

PROCENA STATUSA CINKA U DECE ROĐENE PRE TERMINA I U TERMINU

UVOD

Cink

Cink je esencijalni element za sve oblike života i posle gvožđa je najzastupljeniji element u organizmu koji se nalazi u količini od 2-3g. Prisutan je u svim organima, a najviše u eritrocitima, leukocitima, kostima, mišićima, jetri, pankreasu i prostati(1). Cink je intarcelularni jon koji je uključen u veliki broj enzimskih procesa: učestvuje u regulaciji acidobaznog statusa tkiva, procesima transporta i metabolizmu mnogih vitamina, stabilizuje strukture proteina i nukleinskih kiselina, održava integritet subcelularnih organela, i ima značajnu ulogu u održavanju imuniteta i genske ekspresije(2). Od cinka zavisi rast i deoba ćelije, polno sazrevanje, reprodukcija, zarastanje rana, neurološke funkcije.

U ravnotežnom ishranom se dnevno unose 8,6-14 mg cinka. Nedostatak cinka karakteriše koncentracija u plazmi $<6 \mu\text{mol/L}$, a nastaje u uslovima nepravilne ishrane, malapsorpcije ili poremećaja u izlučivanju.

Tokom trudnoće potrebe za cinkom su 40% veće nego pre trudnoće i iznose oko 11 mg/dan, te se mora unositi suplementima, jer depoi u kostima nisu dovoljno dobar izvor. Procenjuje se da širom sveta oko 82% trudnica ne unosi dovoljnu količinu cinka. Trudnice imaju visok rizik od nedostatka cinka zbog porasta metaboličke aktivnosti majke i velikih potreba ploda. Nizak nivo cinka tokom trudnoće može biti povezan sa smanjenjem koncentracije albumina u plazmi i povećanjem volumena krvi. Normalan rast ploda kao i ishod trudnoće u velikoj meri zavisi od ovog elementa. Nedostatak cinka može izazvati pojavu različitih malformacija ploda, posebno defekt neuralne cevi, smrt ploda in utero, prevremeni porođaj, kao i rađanje dece male telesne mase.

Rezultati suplementacije cinkom tokom trudnoće se razlikuju između SAD i zemalja u razvoju(3). Potvrđeno je da suplementacija cinkom tokom trudnoće dovodi do povećanja telesne mase novorođenčeta na rođenju i smanjuje verovatnoću prevremenih porođaja. Sadržaj cinka u majčinom mleku opada od kolostruma do zrelog mleka. Plod i novorođenčad su u riziku od nedostatka cinka, njegova nadoknada veoma je važna za postizanje normalnog rasta i razvoja dece(4).

Nedostatak cinka kod prevremeno rođene dece može biti uslovljen, pored povećanih potreba za cinkom zbog ubrzanog rasta, smanjenjem rezervi cinka na rođenju i povećanim gubitkom cinka putem stolice(5). Povećana potreba za cinkom se uočava i kod novorođenčadi za zastojem intrauterusnog rasta u “catch-up” periodu, kod novorođenčadi sa dijarejom, zbog povećanih gubitaka stolicom i kod dece sa malabsorptivnim sindromom, zbog neadekvatne resorpcije. Intrauterusni zastoj rasta, kao posledica nedostatka cinka utiče na povećanje morbiditeta i mortaliteta ove novorođenčadi(6).

S obzirom da je cink veoma važan za rast i razvoj, posledice njegovog nedostatka mogu biti teške na rast i razvoj ploda, laktaciju, a posebno na rast i razvoj dece do godinu dana (gubitak u telesnoj masi, zastoj u rastu, smanjenje otpornosti prema infekcija, rana smrt)(7).

Preliminarni podaci ukazuju na pozitivan efekat prenatalne suplementacije cinkom na neurološki razvoj novorođenčeta i funkcionisanje imunog sistema, na učestalost pojave akutnih infekcija respiratornog i gastrointestinalnog trakta u prvoj godini života. Danas se u mlečne i u veliki broj specijalnih mlečnih formula, standardno dodaje cink.

