

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir eksikliği ve demir profilaksisi kullanımı

Duygu ERSOY^a, Bilge Meral KOÇ^b

ÖZET

Preterm bebekler (37. Gebelik haftasından önce doğmuş olarak tanımlanır) demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi yönünden yüksek risk altındadır. Preterm bebekler, erken doğum nedeniyle üçüncü trimesterde aktarılan demirden mahrumdur. Bu durum doğum sonrası daha düşük demir depoları ile sonuçlanır ve doğum sonrası orantısız hızlı büyüme sebebi ile demire olan ihtiyaç artar. Demir, vücudun büyüme ve gelişimi için temel bir besin olduğundan eksikliğinde gelişebilecek birçok sağlık sorunu ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle beyin üzerinde geri dönüşü olmayan bilişsel bozukluklara neden olmaktadır. Mevcut araştırmalar, demir durumunun iyileştirilmesi için aşırı demir yükü riskine rağmen takviye kullanımını desteklemektedir. Ancak kullanım dozu ve zamanı hakkında henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Preterm bebekler olgunlaşmamış antioksidan sistemlere sahip olduğu için, prooksidan olan demirin aşırı alımı birçok sağlık sorununa sebep olabilmektedir. Bu sebeple aşırı demir yükünden kaçınılmalı ve dengeli bir takviye alımı sağlanmalıdır. Ayrıca preterm bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişim sağlayabilmesi için yeterli enerji, protein, vitamin ve mineral alımı büyük bir önem taşımaktadır. Anne sütünün içerdiği demirin biyoyararlanımı yüksek olsa da içeriğindeki demir miktarı az olduğundan, bebeğin demir durumunu iyileştirmede yetersiz kalabilmektedir. Demir takviyesi ile güçlendirilmiş anne sütü veya formül mama kullanımı da öneriler arasındadır. Bu derlemede yenidoğan preterm bebeklerde demir eksikliği tedavisinde takviye kullanımının etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği, prematüre bebekler, düşük doğum ağırlıklı bebek

Iron deficiency and use of iron prophylaxis in preterm and low birth weight infants

ABSTRACT

Preterm babies which are defined as born before 37 weeks of gestation are at higher risk of iron deficiency and iron deficiency anemia than term infants born on time. Preterm babies are deprived of iron transferred in the third trimester due to early birth. This results in lower postpartum iron stores and increases the need for iron due to proportionally rapid growth after birth. Iron is an essential nutrient for the growth and development of the body therefore, it has been associated with many health problems that can develop due to deficiency. It can cause irreversible cognitive disorders, especially the brain. The current researches, it is supported the use of supplements improves iron status despite the risk of iron overload. However, there is no consensus about the amount of dose and the usage age of iron. Since preterm babies have immature antioxidant systems, excessive intake of prooxidant iron can cause many health problems. For this reason, overuse of iron must be avoided and balanced supplements should be carried. In addition, it is important to provide enough energy, protein, vitamin, and mineral to preterm babies for healthy growth. Although breastmilk's bioavailability is high during lactation it contains less iron which is insufficient to improve the infant's iron the use of breastmilk and formula that is fortified with iron is among the recommendations. This review study, it is aimed to evaluate the effects of iron supplementation in the treatment of iron deficiency for newborn preterm infants.

Keywords: Anemia, iron deficiency, premature infants, low birth weight infant

Geliş Tarihi: 18.05.2022

Kabul Tarihi: 13.03.2023

^aBahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, e-posta: dyduyguesoy@gmail.com ORCID: 0000-0002-4407-8577

^bBahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, e-posta: bilge.meralkoc@hes.bau.edu.tr ORCID: 0000-0001-9559-2368

Sorumlu Yazar/Correspondence: Duygu Ersoy e-posta: dyduyguesoy@gmail.com

Atıf/Citation: Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir eksikliği ve demir profilaksisi kullanımı. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi 2023;5(1):56-62.

