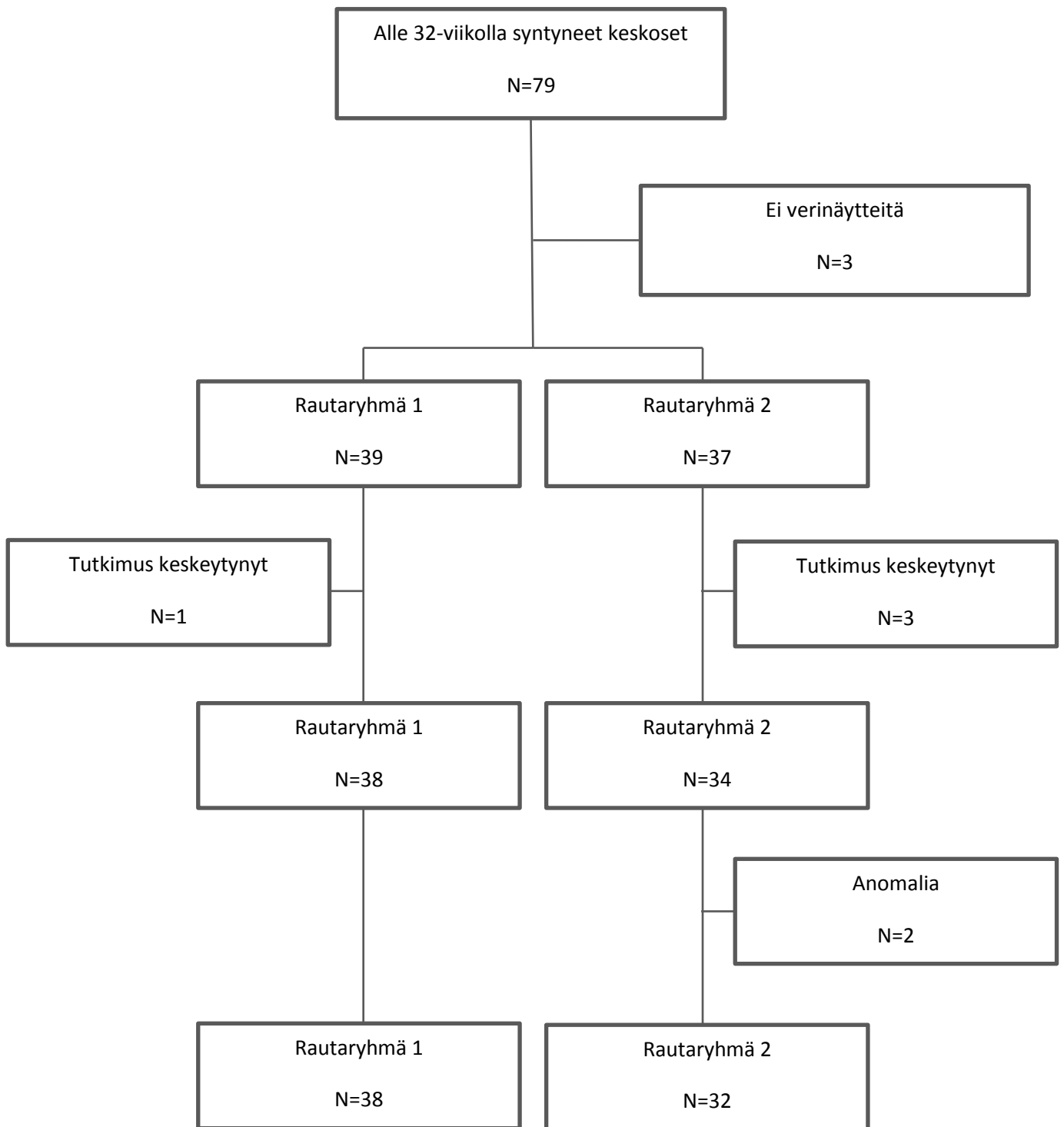
Tutkimukseen rekrytoitiin vuosina 2009–2011 Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) vastasyntyneiden teho-osastolla syntyneet ja hoidossa olleet ennen 32. raskausviikkoa tai alle 1501 gramman painoisina syntyneet pienet keskokset sekä heidän äitinsä. Keskokset satunnaistettiin rekrytoinnin yhteydessä rautahoidon suhteen kahteen eri ryhmään. Alkuperäisessä tutkimusaineistossa mukana oli yhteensä 79 keskosta. Aineistosta suljettiin pois kolme keskosta verinäytteiden puuttumisen takia, neljä keskosta tutkimuksen keskeytymisen takia (kaksi keskosta menehtyi seurannan aikana) sekä kaksi keskosta anomalian takia. (Kuva 2)

Rautaryhmässä 1 (N=38) rautalääkitys aloitettiin kolmen viikon iässä keskosen rautatasa-painosta riippumatta (mediaani 21 päivää, interkvartiiliväli 1,0). Rautaryhmässä 2 (N=32) rautalääkitys aloitettiin, kun ferritiini oli alle 200 ug/l ja ikä yli 3 viikkoa (mediaani 36,5 päivää, interkvartiiliväli 27,50). Ravinnosta ja rautalääkkeestä saatu päivittäinen rautamäärä kerättiin ja laskettiin osaston tietojärjestelmästä ja tallennettiin tutkimustietokantaan.

Tutkimustiedot analysoitiin käyttäen SPSS-ohjelmaa (SPSS statistical software for Windows, release 19.0–23.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Yhdysvallat). Raudansaantitiedoista poistettiin selkeästi virheellisiksi tulkittavat arvot ja tilalle estimoitiin uudet arvot kyseistä päivää edeltävän ja seuraavan päivän arvoista. Keskosen syntymäpäivän ja sairaalasta poistumispäivän arvoja ei otettu tutkimukseen mukaan, koska nämä arvot eivät ole koko hoitovuorokauden raudansaantia kuvaavia.

Tiedot pienten keskosten päivittäisestä raudansaannista ravinnosta ja rautalääkkeestä sekä kasvusta kerättiin osaston tietojärjestelmästä ja rekisteröitiin tutkimustietokantaan. Punasolusiirtojen lukumäärä sekä siirretty punasolutilavuus kerättiin osaston tietojärjestelmästä ja tallennettiin tutkimustietokantaan. Sekä siirtomääriä että siirrettyjä tilavuuksia käsiteltiin kumulatiivisesti aikapisteissä. Myös punasoluista saatu rautamäärä arvioitiin ja

lisättiin päivittäiseen raudansaantiin. Äitien taustatiedot ja pienten keskosten kliiniset tiedot sekä laboratorio-arvot oli rekisteröity tutkimustietokantaan



Kuva 2. Keskosien satunnaistaminen rautahoitoryhmiin.

Keskosista otettiin yhden viikon iästä alkaen kahden viikon välein ravitsemusnäytteitä kliinisin indikaatioin, ja näiden näytteiden tuloksia sekä samassa yhteydessä otettuja tutkimusnäytteitä hyödynnettiin tutkimuskäytössä.

EDTA-verta kerättiin solulaskentaa varten ja näytteet analysoitiin heti näytteenoton jälkeen. Seerumi- ja plasmanäytteet säilytettiin -70 celsiusasteen lämpötilassa myöhempää analysointia varten.

Virtsanäytteet kerättiin muovisiin pusseihin tai suoraan virtsasuihkusta. Virtsan kreatiniini analysoitiin entsyymaattisella menetelmällä ja virtsanäytteet pakastettiin -70 celsiusasteen lämpötilaan.

Seerumin ja virtsan hepsidiinikonsentraatiot määritettiin weak cation exchange chromatography- ja time-of-flight mass spectrometry (TOF MS) -menetelmien yhdistelmällä. Määrittämissrajat hepsidiinikonsentraatioille olivat 0,5 nmol/L seeruminäytteissä ja 0,1 nmol/L virtsanäytteissä.