U cilju sveobuhvatnijeg utvrđivanja posledica nedostatka cinka i potrebe suplementacije cinkom, neophodna su dalja istraživanja, kako bi se poboljšao, kako ishod trudnoće, tako i rast i razvoj dece.

RADNA HIPOTEZA

Koncentracija cinka u serumu (kao dobar biomarker statusa cinka u organizmu) je niža kod prevremeno rođene dece u odnosu na decu rođenu u terminu.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje statusa cinka kod dece rođene pre i u terminu
2. Ispitivanje uticaja ishrane na status cinka, rast i razvoj dece rođene pre i u terminu

Ovo bi omogućilo formiranje predloga adekvatne suplementacije cinkom kod ovih grupa novorođenčadi.

METODOLOGIJA

Prospektivna studija će biti sprovedena na Odeljenju za neonatologiju Službe za ginekologiju i akušerstvo Opšte bolnice Subotica i Institutu za neonatologiju, Beograd. Ispitivanjem će biti obuhvaćeno 120 novorođenčadi rođene pre termina i u terminu, koja će biti na ishrani humanim mlekom i specijalizovanim adaptiranim mlečnim formulama.

U studiju se neće uključivati novorođenčad iz višeplođnih trudnoća, novorođenčad sa infekcijom i major malformacijama.

Ispitanici će biti razvrstani u dve grupe:

- U prvoj grupi će biti 60 novorođenčadi rođene u terminu
- U drugoj grupi će biti 60 novorođenčadi rođene pre navršenih 37 nedelja gestacije

U svakoj grupi će biti praćena deca:

- a/ na prirodnoj ishrani,
- b/ na ishrani donorskim mlekom,
- c/ na ishrani adaptiranom formulom i
- d/ u slučaju utvrđene deficijencije, na suplementaciji cinkom.

Kod sve ispitivane dece će biti određen nivo cinka u serumu 1. i 28. postnatalnog dana i u 6. mesecu života. Istog dana kad bude određivan nivo cinka u serumu dece, određiva će se koncentracija cinka u uzorcima mleka njihovih majki i uzorcima mleka koje će se koristiti za ishranu te dece. Kod svih ispitanika prvih 6 meseci života će se pratiti rast, razvoj, eventualna pojava bolesti i parametri krvne slike.

Gestacija će se procenjivati metodom po Negelu (na osnovu datuma poslednje menstruacije) Procena intrauterusnog rasta će se vršiti na osnovu prihvaćene krive intrauterusnog razvoja po L.Lubchenko (1963.g.) i Lj.Nikolić (1982.g.), na osnovu dva parametra: telesne mase ploda i gestacijske starosti ploda, a zasnovane na percentilnoj vrednosti za datu gestacijsku starost.

Količina posisanog majčinog mleka će biti merena probnim podojem, odnosno merenjem novorođenčeta pre i posle svakog podoja na mehaničkoj vagi opsega 10kg, a vrednost će

se izražavati u gramima. Donorsko mleko će se skupljati pod aseptičnim uslovima, u sterilne metalne posude, i čuvati u staklenim posudama i zamrzavati na -20°C u plastičnim bocama. Odmrzavanje će se vršiti na sobnoj temperaturi ili u vodenom kupatilu i pasterizovati tokom 2-3 minuta na $75-85^{\circ}\text{C}$. Specijalne adaptirane formule će se spremati prema uputstvu proizvođača u sterilnim staklenim ili plastičnim bočicama.

Od antropometrijskih parametara kod novorođenčadi će se određivati telesna masa, telesna dužina, obim glave i obim grudnog koša.

Telesnu masu će se meriti na vagi mehaničkog opsega 10 kg, a vrednosti će biti izražena u gramima (g), telesna dužina, obim glave i obim grudnog u centimetrima (cm).

Telesna masa će se meriti neposredno po rođenju, 14. i 28. postnatalnom danu i u 6 mesecu života.

Podatke o majci bi dobijali iz istorije bolesti i razgovora sa majkom (starosna dob, zanimanje, paritet, telesna masa (kg), telesna visina (cm), podaci o trudnoći, komplikacijama i oboljenjima majke pre i u aktuelnoj trudnoći, lekovima koje je eventualno koristila u trudnoći, pušenje cigareta u trudnoći).