GİRİŞ

Demir; vücudumuz için temel bir besin olup, büyüme ve gelişme gibi birden fazla süreçte anahtar rol oynamaktadır.¹ Özellikle preterm (37. Gebelik haftasından önce doğan) ve düşük ağırlıklı bebeklerde demir eksikliği, çoklu organ sistemlerinin büyüme ve işleyişinde olumsuz etkiler ile geri döndürülemez bilişsel sorunlarla ilişkilendirilmiştir.^{1,2} Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce doğum olarak tanımlanmaktadır. İleri preterm (28. gebelik haftasından önce doğan), orta preterm (28-32. gebelik haftaları arasında doğan), sınırdan preterm (32 ila 37 haftadan az gebelik) olarak sınıflandırılabilir. Uluslararası erken doğum oranları önemli derecede yüksektir ve her geçen gün artmaktadır. Her yıl yaklaşık 15 milyon bebeğin erken doğduğu bilinmektedir, bu veriler dünya çapında 10 doğumdan 1 ini oluşturmaktadır.³ Fetal dönemde bebeğe aktarılan demirin çoğu üçüncü trimesterde tamamlanır. Bu transfer erken doğumla kesintiye uğrayarak, demir depolarında azalma ile sonuçlanır.⁴ Preterm yenidoğanların yaklaşık %25-85'inde demir eksikliği anemisi ile ilişkili olsun ya da olmasın, genellikle zamanında doğan term bebeklere göre daha erken başlangıçlı demir eksikliği görülmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde plasental demir transferi başlasa bile, son trimesterde yaklaşık %80 demir birikir.⁵ Doğumda, toplam vücut demir konsantrasyonu, fetal vücut ağırlığı başına 75 mg/kg'dır. Bu nedenle doğumda 500 g ağırlığındaki son derecede düşük doğum ağırlıklı bebekte yalnızca 37.5 mg toplam vücut demiri bulunurken, 3.5 kg ağırlığındaki term bebekte 262.5 mg demir bulunabilmektedir.^{5,6} Preterm bebekler, düşük demir depoları, artan orantısız olarak daha hızlı doğum sonrası büyüme nedeni ile demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi riski taşıyan en büyük çocuk grubunu oluşturur.⁷ Bunlar ile birlikte alyuvar kütleindeki hızlı artış nedeni ile daha fazla demire ihtiyaç duyarlar ve demir eksikliği anemisine karşı hassaslardır.¹ Demir eksikliğinin önlenmesi için demir depoları tükenmeden demir takviyesine başlanması önerilmektedir.⁸ Yapılan birçok çalışmada, demir takviyesinin hematolojik göstergelerin düzeylerini veya demir durumunu artırdığı ve düşük doğum ağırlıklı veya preterm bebeklerde anemi veya demir eksikliği sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Ancak serbest demirin serbest radikallerin üretimi yoluyla oksidatif stresi arttırabileceği bir endişe konusudur. Bu nedenle sadece demir eksikliğinin değil aynı zamanda aşırı demir yükünün de önlenmesi önemlidir.¹

Bu derlemede yenidoğan preterm bebeklerde demir eksikliği tedavisinde takviye kullanımının etkileri değerlendirilmiştir.

Preterm ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Demir Eksikliği Sonucu Gelişen Sağlık Sorunları

Demir eksikliği ve/veya demir eksikliği anemisinin önlenmesi ve erken tedavisi erken doğmuş bebekler

için çok önemlidir. Çünkü azalmış eritropoez, zayıf oksijen taşıma kapasitesi ve demir eksikliği ile ilişkili değişen hücresel metabolizma olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabilir.^{9,10} Yaşamın erken dönemlerinde demir eksikliği, çoklu organ sistemlerinin büyümesini ve işleyişini olumsuz etkiler.² Demir eksikliği anemisi, ağızlık yetersizliği, büyümenin bozulması, bilişsel, davranışsal ve fiziksel defekt, hormonal değişiklikler ve ağır metal emilimi örnek olarak verilebilir.¹¹ Özellikle demir eksikliğinin beyin üzerindeki etkisi kalıcıdır ve yaşamı değiştirebilmektedir.² Çok sayıda çalışma çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi ile zayıf bilişsel ve motor gelişimin arasındaki ilişkileri göstermiştir. Demir eksikliği, özellikle bebeklik döneminde, nörojenezin meydana geldiği dönemde ortaya çıkarsa, demir tedavisi bile geri dönüşü olmayan beyin yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olabilmektedir.¹² Nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili anemik olmayan demir eksikliği prevelansının, demir eksikliği anemisi prevelansından üç kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Yenidoğanın toplam vücut oksijen tüketimi kilogram başına bir yetişkinden üç ila dört kat daha fazladır. Dahası, bir yetişkin beyni bu oksijenin %20'sini kullanırken yenidoğanın beyni %60'ını kullanmaktadır. Bu büyük demir ihtiyacı göz önüne alındığında, demir eksikliği prevalansı hamile kadınlarda ve küçük çocuklarda en yüksektir. Demir eksikliği beyinde, demir bağımlı miyelinasyonu, monoamin metabolizmasını ve hücresel enerjiyi olumsuz etkilemektedir. Bu bulgular, erken yaştaki demir eksikliğinin bazı nörodavranışsal etkilerinin neden kalıcı olduğunu açıklayabilir.¹³ Preterm bebeklerde aneminin en başlıca klinik belirtileri ve bulgularında; oksijen gereksiniminde artış, taşikardi, apne, takipne, kilo alamama ve enteral yoldan beslenme güçlüğü görülmektedir. Bulgular gebelik yaşı ile ters orantılıdır ve erken doğumda preterm anemisinin yarattığı sorunlar arttığı için belirtiler daha çok gözlemlenebilir.¹⁴ Ek olarak preterm bebeklerde demir eksikliği; gelişimsel eksiklikler, işitsel beyin sapı yanıtının olgunlaşmasının gecikmesi ve hafıza ve davranış anormallikleri ile ilişkilidir.¹ Gastrointestinal rahatsızlıklar, bağışıklık, tiroid disfonksiyonu ve değişen sıcaklık regülasyonu görülebilen diğer bulgulardır.^{9,10} Rinat Armony-Sivan ve ark. anemik olmayan, yüksek demir seviyelerine sahip, anemik (Hgb ≤ 10 g/dl) ve düşük demir depolarına (serum ferritin ≤ 76 μ g/L) sahip olan bebekleri karşılaştırmışlardır. Serum ferritin konsantrasyonu düşük anemili bebeklerde, anemik olmayan ve serum ferritin düzeyleri yüksek olan bebeklerdeki refleks skorlarına göre daha yüksek refleks anormallikleri bulunmuştur. Söz konusu çalışmada hem anemi hem de ferritin seviyeleri ile ölçülen düşük demir durumunun, preterm bebeklerde daha zayıf nörodavranışsal durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Preterm ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Demir Eksikliği İçin Tanı Yöntemleri