Hemoglobiinin ja retikulosyyttien määrät analysoitiin ADVIA 2120 (Siemens, Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) -virtaussytometrillä. Seerumin ferritiini, plasman rauta, ja seerumin TfR määritettiin Cobas 6000 -analysaattorilla (Hitachi High Technology Co., Tokyo, Japan). Seerumin EPO, hs-crp ja IL-6 määritettiin amplified luminescent proximity-homogeneous assay (AlphaLisa) -menetelmän avulla. (Perkin Elmer Inc., Waltham MA, USA)

Määritettyjen laboratorioparametrien osalta ryhmien välistä tilastollista eroavaisuutta tarkasteltiin sekamallin avulla (Mixed-Model Analysis). Satunnaistekijöinä analyysissä käytettiin toistuvia havaintoja samoilla yksilöillä ja monisikiöisyyttä. Keskosten kumulatiivista rau-

dansaantia kuvattiin boxplot-kuvaajilla. Muissa tapauksissa ryhmien välistä tilastollista eroavaisuutta tarkasteltaessa käytettiin Mann-Whitney'n U-testiä. Tilastollisesti merkitsevä-
nä pidettiin arvoa $p < 0,05$.

5. Tulokset

5.1 Rautaryhmät 1 ja 2

Lopullinen aineisto koostui 70 keskosesta, joista 38 kuului rautahoitoryhmään 1 ja 32 rautahoitoryhmään 2.

Rautaryhmässä 1 keskosten syntymäpaino oli suurempi ryhmään 2 verrattuna (mediaani 1240 g (IQR=550) vs. 1000 g (680), $p=0,091$). (taulukko 1) Gestatioikä syntymähetkellä oli myös viikon suurempi ryhmässä 1 (mediaani 29,4 viikkoa (3,4) vs. 28,4 viikkoa (5,7), $p=0,637$). Lisäksi syntymäpainon SD-arvo oli merkitsevästi suurempi ryhmän 1 lapsilla (-0,92 (1,5) vs. -1,45 (1,6), $p=0,046$)

Ryhmän 1 lapsista syntyi alateitse 37 % ja ryhmän 2 lapsista 19 % ($p= 0,216$). Monisikiöisiä raskauksia ryhmissä oli lähes yhtä paljon (42 % vs. 41 %, $p=1,0$).

Taulukko 1. Pienten keskosten tunnuslukuja syntyessä

	Rautaryhmä 1 (N=38)	Rautaryhmä 2 (N=32)	p
	Mediaani (IQR) / N (%)	Mediaani (IQR) / N (%)	
Gestaatioikä (vk)	29,4 (3,4)	28,4 (5,7)	0,637
Paino (g)	1240 (550)	1000 (680)	0,091
Paino SD	-0,92 (1,5)	-1,45 (1,6)	0,046
Poika	22 (58)	19 (59)	1,0
Monisikiöisiä	16 (42)	13 (41)	1,0
Äidin ikä	29,4 (9,4)	30,8 (7,9)	0,236
1 min Apgar	7 (4)	7 (3)	0,421
5 min Apgar	8 (3)	8 (2)	0,666
Napavaltimo-pH	7,32 (0,09)	7,27 (0,08)	0,008
Korioamnioniitti	14 (37)	10 (31)	0,812
Syntymätapa			
• Alatiesynnytys	14 (37)	6 (19)	0,216
• Kiireellinen sektio	23 (60)	24 (75)	
• Hätäsektio	1 (3)	2 (6)	
<i>IQR=interkvartiiliväli</i>			

Tutkimuksessa mukana olevat keskokset vähenivät kussakin aikapisteessä keskosten kotiutuessa. Kaikista ennenaikaisimmat ja sairaimmat keskokset viipyivät sairaalahoidossa pisimpään. 11 viikon iässä rautaryhmässä 1 oli enää 13 lasta ja rautaryhmässä 2 13 lasta sairaalahoidossa (taulukko 2). Ryhmässä 1 sairaalahoidon pituuden mediaani oli 34 päivää (interkvartiiliväli 46 päivää) ja ryhmässä 2 mediaani oli 48 päivää (interkvartiiliväli 39 päivää).

5.2. Rautalääkityksen toteutuminen ja punasolusiirrot rautaryhmissä 1 ja 2

Rautalääkityksen toteutumista ja verensiirtoja tarkasteltiin yhden, kolmen, viiden, yhdeksän ja 11 viikon iässä, jolloin tutkittiin myös rautaparametrejä verinäytteistä (Taulukko 2).

Taulukko 2. Keskosten ikä, painonkehitys, saadut punasolusiirrot ja rautalääkitys 3–11 viikon iässä

Ikä		Rautaryhmä 1 (N=38)	Rautaryhmä 2 (N=32)	p
		Mediaani (IQR) / N (%)	Mediaani (IQR) / N (%)	
3 viikkoa				
	Postmenstruaali-ikä (vk)	31,8 (3,3)	31,3 (5,8)	0,667
	Paino (g)	1380 (670)	1140 (710)	0,207
	Paino (SD)	-1,8 (1,4)	-2,2 (1,5)	0,173
	Punasolusiirrot (lkm)	0 (2)	1 (3)	0,001
	Punasolusiirrot (ml/kg)	0 (27)	17 (47)	0,000
	Rautalääkitys (n/%)	3 (7,9)	1 (3,1)	0,784
5 viikkoa		n=36	n=31	
	Postmenstruaali-ikä (vk)	33,3 (3,3)	33,0 (5,7)	0,748
	Paino (g)	1620 (750)	1530 (800)	0,305
	Paino (SD)	-1,9 (1,3)	-2,4 (1,1)	0,050
	Punasolusiirrot (lkm)	1 (3)	2 (4)	0,030
	Punasolusiirrot (ml/kg)	10 (33)	25 (51)	0,059
	Rautalääkitys (n/%)	35 (94,7) *	13 (40,6)	0,000
7 viikkoa		n=28	n=24	
	Postmenstruaali-ikä (vk)	34,6 (4,2)	34,0 (4,4)	0,299
	Paino (g)	1900 (870)	1660 (590)	0,097
	Paino (SD)	-1,85 (1,7)	-2,6 (0,8)	0,114

	Punasolusiirot (lkm)	1 (5)	3 (6)	0,151
	Punasolusiirot (ml/kg)	16 (31)	30 (60)	0,286
	Rautalääkitys (n/%)	20 (100)	12 (52)	0,000
9 viikkoa		n=21	n=17	
	Postmenstruaali-ikä (vk)	35,7 (3,7)	34,3 (2,2)	0,264
	Paino (g)	2300 (1070)	1730 (770)	0,223
	Paino (SD)	-1,7 (1,4)	-2,5 (1,1)	0,033
	Punasolusiirot (lkm)	3 (6)	4 (4)	0,040
	Punasolusiirot (ml/kg)	26 (58)	44 (41)	0,093
	Rautalääkitys (n/%)	21 (100)	11 (65)	0,012
11 viikkoa		n=13	n=13	
	Postmenstruaali-ikä (vk)	36,9 (3,6)	36,3 (1,9)	0,961
	Paino (g)	2000 (1070)	2180 (450)	0,957
	Paino (SD)	-2,0 (1,5)	-2,4 (1,0)	0,211
	Punasolusiirot (lkm)	6 (7)	5 (6)	0,054
	Punasolusiirot (ml/kg)	35 (64)	48 (46)	0,112
	Rautalääkitys (n/%)	13 (100)	11 (79)	0,247

* Yhdellä keskosella rautalääkitys oli tautotettuna lyhytaikaisesti kliinisistä syistä.

Rautalääkitys aloitettiin ryhmän 1 kaikille keskosille 3 viikon iässä (mediaani 21 päivää, interkvartiiliväli 1,0) ja sitä jatkettiin koko seuranta-ajan lukuun ottamatta yhtä keskosta, jolla rautalääkitys oli kliinisistä syistä tautotettuna lyhytaikaisesti viikon 5 aikapisteessä (taulukko 2). Ryhmässä 2 rautalääkitys aloitettiin laboratorioarvojen perusteella (mediaani 36,5 päivää, interkvartiiliväli 27,5). Rautaryhmässä 2 rautalisää saavien osuus kasvoi vähitellen viikkojen myötä ja viikolla viisi lääkitys oli käytössä 40,6 % ja viikolla yksitoista jo 79 % edelleen hoidossa olevista.