Za određivanje cinka u serumu će se uzimati 500 μl krvi iz pete, a ispitivanje će se vršiti 1., i u 28. postnatalnom danu i u 6. mesecu života.

Za određivanje cinka u mleku majke će se u sterilnu bočicu, uzimati mleko ekspresijom dojke u 1. danu i u vreme dostizanja kompletnog enteralnog unosa, odnosno 28. dana života.

U donorskom mleku nivo cinka će se određivati na dan uzimanja uzoraka krvi.

Koncentracija cinka u serumu, majčinom mleku i pripremljenom obroku specijalizovanih mlečnih formula će se određivati direktno ili posle razlaganja metodama i tehnikama atomske apsorpcione plamene spektrofotometrije (FAAS) i indukovano spregnute plazme (ICP)(8).

Na dan određivanja nivoa cinka ćemo izračunavati volumen unosa mleka, kalorija i proteina na kgTM/dan , kao i korelaciju nivoa cinka u serumu i mleku majke sa nivoom cinka u serumu novorođenčeta, te korelacija između unosa cinka i nivoa cinka u serumu novorođenčeta.

Dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu značajnosti razlike u vrednosti Zn u krvi kod prevremeno i u terminu rođene novorođenčadi, izračunata na osnovu pretpostavljene razlike $>10 \mu\text{g}/\text{dl}$, varijabiliteta $\text{sd}=11 \mu\text{g}/\text{dl}$ (podaci iz literature: očekivana vrednost Zn u krvi 1. dana kod prevremeno rođene novorođenčadi je $28-52 \mu\text{g}/\text{dl}$ tj. $\text{sd}=6 \mu\text{g}/\text{dl}$, dok je kod terminske $29-74 \mu\text{g}/\text{dl}$ tj. $\text{sd}=11 \mu\text{g}/\text{dl}$)⁸, uz $\alpha=0.05$ i $1-\beta=0.90$ je 25 ispitanika po grupi).

U radu će se od metoda deskriptivne statistike koristiti: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike koristiće se: a) metode identifikacije empirijskih raspodela, b) metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test, test sume rangova, test ekvivalentnih parova i ANOVA za ponovljena merenja za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodele i Hi-kvadrat i Fišer-ov test za kategorijalne varijable.

Sva ispitivanja će se vršiti uz saglasnost roditelja

PROCENA KANDIDATA O MOGUĆEM NAUČNOM DOPRINOSU DISERTACIJE

Utvrđivanjem nedostatka cinka u mleku majki i serumu novorođenčadi je omogućena adekvatna suplementacija cinkom, što će rezultirati poboljšanjem statusa cinka, kao i uticajem na rast i pravilan razvoj ove dece, posebno bolesne novorođenčadi kod koje je ostvarivanje kompletnog enetralnog unosa odloženo, što svakako utiče na ishod i rast.

Rezultati ovog istraživanja bi široko otvorili mogućnost daljih ispitivanja, kako patogeneze, tako kliničkih karakteristika, dijagnoze i tretmana deficita cinka.

LITERATURA

-
- ¹Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. Vitamini i minerali. Zagreb; 2000; 185-186.
- ²Davis DE, Roh HC, Deshmukh K, et al. The caution diffusion facilitator gene *cdf-2* mediates zinc metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2009; 182(4):1015-1033.
- ³ Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(5):536-540.
- ⁴ Sazawal S, Black RE. Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. *Indian Pediatr* 2010; 47(10):841-842.
- ⁵ Haliasos EC, Litwack P, Kristal L, et al. Acquired zinc deficiency in full-term newborns from decreased zinc content in breast milk. *Cutis* 2007; 79(6):425-428.
- ⁶ Ackland ML, Michalczyk A, Zinc deficiency and its inherited disorder. *Genes and Nutrition* 2006; Vol 1.41-50.
- ⁷ Kilinc M, Coskun A, Bilge F, et al. Serum reference levels of selenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screening program in southeastern Mediterranean region of Turkey. *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24(3):152-156.
- ⁸ Jose G D. Zinc in human milk. *Nutrition Research*, 2000 Vol.20,11;1645-1687.