Hemoglobin ve ferritin kombinasyonu genellikle çocuklarda demir durumunun bir ölçüsü olarak kullanılır.⁸ Özellikle ferritin ölçümü, demir eksikliği anemisi teşhisi için en hassas testtir, toplam demir depolamasının iyi bir yansımasıdır ve aynı zamanda demir eksikliği ile azalan ilk laboratuvar indeksidir.⁴ Hemoglobin, bebeklerde demir eksikliği taraması için en sık kullanılan hematolojik parametredir.⁵ Normal değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Term ve preterm yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri¹⁸

Yaş	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dl)		Term
	Preterm		
	1.0-1.5 kg	1.5-2.0 kg	
2. hafta	16.3 (11.7)	14.8 (11.8)	16.5 (12.5)
1. ay	10.9 (8.7)	11.5 (8.2)	14.0 (10.0)
2. ay	8.8 (7.1)	9.4 (8.0)	11.5 (9.0)
3. ay	9.8 (8.9)	10.2 (9.3)	11.5 (9.5)

Tam kan sayımı, demir eksikliği anemisini değerlendirmek için kullanılan en yaygın ilk tanı testidir ve bu sayım, ortalama korpüsküler hacme dayalı olarak mikrositik, normositik ve makrositik aneminin farklılaştırılmasına izin verir.⁴ Demir durumu ve alyuvar morfolojisinde erken gelişim sırasında önemli fizyolojik değişiklikler meydana geldiğinden, hemoglobin ve ferritin dahil olmak üzere demir durum göstergeleri için yaşa özgü sınır değerleri kullanılmalıdır. Preterm bebeklerde normal ferritin aralığı 35–300 µg’dır (Tablo 2).⁸ Anemi, demir eksikliğin en önemli göstergesidir. Ancak anemi olmadan da demir eksikliği görülebilmektedir. Demirin gereksiniminin altında kaldığı durumda önce depolarda azalma ile seyrederek ve bir süre hemoglobin değeri normal kalabilir. Bu durumda sadece plazma ferritin düzeyi ile plazma transferrin saturasyonunda azalma görülebilir. Hemoglobin seviyesinde azalma