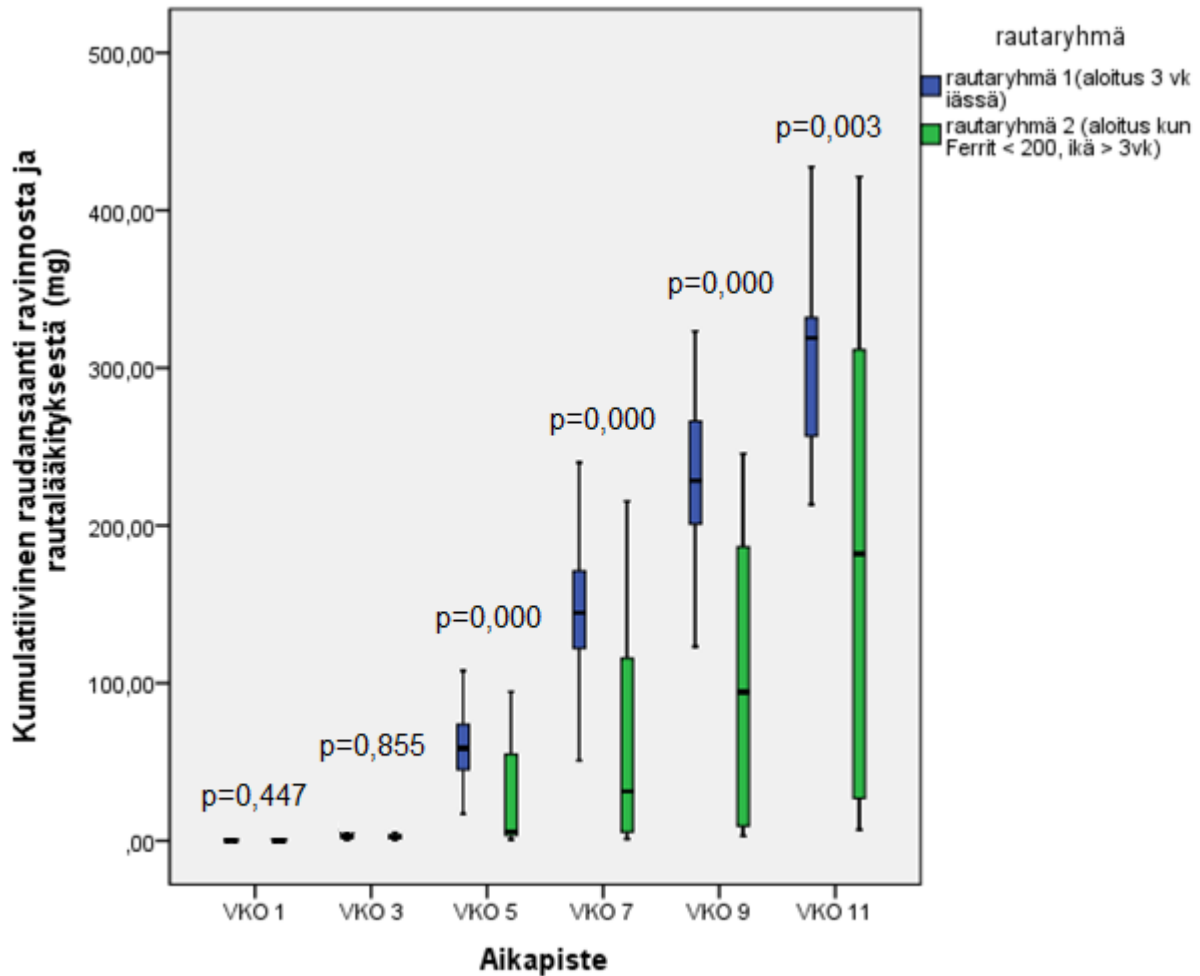
Kolmen viikon iässä punasolusiiroja oli jouduttu antamaan rautaryhmässä 2 enemmän sekä lukumäärällisesti (mediaani 0 siirtoa vs. 1 siirto, $p=0,036$) että määrällisesti milligrammoina kilogrammaa kohti (mediaani 0 ml/kg vs. 17 ml/kg, $p=0,015$). Myös hajonta oli sel-

västi suurempaa rautaryhmässä 2. Kumulatiivinen punasolusiirtojen lukumäärä oli merkittävästi suurempi myös viikkojen 5 ja 9 aikapisteissä. Punasolusiirtojen lukumäärän mediaani viikolle yksitoista asti hoidossa olleilla oli rautaryhmässä 1 kuusi siirtoa ja rautaryhmässä 2 viisi siirtoa. Vastaavasti siirretyt tilavuudet olivat 35 ml/kg ja 47 ml/kg.

5.3 Raudansaanti rautahoitoryhmissä

5.3.1 Raudansaanti ravinnosta ja rautalääkkeestä

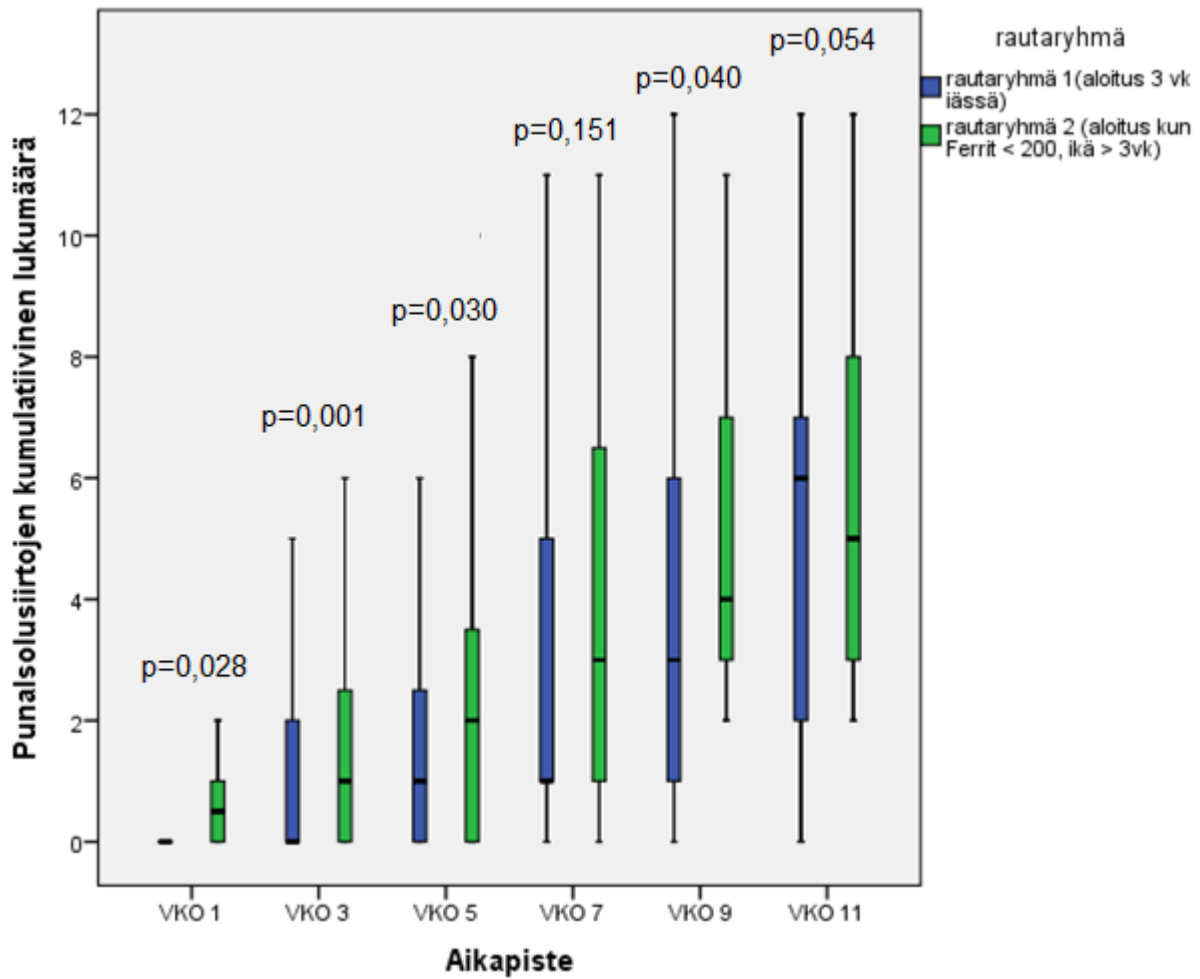
Raudansaantia ravinnosta ja rautalääkityksestä tarkasteltiin kumulatiivisena, koko hoidon aikana kertyneenä rautamääränä milligrammoina painokiloa kohti. Rautalääkitys aloitettiin 3 viikon iässä kaikille ryhmä 1 keskosille ja myös yhdelle ryhmän 2 keskoselle (Kuva 3). Kolmen viikon aikapisteeseen mennessä ryhmien välillä ei siis ollut hoidollista eroa. Viikon 5 aikapisteeseen mennessä rautaryhmän 1 keskosten raudansaanti oli odotetusti merkittävästi suurempaa kuin rautaryhmässä 2, koska rautaryhmän 1 keskosille oli aloitettu rautalääkitys. Ryhmien välinen ero on tilastollisesti merkitsevä läpi seurannan viikoilla 5–11. ($p=0,000-0,003$).