demir depolarının tükenmesi ile oluşur. Özetle demir depolarında azalış demir eksikliğidir ve bu tablonun ilerleyerek ağırlaşması ise demir eksikliği anemisi olarak tanımlanır.¹⁶ Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anemi oluşumundaki fizyolojik faktörler; eritrositlerin kısalmış yaşam süreleri (term bebeklerde 60-70 gün, preterm bebeklerde 35-50 gün), hemoglobin F’nin oksijene ilgi fazlası, vücut doku düzeyinde nispi hipoksi ardından yeterli eritropoetin cevabı oluşturmaması, demir depoların azlığı, endojen eritropoetin azlığı ve hızlı büyümede yanıtının yetersiz olmasıdır.¹⁷ Yenidoğan dönemindeki bebeklerde hemoglobin ve hematokrit değerleri, ilerleyen yaşlara göre daha yüksektir ancak ilk haftadan itibaren 6.-12. haftaya kadar devam eden bir azalma başlar.¹⁴ Zamanında doğmuş term bebekte ortalama hemoglobin değeri 16.5 g/dl iken, ilk 24 saat içerisinde 18.4 g/dl değerine yükselip üç aylık bir zamanda 11.5 g/dl’ye düşüş gerçekleşebilir.^{14,18} Ardından doğumdan sonraki 8 ila 12 hafta arasında alt sınır olan 9-11 gr/dl’a kadar azalabilir. Zamanında doğmuş term bebekler bu düşüşü iyi şekilde tolere edebildiği ve bu durum için bir tedavi gerekmediğinden “yenidoğanın fizyolojik anemisi” olarak tanımlanmaktadır. Ancak preterm bebeklerin, term bebeklere göre hemoglobin seviyelerindeki düşüş daha hızlıdır. Sık görülen iatrojenik flebotomi kayıpları, düşük eritropoetin (EPO) düzeyleri, artmış yıkım ve kısa eritrosit ömrü gibi diğer faktörler bu durumu daha da hızlandırabilir. Preterm bebeklerde görülen anemi semptomatiktir, patolojik bir klinik durum olarak tanımlanır. Hemoglobin değeri 7-8 gr/dl’ye düşebilir ve bu anemi normokromik, normositik ve hipoproliferatif anemi olarak sınıflandırılabilir.^{4,14,18} Ayrıca, preterm bebeklerin EPO düzeyleri, term bebekler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. 2014 yılında yayınlanan son Cochrane meta-analizinde erken EPO uygulaması preterm bebeklerde transfüzyon sayısını anlamlı olarak azalttığı halde, retinopati gelişme olasılığını arttırdığı için önerilmemektedir.⁸

Tablo 2. Farklı yaşlardaki düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aşırı demir sınırı, demir eksikliği ve anemi teşhisi için önerilen eşik değerleri.⁸

	Yenidoğan	2. ay	4. ay	6-24 ay
Aşırı demir yükü: S-ferritin, µg/L	>300	>300	>250	>200
Demir eksikliği: S-ferritin, µg/L	<35	<40	<20	<10-12
Anemi: hemoglobin, g/L	<135	<90	<105	<105

Demir Profilaksisi Takviyesi Dozu, Türü ve Zamanı

Demir eksikliği anemisinin önlenmesinde birçok koruyucu yaklaşım mevcuttur. Özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kılavuzlar tarafından demir profilaksisi uygulaması önerilmektedir.¹ Ancak henüz demir preparatlarının türü, dozajları veya uygulamanın başlama zamanı konusunda bir fikir birliği yoktur.⁵ Amerikan Pediatri Akademisi, erken doğmuş bebeklerin bir aylıktan başlayarak 12 aya

kadar uzanan günde 2 mg/kg elemental demir takviyesi almasını önermektedir.¹ Yenidoğan pretermelerde olgunlaşmamış antioksidan kapasitesi nedeniyle, doğum yaşının ikinci haftasından önce demir takviyesi önermemektedir.⁵ Avrupa Pediatrik Gastrometoloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), preterm bebeklerin özellikle 1800 g’ın altında doğum ağırlığına sahip olanların 2-3 mg/kg/gün ile 2-6 haftalık geniş bir aralıkta demir başlanmasının desteklenmesini 6-12 aylık olana kadar devam

edilmesini bildirmiştir.²⁰ Kanada Pediatri Derneği, düşük doğum ağırlıklı (<1000g) bebekler için doğumdan 6-8 hafta sonra başlayarak günde toplam 3-4 mg/kg ertelenmiş demir almaları gerektiğini önermektedir.^{1,21} Bu nedenle, demir takviyesinin başlamasının en uygun zamanlaması sorunu çözümsüz kalmaktadır.²¹ Ayrıca Türk Neonatoloji Dergisi Rehberinde en erken 2. hafta olmak üzere 6-8. haftada ideal olarak 2-3 mg demir takviyesine başlanması ve 12-14 hafta devamlılığı önerilmektedir. Yapılan bu takviyenin kan tranfüzyon sıklığını azaltmaya yardımcı olacağı bildirilmektedir.¹⁸ Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı kapsamında 2005 tarihinden bu yana yürütülmekte olan “Demir gibi Türkiye” projesi ile pretermatüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere doğumdan iki ay sonrasında 2 mg/kg/gün demir profilaksisi uygulanmaktadır. En az bir yaşına veya uygun görüldüğü şekilde 24. aya kadar devam edilmesi önerilmektedir.¹⁸ Daha yüksek demir dozları (>5 mg/kg/gün) yalnızca EPO tedavisi gören bebekler veya kompanse edilmemiş kan kayıpları yaşayan bebekler için önerilmektedir.² Demir eksikliği anemisi profilaksisinde +2 ferröz tuz formunu içeren (ferro sülfat) ilaçlar kullanılmaktadır. Hastalar oral alımda tolere edemezler ise +3 ferrik formunda preparatlara geçebilirler. Ancak ferrik demirin emilim sağlanması için öncelikle ferröz şekle dönmesi gerekir. Bu sebeple biyolojik olarak +2 ferröz demir alımı önemlidir. Bu preparatlar; ferröz sülfat, ferröz fumarat, ferroz glukonat, ferröz suksinat olarak kullanılmaktadır.^{16,22} Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada altı hafta ile altı ay arasında 285 düşük doğum ağırlıklı bebeğe plesebo, günde 1 veya 2 mg/kg dozunda demir takviyesi uygulanmış, altıncı ay sonunda hemoglobin ve ferritin seviyeleri, transferrin doygunluğu, ortalama hücre hacmi ve transferrin reseptör seviyeleri analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda demir eksikliği prevelansı plesebo grubunda %36.1 mg/kg/gün grubunda %8.2 ve 2 mg/kg/gün grubunda %3.8 olarak saptanmıştır (P<.001). Büyüme veya morbidite açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.²³ İki haftalıkken uygulanan demir takviyesinin, geç başlangıçlı demir takviyesi ile karşılaştırıldığında 2-6 aylıkken azalmış eritrosit transfüzyon oranları ve demir eksikliği insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁵ Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erken demir ile geç demir takviyesi alan gruplar karşılaştırılmıştır. Erken takviye alan grup serum ferritin düzeyi 12. haftada anlamlı derece yüksek olup, ayrıca hemoglobin ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Erken enteral demir takviyesi potansiyel olarak demir depolarını iyileştirebilir ve tükenmesini önleyebilir. Endişelerden biri serbest ferroz demirin serbest radikal üretimini artırdığına ve dolayısıyla oksidatif stresi artırdığına ve potansiyel olarak oksidatif hasara yol açtığına inanılmasıdır. Preterm bebekler fazla demir ve radikalleri sınırlı şekilde tolere edebilir. Ancak aşırı demir beyin ve retinada gelişen oksidatif hasara neden

olmaktadır. Bununla birlikte, erken enteral demir takviyesi uygulanan önceki çalışmalarda, takviye sonrası herhangi bir yan etki kanıtı bulunmamıştır.²¹ Ortalama 16 günlük 30 preterm bebeğe erken enteral demir desteğinin uygulandığı bir çalışmada, demir düzeylerinin ve eritropoetin yanıtının arttığı sonucuna varılmıştır. Aneminin sebeplerinde EPO yanıtısızlığının rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca preterm bebeklere rekombinan EPO uygulamasına demir desteği yapılmasının tedaviye yanıtı arttırdığı bildirilmektedir.²⁴ EPO tedavisi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kırmızı kan hücresi tranfüzyon ihtiyacını azaltmanın bir yolu olduğu savunularak bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi demir ihtiyacını büyük ölçüde artırmaktadır, tedaviye ek olarak yüksek dozda oral veya parenteral demir önerilmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan randomize kontrollü çalışmada, geç (6-8 hafta) demir takviyesine başlanmasına kıyasla erken (2 haftalık) demir takviyesine başlanması, kan transfüzyonu ihtiyacının daha az olmasıyla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, EPO desteği uygulanan çalışmalarda parenteral demir, 3 mg/kg/gün'e kadar çok daha yüksek dozlarda verilmiştir. Bu sayede 6 mg/kg/gün enteral demir takviyesinin parenteral demir kadar etkili olduğunu göstermiştir.⁸ Eritropoietin ile kombinasyon halinde yüksek doz demirin güvenliliği hakkında yeterli veri yoktur, ancak Bir Cochrane²⁵ meta-analizi, ek demir içeren erken eritropoietin tedavisinin, preterm retinopatisi riskini artırdığını göstermiştir.²⁵ Doğum ağırlıkları 2.000 ila 2.500 g arasında olan İsveçli bebeklerin randomize edildiği bir çalışmada, 0 (plesebo), 1 veya 2 mg/kg vücut ağırlığı demir takviyesi verildi. Hiçbir takviye almayan grup, iki ek dozdan birini alan gruba kıyasla, yaşamın ilk yılında daha yüksek oranda demir eksikliği veya demir eksikliği anemisine ve sekiz yaşında hafif nörogelişimsel anormalliye sahip olduğu bildirildi.¹³ Ayrıca çeşitli yaşlardaki çocuklarda yapılan 17 randomize kontrollü klinik çalışmanın meta-analizi, demir desteğinin zihinsel gelişim indisi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.²⁶ Yapılan bir randomize çalışmanın takip çalışmasında erken dönemle geç demir takviyesi karşılaştırıldığında, erken doğmuş bebeklerde (<1301 gm) nörobilişsel ve motor gelişimi iyileştirip iyileştirmediğini inceledi. Orijinal çalışma, erken enteral demir desteğinin (enteral beslenmenin erken dönemlerinde mümkün olduğu) yaşamın 61. gününde yapılan geç takviye ile karşılaştırıldığında, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kan transfüzyonu sıklığını ve demir eksikliği insidansını azalttığını bulmuştur.^{27,28}