Kuva 3. Ravitsemuksesta ja suun kautta annettavasta rautalisästä saatu rauta viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32 raskausviikolla syntyneellä keskosella.

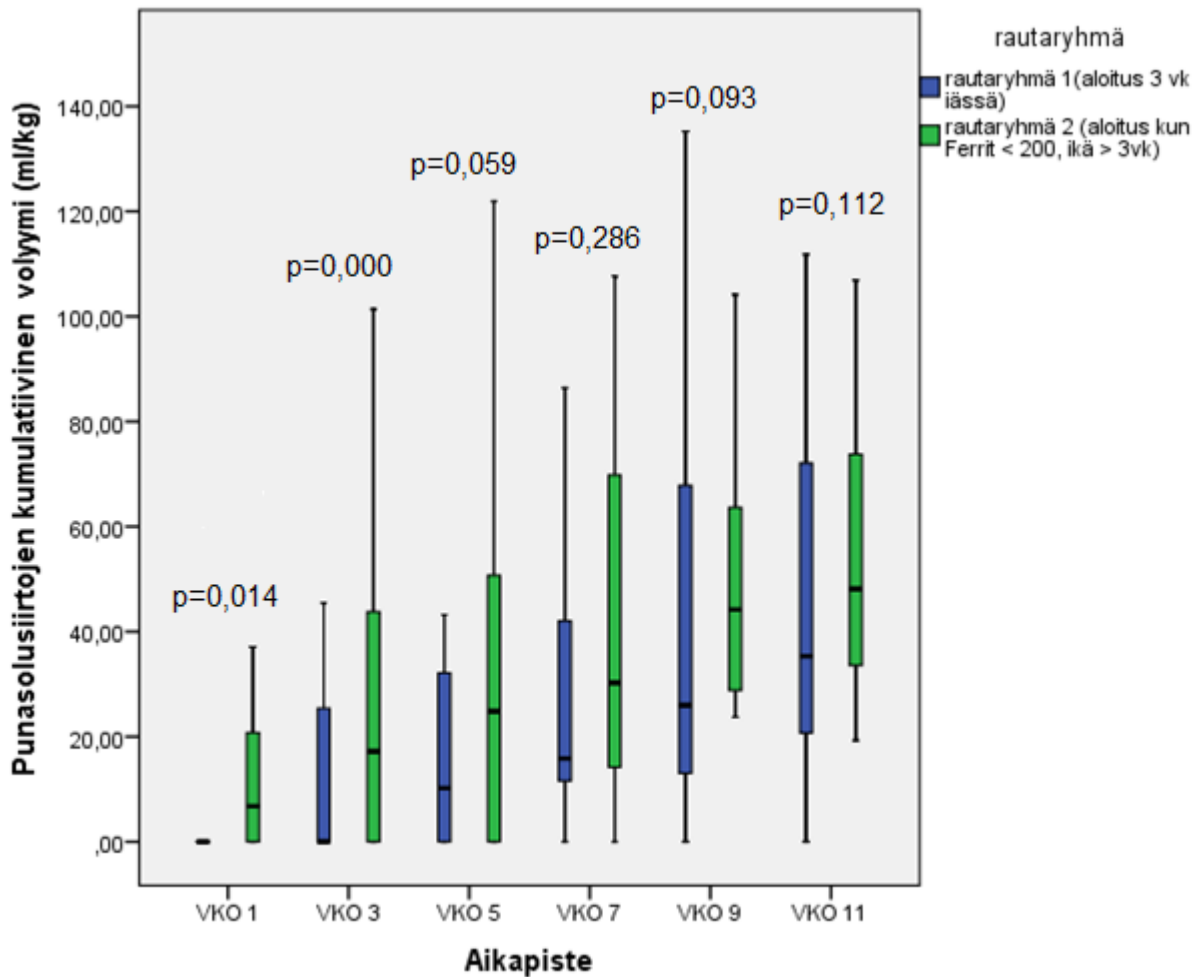
5.3.2 Raudansaanti punasolusiiirroista

Viikoilla 1–9 ryhmä 2 sai lukumäärällisesti suuremman määrän punasolusiiirtoja kuin ryhmä 1 (Kuva 4). Tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä nähdään viikkojen 1, 3, 5 ja 9 aikapisteissä ($p < 0,05$), jolloin ryhmä 2 on saanut enemmän punasolusiiirtoja.



Kuva 4. Annettujen punasolusiirtojen kumulatiivinen lukumäärä viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32 raskausviikolla syntyneellä keskosella.

Punasolusiirtoja tarkasteltiin myös siirrettynä tilavuutena painokiloa kohti samoissa aikapisteissä kuten edellä. Kaikissa aikapisteissä kumulatiiviset tilavuudet olivat suurempia ryhmässä 2. (kuva 5) Tilastollisesti merkitsevä ero saavutettiin kuitenkin vain viikoilla yksi ja kolme, jolloin ryhmien välisessä rautahoidossa ei ollut eroa.