Preterm ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Aşırı Demir Yüğü Riski

Aşırı demir yüğü, fazla miktarda depolanmış demir veya serum ferritinini olarak tanımlanmaktadır.^{2,29} Demir eksikliği nörogelişimsel eksikliklere neden

olabildiği gibi, aşırı demir yükü, iskemik beyin hasarı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.²⁹ Erken doğmuş bebekler olgunlaşmamış antioksidan sistemlere sahip oldukları için bir prooksidan olan aşırı demir yüklemesinin nörogelişim üzerindeki zararlı etkilerine karşı savunmasızlardır.^{29,30} Aşırı demir yüklenmesi ayrıca kronik akciğer hastalığı, azalmış E vitamini emilimi ve preterm retinopatisi ile ilişkili olabilmektedir.^{4,31} Amin, Myers ve Wang tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışma, neonatal aşırı demir yükünün (serum ferritini 400 g/L'den az) bebeklik döneminde artmış nörogelişimsel bozulma riski ile ilişkili olmadığını bildirmiştir, bu da daha yüksek bir değer olduğunu göstermektedir. Aşırı demir yüklenmesi için, örneğin 1000 g/L'den fazla olması gerekebileceği belirtilmektedir.²⁹ Ayrıca fazla demir, zayıf büyüme ve çinko ve bakır metabolizması ile etkileşim ile ilişkilendirilmiştir. Demir ve enfeksiyon oluşumu arasında bir ilişki yaygın olarak kabul edilmektedir. Önceki çalışmalar, yüksek demir dozları (20.7 mg /L ile takviye edilmiş formül) ile desteklenen yeni doğanlarda solunum yolu enfeksiyonlarının insidansının arttığını bildirmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, demir ile kuvvetlendirilmiş gıdaların, patojenik enterobakterilerin aşırı büyümesi ile bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiğini ve böylece bağırsak iltihabını tetiklediğini göstermiştir.⁵ Preterm bebeklerde aşırı demir yüklenmesinin ana nedeni transfüzyon kaynaklı demir olabildiği bildirilmektedir. Biyolojik olarak vücuttaki fazla demiri aktif olarak atılamamaktadır. Bunun sonucunda çoklu transfüzyonlardan sonra, yüksek serum ve ferritin konsantrasyonları karaciğerde depolanabilirler. Serum ferritin konsantrasyonları >300 g/L aşırı demir yükünün göstergesidir. Bu nedenle demir eksikliğinden kaynaklı sağlıklı büyüme gelişimin sağlanması için dengeli demir takviyesi uygulanması önemlidir.⁵

Preterm ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Demir Durumunu İyileştirmede Beslenme Stratejileri

Preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler yetersiz beslenmeye bağlı büyüme geriliği riski taşır. Bu büyüme geriliği olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde olduğu gibi preterm bebeklerde de en uygun besin anne sütüdür. Mümkün olan en kısa sürede anne sütüne başlanmalıdır.³² Anne sütü, bağışıklık sistemini güçlendirici özellikleri ve nekrozitan enterokolite karşı koruyucu etkisi sebebi ile önemlidir.^{33,34} İnsan sütünün demir içeriği düşük olmasına rağmen, biyoyararlanımı yaklaşık %50 olup formül sütüne göre çok daha yüksektir ve içerdiği demir bağlayıcı bir protein olan laktoferrin, demir emilimini kolaylaştırır. Ancak inek sütü bazlı formüldeki kazein ve diğer inek sütü proteinleri demir emilimini engelleyici etkilere sahiptir.⁵ Ancak enteral beslenme sağlanamıyorsa acil

olarak total parenteral beslenme ile yeterli protein ve enerji alımına başlanmalıdır. Burada amaç protein yıkımını önleyerek büyümeye katkı sağlamaktır. Term bebekler dahi doğum sonrası ilk 4-7 günde ağırlıklarını kaybedebilirken, bu durum preterm bebeklerde ortalama %15 olabilir ve geri kazanım 20 gün sürebilir.³² Bununla beraber anne sütünün biyoyararlanımı yüksek olmasına karşın demir içeriği az olduğu için, bebeğin besin gereksinimi karşılamak için yetersiz olabileceğide öne sürülmektedir.³³ Sadece anne sütüyle beslenen bebeklerin, günde 0.78 L anne sütü alımı ile 0.35 mg/L ortalama demir içeriği varsayıldığında, ortalama anne sütüyle beslenen bebek 0.27 mg demir alımı sağlanacaktır. Yüzde 12 ila 56 arasında bir emilim aralığı varsayarsak; günde 0.03 ila 0.15 mg demir emilecektir. Bebeğin var olan demir durumu da anne sütünden emilen demir miktarını etkileyebilecek bir faktördür. Düşük ferritin konsantrasyonuna sahip Perulu bebeklerde (6-9 aylık) yapılan bir çalışmada, normal ferritinli bebeklere kıyasla anne sütünden önemli ölçüde daha fazla demir emdikleri sonucuna ulaşılmıştır (%56'ya karşı %38, P=0.04). Bu sonuçlar, düşük demir depolarına veya düşük diyet alımına sahip bebeklerin, demir eksikliğini telafi etmek için demir emilimini artırabileceklerini göstermektedir. Ancak özellikle daha küçük yaşlarda bebeklerin demir emilimini azaltmada o kadar etkili olmayabilir.³⁵ Yeterli protein alımı, EPO uyarılması için oldukça önemlidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere uygulanan 3.5 g/kg/gün protein takviyesi sonucu hemoglobin değeri, 1.8 g/kg/gün protein alımı olan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sayede yeterli protein alımının anemi gelişimini önleyici ve transfüzyon sıklığını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Protein alımının yanında diğer eser elementler ve vitaminlerin (B12 ve E vitamini, folik asitin) yeterli alımının sağlanmasında önemlidir.¹⁴ Çeşitli kaynaklarda demirden zenginleştirilmiş formüller ya da anne sütü kullanımı önerilmektedir. Ancak genellikle bu tipik tamamlayıcı gıdalar düşük demir miktarı ile biyoyararlanıma sahiptir ve emilim inhibitörleri içerir.¹² Nitekim yapılan birkaç randomize müdahale denemesinde, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde farklı dozlarda güçlendirilmiş anne sütü ve formül mamalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda 6. ayda anemi insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olan inek sütü bazlı bebek formülleri, 12 ila 14.4 mg/L demir ile güçlendirilmiştir ve 150 ml/kg d⁻¹ tüketildiğinde 1.8 ila 2.2 mg/kg d⁻¹ demir sağlamaktadır. Demir içeren formüller ile içermeyen formüller karşılaştırıldığında, erken doğmuş bebeklerde hemoglobin ve serum ferritin konsantrasyonlarını iyileştirmiştir. Doğum ağırlığı 1800 g'ın altında olan preterm bebeklerin, 3 mg/L veya daha az demir içeren bir formül kullanımında demir yeterliliğini sağlamadığı bilinmektedir. Sağlıklı prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada 5 ila 9 mg/L demir içeren formül kullanıldığında bebeklerin ilk altı ayında eritropoezin demir gereksinimlerini

karşılıyor gibi görünse de dört ila sekiz ay arasında 9 mg/L formül alan bebeklerin %18'i ve 5 mg/L formülü alan bebeklerin %30'u demir eksikliği geliştirmiştir.¹⁰ Tüm erken doğmuş bebeklerin taburcu olduktan sonra rutin uygulanan demir desteğine ek olarak, üç ila dört ayında demir durumu taraması yapılmalıdır. Kırmızı kan hücrelerinin ömrü yaklaşık 120 gün olduğundan demir eksikliği anemisi en az üç ay içerisinde tespit edilemeyebilir. Taburcu olduktan sonra demir takviyesi alan bebekler dahi, sonraki dört ayda yetersiz demir durumu riski altında olabilmektedir.³⁶

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan birçok çalışmada, preterm bebeklere uygulanan demir takviyesinin demir durumunu iyileştirmede etkili olduğu ve olası bilişsel bozuklukların önüne geçilebileceği bildirilmiştir. Ancak uygulanan takviyenin dozu ve zamanı ile ilgili ortak fikir birliğine varılmamış olması uygun alım miktarını belirlemeyi zorlaştıran bir faktördür. Birçok çalışmada özellikle erken başlangıçlı (en az doğumdan 2 hafta sonra) demir takviyesinin uzun vadede olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Bebeklerin demir durumunu iyileştirdiği ve ilerleyen yaşlarda olumsuz bilişsel gelişim olmadığı bulunmuştur. Ayrıca demir takviyesi almamış bebeklerin uzun vadede demir eksikliği anemisi ve bilişsel anormali riski yaşayabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak demirin büyüme ve gelişim üzerindeki olumlu etkileri sebebi ile demir takviyesi kullanımı oldukça önemlidir. Vücutta fazla demirin doğal olarak atılımı sağlanamamaktır bu durumda fazlası vücutta birikerek toksik hale gelebilmektedir. Aşırı kullanımının herhangi bir yan etki yaratmaması açısından dikkatli kullanılması önemlidir. EPO takviyesinin uygulandığı bazı çalışmalar olsa da retinopati riski oluşturabildiğinden dolayı uygulanması önerilmemektedir. Preterm bebeklerin gelişimini sağlayabilmesi için yeterli beslenmesi büyük önem taşımaktadır. Yeterli protein alımının eritropoezi arttırdığı ve hemoglobin değerinin daha yükselttiği bildirilmiştir. Sadece anne sütü alan preterm bebeklerde, anne sütündeki demirin biyoyararlanımı yüksek olup, demir bağlayıcı laktoferrin içermesine karşın içerdiği miktar az olduğundan yeterli demiri sağlamayacağı düşünülmektedir. Demirden zenginleştirilmiş formül mama kullanımı tavsiye ediliyor olsa da yapılan çalışmalar sonucu net değildir. Taburculuk sonrası demir eksikliği ya da aşırı demir dozu alımına karşın rutin kontrol sağlanması önemlidir.