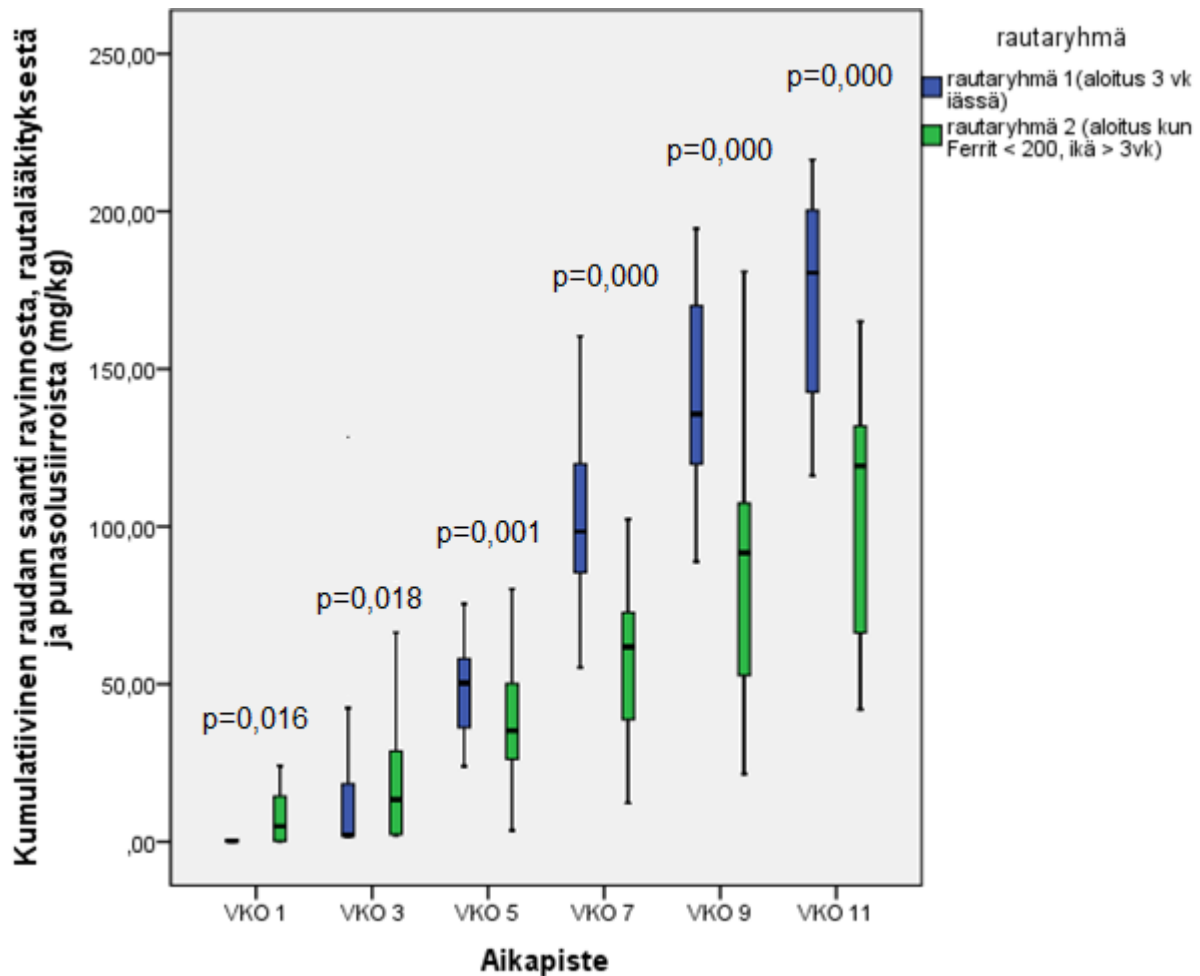
Kuva 5. Annettujen punasolusiirtojen kumulatiivinen tilavuus painokiloa kohden viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32 raskausviikolla syntyneellä keskosella.

5.3.3 Kokonaisraudansaanti

Kokonaisraudakertymää keskosten elimistöön kuvattiin laskemalla yhteen raudansaanti ravinnosta, rautalääkkeestä sekä punasolusiirroista. Ravinnosta ja rautalääkkeestä saatu rauta on laskettu kumulatiivisesti milligrammoina painokiloa kohden kussakin aikapisteessä. Punasoluista saatu päivittäinen rautamäärä arvioitiin laskemalla kumulatiivinen raudansaanti punasolusiirteistä näytepäivään mennessä ja jakamalla se keskosen iällä päivinä kussakin aikapisteessä. Punasoluissa arvioitiin olevan rautaa keskimäärin 173

mg/yksikkö ja yksikön tilavuus oli 254 ml. Tästä saatiin punasoluvalmisteen laskennalliseksi rautamääräksi 0,68 mg/ml. (Verivalmisteiden käytön opas 2016, SPR) Tämän jälkeen punasoluista päivittäiseksi saanniksi arvioitu rautamäärä lisättiin aineistoon kunkin päivän ravinnosta ja rautalääkkeestä saatuun päivittäiseen rautamäärään. Kokonaisraudansaanti kuvattiin laskemalla keskosen kumulatiivinen raudansaanti aikapisteeseen mennessä ja jakamalla tämä keskosen painolla kyseisessä aikapisteessä.

Milligrammoina painokiloa kohden saatu kumulatiivinen rautamäärä kasvaa jatkuvasti. (kuva 6) Määrä on suurempi rautaryhmässä 2 viikon yksi ja viikon kolme aikapisteissä, vaikka tällöin ryhmien välillä hoidossa ei ole ollut eroa. Ero on tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$). Viiden viikon aikapisteestä lähtien tilanne kääntyy päinvastaiseksi ja kokonaisraudakertymä painokiloa kohden on suurempi ryhmässä 1. Ero on tilastollisesti merkitsevä viikoilla 5–11 ($p < 0,05$).



Kuva 6. Kumulatiivinen raudansaanti ravinnosta, rautalääkityksestä sekä punasolusiiirroista painokiloa kohden viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32 raskausviikolla syntyneellä keskosella.

5.4 Punasoluindeksit ja rautaparametrit

Keskosten punasoluindeksijä ja rautaparametreja mitattiin verinäytteistä kolmen, viiden, yhdeksän ja yhdentoista viikon aikapisteissä. Hematokriitin ja retikulosyyttien prosentuaalisen osuuden arvoissa ei nähty ryhmien välillä selvää eroa missään aikapisteessä.

Kypsiä punasoluja arvioitiin määrittämällä kypsien punasolujen hemoglobiinipitoisuus (CHm) ja keskimääräistä vähemmän hemoglobiinia sisältävien (hypokromisten) punasolujen prosentuaalinen osuus (%HYPOm). CHm oli jatkuvasti hieman matalampi ryhmässä 2 (Taulukko 3). %HYPOm oli suurempi ryhmässä 2 viikolle seitsemän asti, jonka jälkeen

tilanne kääntyy päinvastaiseksi. Tilastollisesti punasoluindeksit eivät eronneet ryhmien välillä seurannan aikana.

Retikulosyyttien hemoglobiinipitoisuutta kuvastava CHr oli hieman matalampi ryhmässä 2 Viikkojen 3–7 aikapisteissä, mutta ero kääntyi viikkojen 9–11 aikapisteissä siten että arvot olivat matalampia ryhmässä 1. Hypokromisten retikulosyyttien osuus (%HYPOr) oli suurempi ryhmässä 2 viikoilla 3–5, mutta tämän jälkeen ero kääntyi viikoilla 5–11 siten, että %HYPOr oli suurempi ryhmässä 1. Tilastollisesti merkitsevä ero saavutettiin ainoastaan %HYPOr osalta viikolla 9 ($p=0,048$).

	Hkr			Retik %			CHm			CHr			%HYPOm			%HYPOr		
	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p
Viikko 3	0,30 (0,10) n=35	0,32 (0,07) n=30	0,745	3,27 (1,89) n=34	3,38 (1,81) n=29	0,201	32,0 (3,4) n=32	30,9 (2,7) n=25	0,237	32,3 (2,7) n=32	32,0 (1,85) n=25	0,446	1,6 (3,6) n=31	3,9 (4,1) n=24	0,940	22,9 (21,7) n=31	29,7 (27,9) n=24	0,915
Viikko 5	0,34 (0,09) n=38	0,35 (0,07) n=32	0,769	2,0 (1,4) n=38	2,3 (2,0) n=32	0,744	33,3 (6,0) n=34	32,0 (3,7) n=30	0,460	32,7 (3,6) n=34	32,3 (2,45) n=30	0,983	2,4 (4,6) n=33	2,8 (5,1) n=30	0,246	24,6 (36,0) n=33	27,6 (23,0) n=30	0,446
Viikko 7	0,30 (0,08) n=28	0,28 (0,06) n=24	0,245	4,1 (2,4) n=27	4,2 (2,3) n=23	0,698	31,0 (2,4) n=24	30,0 (3,3) n=22	0,914	32,4 (3,0) n=24	31,6 (1,70) n=22	0,488	1,6 (2,7) n=24	2,1 (2,9) n=22	0,677	20,8 (26,1) n=24	18,6 (16,2) n=22	0,372
Viikko 9	0,30 (0,07) n=20	0,32 (0,04) n=17	0,865	5,2 (3,1) n=20	3,8 (3,1) n=17	0,390	30,2 (2,5) n=16	30,0 (2,0) n=16	0,434	31,1 (1,6) n=16	31,9 (1,83) n=16	0,492	2,0 (3,1) n=16	1,3 (2,1) n=16	0,161	22,8 (14,6) n=16	11,9 (11,1) n=16	0,048
Viikko 11	0,29 (0,03) n=12	0,29 (0,10) n=12	0,227	3,9 (2,3) n=12	4,8 (2,1) n=12	0,681	29,4 (1,9) n=12	29,2 (1,5) n=10	0,488	31,6 (2,1) n=12	31,9 (1,9) n=10	0,899	2,5 (3,6) n=12	1,7 (3,5) n=10	0,837	25,8 (26,9) n=12	18,9 (21,7) n=10	0,690