Yazar Katkıları

Çalışma fikri/tasarımı: DE, BMK

Veri toplama: DE

Veri analizi ve yorumlama: DE

Literatür tarama: DE

Makalenin yazımı: DE

Eleştirel inceleme: BMK

Son onay ve sorumluluk: DE

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Jin HX, Wang RS, Chen SJ, Wang AP, Liu XY. Early and late iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2015;41;(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0121-y>
2. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: A systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019;77(12):865-77. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz051>
3. World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012; Geneva.
4. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, Diaz-Castro J. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(5):1090. <https://doi.org/10.3390/nu11051090>
5. Raffaelli G, Manzoni F, Cortesi V, Cavallaro G, Mosca, F, Ghirardello S. Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns. *Nutrients*. 2020;12(6):1554. <https://doi.org/10.3390/nu12061554>
6. Domellöf M, Georgieff MK. Postdischarge iron requirements of the preterm infant. *J Pediatr*. 2015;167(4):31-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.018>
7. Parodi E, Ferrero A, Perrone B, Saracco P, Giraudo MT, Regoli D. Current practice of iron prophylaxis in preterm and low birth weight neonates: A survey among Italian Neonatal Units. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59(6):581-85. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.01.013>
8. Domellöf M. Meeting the iron needs of low and very low birth weight infants. *Ann Nutr Metab*. 2017;71(Suppl.3):16-23. <https://doi.org/10.1159/000480741>
9. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *pediatrics*. 2009;123(4):1208-16. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1047>
10. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):27-42. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.09.013>
11. Ferri C, Procianny RS, Silveira RC. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age. *J Trop Pediatr*. 2014;60(1):53-60. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmt077>
12. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/?sequence=1>. 2017. Erişim tarihi, Mayıs 10, 2021.
13. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick, SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and

- childhood. *Annual review of nutrition*. 2019;39:121-46. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>.
14. Alan S, Arsan S. Prematüre anemisi. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2014;57(3):214-24.
 15. Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol*. 2004;24(12):757-62. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211178>.
 16. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(1):11-9.
 17. Ayyaz OD, Celayir A. Cerrahi yeni doğanlarda flebotomi ile iyatrojenik anemi hipovolemi ve kan ve kan ürünleri transfüzyon gereksinimi. 2020;34(1):19-23. <https://doi.org/10.5222/JTAPS.2020.37790>
 18. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi. 2016.
 19. Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Başkanlığı. *Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Klinik Protokolü*. Ankara: TC. Sağlık Bakanlığı, 2020.
 20. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>.
 21. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, Rajappa M, Ananthanarayanan PH, Bhat BV. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014;99(2):F105-F109. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304650>.
 22. Suvak Ö. 0-1 yaş arası bebeklerde demir profilaksisi kullanımı ve uyumu. *Van Tıp Dergisi*. 2005;22(2):100-3.
 23. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e874-e883. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3624>
 24. Tiker F, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir eksikliği. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005;48(1):14-9.
 25. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(3):CD004863. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004863.pub 2>.
 26. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001444. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
 27. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics*. 2000;106(4):700-6. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.700>.
 28. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: Neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics*. 2007;120(3):538-46. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0495>.
 29. Amin SB, Myers G, Wang H. Association between neonatal iron overload and early human brain development in premature infants. *Early Hum Dev*. 2012;88(8):583-7. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.030>.
 30. Bora R, Ramasamy S, Brown B, Wolfson J, Rao R. Effect of iron supplementation from neonatal period on the iron status of 6-month-old infants at-risk for early iron deficiency: a randomized interventional trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1421-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019>.
 31. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD005095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005095.pub 2>.
 32. Türkylmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebeklerin Parenteral Beslenmesi Rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(1):119-27.
 33. Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1069-83. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.08.001>.
 34. Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Netw*. 2008;27(6):397-407.
 35. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2008;138(12):2529-33. <https://doi.org/10.1093/jn/138.12.2529>
 36. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005;294(8):924-30. <https://doi.org/10.1001/jama.294.8.924>.