Taulukko 3. Punasoluindeksit kolmen viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32. viikolla syntyneellä keskosella. Mediaani (interkvartiiliväli)

5.5 Rautaparametrit

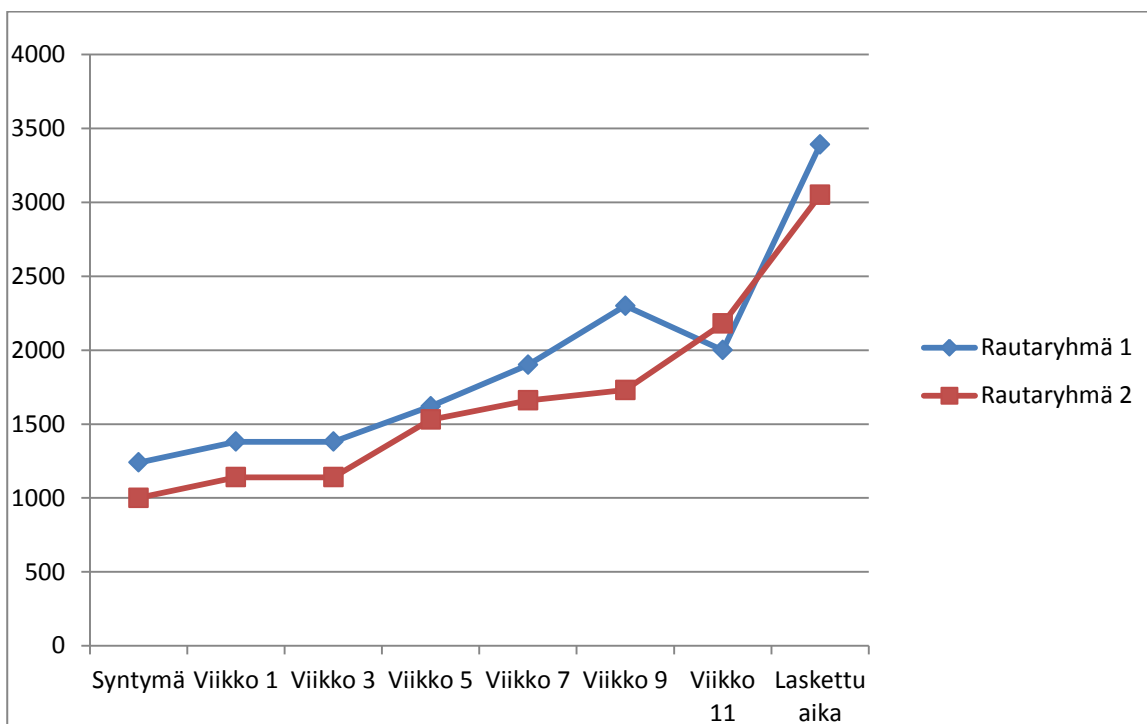
Ferritiinipitoisuus näytteissä oli suurempi viikolle 9 asti ryhmässä 2, ja viikolla 11 suurempi ryhmässä 1. (taulukko 4) Tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei todettu. Transferrinin sekä transferrinireseptorin osalta ryhmien arvot olivat hyvin lähellä toisiaan kaikissa näytepisteissä ja tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu. Hepsidiiniarvot olivat kaikissa aikapisteissä suuremmat ryhmässä 2 ja hepsidiinipitoisuudessa ero oli tilastollisesti merkitsevä viikolla 9. ($p=0,038$)

	ferritiini (ug/l)			transferrini (g/l)			TfR (mg/l)			Hepsidiini (nmol/l)			hsCRP (mg/l)			IL-6 (ng/l)		
	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p	RR1	RR2	p
Viikko 3	113 (82) n=35	139 (225) n=31	0,155	1,6 (0,4) n=35	1,6 (0,5) n=31	0,140	1,8 (0,7) n=35	1,6 (0,7) n=31	0,655	4,2 (5,5) n=33	4,7 (7,2) n=29	0,113	0,17 (0,31) n=31	0,28 (0,78) n=27	0,902	12,5 (22,8) n=33	20,9 (49,1) n=30	0,873
Viikko 5	172 (120) n=37	217 (240) n=32	0,295	1,7 (0,4) n=37	1,7 (0,4) n=32	0,499	2,5 (1,0) n=37	2,4 (0,7) n=32	0,986	4,4 (6,7) n=37	8,2 (12,7) n=31	0,664	0,23 (0,88) n=33	0,24 (0,57) n=28	0,560	31,2 (70,8) n=37	60,8 (68,9) n=31	0,558
Viikko 7	112 (121) n=28	150 (216) n=24	0,944	1,6 (0,4) n=28	1,7 (0,5) n=23	0,419	1,7 (1,1) n=28	1,8 (1,1) n=24	0,710	3,6 (7,1) n=25	4,4 (6,4) n=22	0,147	0,16 (0,58) n=24	0,20 (1,14) n=21	0,840	9,5 (13,1) n=26	11,2 (20,9) n=23	0,835
Viikko 9	113 (219) n=20	143 (126) n=17	0,727	1,6 (0,5) n=20	1,5 (0,2) n=16	0,059	1,9 (1,2) n=20	1,9 (0,6) n=16	0,138	2,3 (2,9) n=15	5,0 (2,5) n=15	0,038	0,35 (0,59) n=14	0,21 (0,31) n=15	0,508	7,7 (12,5) n=16	12,9 (26,9) n=15	0,560
Viikko 11	141 (195) n=12	113 (73) n=13	0,196	1,7 (0,9) n=13	1,6 (0,9) n=14	0,274	1,9 (0,7) n=13	1,9 (0,7) n=14	0,444	3,0 (4,9) n=9	3,9 (3,5) n=12	0,050	0,18 (1,34) n=8	0,32 (0,53) n=12	0,751	11,6 (6,7) n=8	16,4 (19,3) n=12	0,733

Taulukko 4. Rauta-aineenvaihduntaa kuvaavia parametreja kolmen viikon iästä 11 viikon ikään 70 alle 32. viikolla syntyneellä keskosella. Mediaani (interkvarttiiliväli)

5.6 Kasvu ja krooniset sairaudet rautaryhmissä

Painokehitystä tarkasteltiin syntymästä laskettuun aikaan asti. (Taulukko 2, kuva 7) Ryhmän 1 keskosten paino oli suurempi kaikissa aikapisteissä paitsi 11 viikon aikapisteessä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä missään aikapisteessä. Painon SD-arvo oli ryhmän 1 lapsilla merkitsevästi suurempi kuin ryhmän 2 lapsilla ainoastaan viikon 9 aikapisteessä ($p < 0.05$).



Kuva 7. Painon mediaanin kehitys syntymästä laskettuun aikaan.

Laskettuna aikana (H40 + 0) ryhmässä 1 painon mediaani oli 3390 g (770) ja ryhmässä 2 mediaani oli 3050 g (880) ($p=0,099$) (taulukko 5). Pituuden mediaani ryhmässä oli vastaavasti 49,0 cm (3,5) ja 49,1 cm (4,7) ($p=0,857$) ja päänympäryksen mediaani 35,5 cm (2,7) ja 35,9 cm (2,7) ($p=0,433$).

Kroonisten sairauksien esiintyvyydessä ei todettu eroa.

Taulukko 5			
Laskettuna aikana (H 40+0)	Rautaryhmä 1 N= 38	Rautaryhmä 2 N= 32	p
	Mediaani (IQR) / N (%)	Mediaani (IQR) / N (%)	
Paino (g)	3390 (770)	3050 (800)	0,099
Pituus (cm)	49,0 (3,5)	49,1 (4,7)	0,857
Pään ympäryys (cm)	35,5 (2,7)	35,9 (2,7)	0,433
BPD			0,352
<ul style="list-style-type: none"> Lievä (lisähappi 28vrk iässä) Keskivaikea (happivieroituskoe H=36) Vaikea (happivieroituskoe H=36) 	11 (29) 4 (11) 1 (2,6)	10 (31) 6 (19) 3(9,4)	
ROP			0,199
<ul style="list-style-type: none"> gradus I gradus II gradus III gradus IV gradusV 	0 3 (7,9) 0 0 1 (2,6)	0 0 1 (3,1) 0 0	
IVH			0,352
<ul style="list-style-type: none"> gradus I gradus II gradus III gradus IV 	5 (13) 0 1 (2,6) 0	2 (6,3) 2 (6,3) 1 (3,1) 1 (3,1)	
PLV	0	2 (6,3)	0,399

6. Pohdinta ja johtopäätökset

Pienten ennuste ja selviytyminen ovat parantuneet huomattavasti tehokkaamman hoidon ja hoitomenetelmien kehittymisen ansiosta. Tämä on tuonut kuitenkin uusia haasteita mukaan, sillä entistä pienemmät keskoset selviytyvät ja näin keskosuuteen liittyvät sairaudet ovatkin lisääntyneet. Uusia hoitomenetelmiä yritetäänkin kehittää jatkuvasti.

Perinataalinen raudanpuute vaikuttaa merkittävästi monien elinjärjestelmien, muun muassa sydämen, lihaksiston, suoliston ja aivojen kasvuun ja kehitykseen. Myös muuntunut immuunivaste ja kehonlämmön epävakaus on yhdistetty vähäiseen raudansaantiin. Raudanpuute erityisesti puolen ikävuoden ja kahden ikävuoden välissä on yhdistetty pitkäkestoisiin, palautumattomiin neurokognitiivisiin häiriöihin. Tutkimusten mukaan raudanpuutteella voi olla myös muita vaikutuksia kehittyviin aivoihin perinataaliaikana. Perinataaliaikana raudanpuutteesta kärsivät lapset ovat alttiimpia raudanpuutteelle myös myöhemmin lapsuudessaan. (Rao ym. 2007) Näin riittävästä raudansaannista huolehtiminen on erittäin tärkeää etenkin pienillä keskosilla, joilla rautavarastot ovat varsin kehittymättömät.

Myös liiallinen rautamäärä voi olla elimistölle haitallista. Tästä merkinä on proteiineihin sitoituneen raudan, esimerkiksi ferritiinin ja hemosideriinin kertyminen ja lisääntynyt määrä. Haitallista liiallisesta rautamäärästä tekee kuitenkin proteiineihin sitoutumattoman raudan lisääntynyt määrä, joka lisää kudoksille ja elimistölle haitallisten happiradikaalien määrää. Oksidatiivisen stressin on osoitettu olevan yhteydessä keskosten yleisien sairauksien, kuten bronkopulmonaarisen dysplasian (BPD) ja keskosen retinopatian (ROP) riskiin. Keskosille oksidatiivisen stressin tekee erityisen haitalliseksi huonosti kehittyneet antioksidanttijärjestelmät. (Rao ym 2007)

Tämän työn tarkoituksena oli selvittää varhain aloitetun rautalääkityksen hyötyjä ja vaikutuksia keskoseen sekä tarkastella alan kirjallisuutta keskosen rautametabolian ja keskosuuteen liittyvien sairauksien osalta. Tutkimus toteutettiin seuraamalla Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2009–2011 hoidossa olleiden ennen 32. raskausviikkoa tai alle 1501 g:n painoisena syntyneiden keskosten mittatietoja, raudansaantia, punasolusiirtojen lukumäärää ja näistä saatua rautaa sekä laboratorioparametreja aikapisteissä kahden viikon välein 11 viikon ikään asti. Lisäksi tarkasteltiin ryhmien taustatietoja sekä ryhmien välisiä eroja syntymähetkellä.

Ryhmiä ja ryhmäjakoja tarkastellessa nähtiin, että jo syntymähetkellä ryhmän 1 keskokset olivat gestaatioältään vanhempia sekä painoltaan isompia. Tilastollisesti merkitsevä ero todettiin jo lähtötilanteessa syntymäpainon SD-arvoissa ryhmän 1 keskosten ollessa syntymäpainoltaan kookkaampia. Kiireellisellä sektiolla tai hätäsektiolla syntyneiden keskosten osuus on suurempi ryhmässä 2 mikä yhdistyneenä siihen, että keskokset ovat myös syntyneet pienempinä. Ryhmävalintaa tarkasteltaessa voidaan todeta, että keskokset olisi pitänyt satunnaistamisvaiheessa jakaa ryhmiin tasaisemmin esimerkiksi huomioiden syntymäpaino, jolloin myöhempi seuranta ja ryhmien vertailu olisi ollut luotettavampaa. Keskosia olisi myös voitu jakaa ryhmien sisällä edelleen ryhmiin painon mukaan, mutta tutkimusaineiston koko huomioiden tätä ei tässä tutkimuksessa katsottu mahdolliseksi.

Rautalääkitystä 3 viikon iästä saaneet ryhmä 1 keskokset pysyivät suurempina koko seurannan ajan. Painon mediaani oli edelleen laskettuna aikana suurempi ryhmässä 1. Grammamääräisissä painoissa tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei todettu missään aikapisteessä. Painon SD-arvoissa tilastollisesti merkitsevä ero nähtiin viikon yhdeksän aikapisteessä. Ryhmien välillä on kuitenkin vastaava ero jo lähtötilanteessa, joten rautalääkityksen vaikutusta kasvuun on tältä osin vaikeaa arvioida.

Laskettuna aikana ryhmien välillä ei todettu eroa painossa, pituudessa eikä päänympäryksessä.

Punasolusiirtoja annettiin lukumäärällisesti enemmän ryhmälle 2 ja ero oli merkitsevä viikkojen 5 ja 9 aikapisteissä. Ryhmien välillä todettiin vastaava merkitsevä ero jo viikkojen 1 ja 3 aikapisteissä, joihin mennessä ryhmien välillä ei ollut hoidollista eroa. Tämä saattaa liittyä siihen, että ryhmän 2 keskokset olivat jo alkuvaiheessa pienempiä ja näin heille jouduttiin antamaan enemmän punasolusiirtoja.

Kokonaisraudansaannin osalta todettiin, että ryhmä 2 sai merkitsevästi enemmän rautaa viikkojen 1 ja 3 aikapisteissä. Tämä aiheutui punasolusiirtojen suuremmasta määrästä ja kertoo todennäköisesti siitä, että rauta-aineenvaihdunnallisesti ryhmän 2 keskokset olivat heikommassa tilanteessa jo syntymähetkellä. Ryhmä 2 keskokset saivat siirtojen myötä laskennallisesti enemmän rautaa 3 ensimmäisen viikon aikana, minkä voidaan pohtia mahdollisesti vääristävän lopullista tulosta. Varhain aloitetun rautalääkityksen myötä ryhmä 1:n keskokset saivat kumulatiivisesti enemmän rautaa viiden viikon aikapisteestä aina 11 viikon aikapisteeseen asti. Ero on tilastollisesti merkitsevä kaikissa aikapisteissä ja varhain aloitetulla rautalääkityksellä saavutettiin merkitsevä ero kumulatiivisessa raudansaannissa ryhmien välille koko loppuseurannan ajaksi.

Punasolumuuttujien valossa tässä tutkimuksessa erot ryhmien välillä jäivät niukoiksi. Hematokriitin ja retikulosyyttien osalta arvot ovat hyvin vastaavia ja tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei todeta. Uusien punasoluindeksien arvoissa ei ryhmien välillä todeta myöskään selviä eroja. Tilastollisesti merkitsevä tulos todetaan ainoastaan viikolla 9 hypokromisten retikulosyyttien osalta, jolloin prosentuaalinen osuus on suurempi ryhmässä 1.

Ferritiinin, transferrinin ja transferriniinireseptorin osalta ryhmien välillä ei myöskään voida todeta eroa.

Hepsidiinin osalta arvot olivat suurempia kaikissa aikapisteissä ryhmässä 2 ja tilastollisesti ero on merkitsevä viikolla 9. Hepsidiinipitoisuus laskee tyypillisesti raudanpuutteen sekä kiihtyneen erytropoieesin seurauksena raudanpuutteenemiassa. Ryhmän 2 suurempiin hepsidiinipitoisuuksiin voi olla vaikuttavana ja sekoittavana tekijänä se, että ryhmä 2 sai

merkitsevästi enemmän punasolusiirtoja. Yksittäisenkin punasolusiirron on osoitettu nostavan hepsidiinipitoisuutta merkittävästi viisi päivää siirron jälkeen. (Stripeli ym. 2018)

Inflammaatiota kuvaavien HsCRP:n ja IL-6:n pitoisuudet olivat pääosin suuremmat ryhmässä 2, mutta tilastollista eroa ei saavuteta.

Uusien punasoluindeksien avulla keskosten rautatasapainoa on pystytty arvioimaan yhä tarkemmin. Käyttämällä indekseinä keskimääräistä vähemmän hemoglobiinia sisältävien punasolujen prosentuaalista osuutta (%HYPOm) ja retikulosyyttien hemoglobiinipitoisuutta (CHr) on voitu erottaa tehokkaasti kroonisen taudin anemia ja raudanpuuteanemiasta. Molemmissa ryhmissä on todettu kohonnut %HYPOm sekä madaltunut CHr kontrolleihin verrattuna. Tästä voidaan päätellä, että edellä mainitut muutokset eivät koske vain raudanpuutosanemiaa, vaan myös tilanteita, joissa raudan saatavuus erytropoieesiin on rajoituttu. (Rehu ym. 2011). Tässä aineistossa näiden muuttujien avulla ryhmien välillä ei todettu eroa.

Tässä tutkimuksessa annettiin suositusten mukaista rautalääkitystä, mutta ryhmälle yksi rautalääkitys aloitettiin jo kolmen viikon iässä. Ryhmän 1 paino pysyi suurempana läpi seurannan, mutta painon SD-arvoissa oli kuitenkin merkitsevä ero ryhmien välillä jo syntymähetkellä, joten on haastavaa arvioida rautalääkityksen merkitystä painonkehitykseen. Punasolusiirtoja tarvittiin merkitsevästi vähemmän niillä keskosilla, joille aloitettiin varhainen. Laboratorioparametreissa ei voitu todeta merkittävää etua varhaisen rautalääkityksen hyväksi. Laboratoriotulosten valossa varhaisesta rautalääkityksestä ei kuitenkaan näyttäisi olevan keskoselle myöskään haitallisia vaikutuksia lisääntyneen oksidatiivisen stressin myötä. Varhaisesta rautalääkityksen aloittamisesta ei tutkimuksen perusteella näytä olevan keskosille haittaa. Keskoset saattavat hyötyä varhaisesta rautalääkityksestä, koska punasolusiirtoja tarvittiin vähemmän niillä keskosilla, joille rautalääkitys aloitettiin jo 3 viikon iässä.

7. Lähteet

Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Co., 2008

Collard K. Iron Homeostasis in the Neonate. Pediatrics. 2009 Apr;123(4):1208-16

Dogra M, Katoch D. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). Indian J Pediatr DOI 10.1007/s12098-017-2404-3

Domellöf M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants. Ann Nutr Metab 2017;71(suppl 3):16-23

Dunn L, Rahamanto Y, Richardson D. Iron uptake and Metabolism in the new millennium. Trends Cell Biol. 2007;17(2):93-100

Ennenaikainen synnytys (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynäkologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011 (viitattu 21.02.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Fagerholm R, Vesti E. Keskosen retinopatia – riskitekijöiden tunnistamisesta hoitosuositukseen. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2017;133(4):337-44

Frost B, Modi B, Jasic T, Caplam M. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis – A Review. JAMA Pediatrics January 2017 Volume 171, Number 1:83-88

Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J. Mol. Sci.* 2016, 17, 130

Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S. Blood transfusion radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child* 2001;84:F188-93

Huhtala M, Korja R, Lehtonen L, Haataja L, Lapinleimu H, Rautava P. Health-related quality of life in very low weight children at nearly eight years of age. *Acta Paediatr.* 2016 Jan;105(1):53-9

Knutson M. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J. Biol. Chem.* (2017) 292(31) 12735–12743

Koulu M, Tuomisto J. *Farmakologia ja Toksikologia. Medicina*, 2012. 8 uud painos.

Longo D. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832-1843

Mills R, Davies M. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005095.

Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver int.* 2016;36 (Suppl. S1): 116-123

Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2016. THL, 2017. ISSN: 1798–0887; Tilastoraportti. (viitattu 16.02.2018). Saatavilla internetissä <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2017103150386>

Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E. Veritaudit. Duodecim, 2015

Prentice A. Clinical Implications of New Insights into Hepcidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism. *Ann Nutr Metab* 2017;71(suppl 3):40-48

Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *Advances in Neonatal Care*. Vol. 17, No. 1: 10-18

Rao R, Georgieff M. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2007) 12, 54-63

Rehu M, Ahonen S, Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOm) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHr) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clinica Chimica Acta* 412 (2011) 1809–1813

Setänen S, Lehtonen L, Lapinleimu H, Haataja L. Mitä PIPARI-tutkimus on opettanut pikkukeskosten pitkäaikaiskehityksestä? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2018;134(2):118-25

Stripeli F, Kapetanakis J, Gourgiotis D, Drakatos A, Tsofia M, Kossiva L. Post-transfusion changes in serum hepcidin and iron parameters in preterm infants. *Pediatr. Int.* 2018 Feb;60(2):148-152

Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):89–94

Strauss R. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment. *Blood Reviews* 24 (2010) 221-225

Stripeli F, Kapetanakis J, Gourgiotis D, Drakatos A, Tsofia M, Kossiva L. Post-transfusional changes in serum hepcidin and iron parameters in preterm infants. *Pediatr. Int.* 2018 Feb;60(2):148-152

Tamura T, Goldenberg R, Hou J, Johnston K, Cliver S, Ramey S. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165-70

Trevino-Baez J, Briones-Lara E, Alamillo-Velazquez J, Martinez-Moreno M. Multiple Red Blood Cell Transfusions and iron overload in very low birthweight infants. *Vox Sanguinis* (2017) 112, 453-458

Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfat G, Lilja G, Ferrara G, Sköld M, Melen E. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:97

Vastasyntyneet 2014. THL, 2015 1798-0887; Tilastoraportti. (viitattu 16.01.2016). Saatavilla internetissä <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2015120923353>

Verivalmisteiden käytön opas 2016. SPR veripalvelu 2016 (päivitetty 03/17). Painatus: Libris Oy 2/2016_ISBN: 978-952-5457-31-5 Verkkojulkaisu:
www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset

Voynow J. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. Paediatric Respiratory Reviews Volume 24, September 2017, Pages 17-18