

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir eksikliği

Filiz Tiker¹, Aylin Tarcan², Namık Özbek³, Berkan Gürakan⁴

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Neonatoloji Uzmanı, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Tiker F, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. (Department of Pediatrics, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Early enteral iron supplementation in very low birth weight infants. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 14-19.

In this study we investigated the effects of early enteral iron supplementation on erythrocyte and iron status parameters and on endogenous erythropoietin levels in very low birth weight infants. Thirty healthy preterm infants with birth weights between 920-1500 g were included in the study at a mean age of 16 days. Seventeen infants were randomized to receive 2-4 mg/kg/day enteral iron and 13 infants served as controls. Hemoglobin concentrations, mean corpuscular volume, reticulocyte count, serum iron, transferrin, transferrin saturation, ferritin and erythropoietin levels were studied on three consecutive venous blood samples taken at the beginning, and on the 7th and 28th days of the study. Hemoglobin concentration declined throughout the study in both groups. Serum iron levels and transferrin saturation increased during the study period in iron-supplemented infants. Although the erythropoietin levels were similar in both groups, a significant negative correlation between erythropoietin and hemoglobin concentration was observed in iron-supplemented infants on the 7th and 28th days of the study. Early enteral iron supplementation in very low birth weight infants seems beneficial by maintaining adequate iron levels and enhancing erythropoietin response to anemia.

Key words: anemia of prematurity, very low birth weight, early enteral iron, erythropoiesis, erythropoietin.

ÖZET: Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir desteğinin eritrosit ve demir parametreleri ile birlikte endojen eritropoetin düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı. Doğum ağırlığı 920-1500 gr'ın arasında olan 30 sağlıklı prematüre bebek ortalama 16 günlük iken çalışmaya alındı. Onyediyedi bebeğe 2-4 mg/kg/gün enteral demir başlandı, 13 bebek ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmanın başlangıcında, yedinci ve 28. günlerinde alınan üç venöz kan örneğinde hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit hacmi, retikülosit sayısı, serum demiri, transferrin, transferrin saturasyonu, ferritin ve eritropoetin düzeyleri çalışıldı. İki grubun da hemoglobin konsantrasyonu çalışma boyunca düştü. Serum demiri ve transferrin saturasyonunun ise demir desteği alan grupta arttığı gözlemlendi. Her iki grubun eritropoetin düzeyleri benzer olmasına rağmen, çalışmanın yedinci ve 28. günlerinde demir desteği alan bebeklerde eritropoetin ile hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir desteğinin daha yüksek demir düzeyleri sağlayarak anemiye eritropoetin yanıtını artırdığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: prematüre anemisi, çok düşük doğum ağırlığı, erken enteral demir, eritropoez, eritropoetin.

Prematüre anemisinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, anemiye eritropoetin (Epo) yanıtınsızlığının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Uygun eritropoez için, Epo ile

birlikte yeterli protein ve demir alımının da gerekli olduğu bilinmektedir¹⁻³. Prematüre anemisinde rekombinan Epo uygulamasına demir eklenmesinin tedaviye yanıtı artırdığı

bildirilmiştir^{4,5}. Hayvanlarda demir tedavisinin endojen Epo düzeyini artırdığı görülmüştür⁶⁻⁸. Küçük prematüre bebeklerin doğumda demir depolarının az olması ve ilk aylardaki hızlı büyümeleri vücut demir dengesini olumsuz etkilemekle birlikte bu bebeklere verilecek demir desteğinin zamanlaması ve dozu tam olarak bilinmemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi Nutrisyon Komitesi anne sütü ile beslenen bebeklere iki aylık olduklarında veya 2000 gr'a ulaştıklarında günde 2-3 mg/kg demir başlanmasını önermiştir⁹. European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) da sekiz haftadan önce demir desteğini önermemektedir¹⁰. Ancak, son yıllarda postnatal iki üç haftalık iken demir başlanan çalışmalarda erken demir desteğinin küçük prematüre bebeklerde güvenli ve etkin bir koruma yöntemi olabileceği görüşü ileri sürülmüş-tür^{11,12}.

Bu çalışma, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde erken enteral demir (ED) desteğinin eritrosit ve demir parametreleri ile birlikte endojen Epo düzeyleri üzerine etkisini incelemek amacı ile planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Nisan 2001-Kasım 2002 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen gebelik yaşı 32 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan; yapısal konjenital major anomalisi, hemolitik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Bu çalışma 28 gün süren prospektif, kontrollü, randomize bir çalışma olarak planlandı. Çalışma Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan bebeklerin anne-babalarına bilgilendirilmiş onam imzalatıldı.

Bebekler erken ED ve kontrol grubu olarak randomize edildi. Enteral demir grubundaki bebeklere tam enteral beslenmeye geçildiğinde 2 mg/kg/gün olmak üzere elementer demir (ferroglisin sülfat, Ferro-Sanol® damla-Adeka) desteği başlandı. Hematokrit değeri %30'un altına düştüğünde, doz 4 mg/kg/gün olacak şekilde artırıldı. Demir desteği beslenmeden yarım saat önce veya beslenmeden iki saat sonra enteral yoldan tek dozda verildi.

Bütün bebekler 150-170 mL/kg/gün miktarında Eoprotin® (Çarmosan/Milupa) ile güçlendirilmiş anne sütü ve/veya prematüre maması

(Prematil®-Çarmosan/Milupa) ile beslendi. Çalışmaya alınan bebeklerde beslenme rejimine göre gruplandırma yapılmadı. Beslenmelerinin yaklaşık yarısı güçlendirilmiş anne sütü, yarısı prematüre maması ile olacak şekilde karışık beslendi. Bu beslenme rejimi ile bebeklerin günde 3.5-4 gr/kg protein ve 140-160 kcal/kg enerji almaları hedeflendi. Prematil mama, 100 ml'de 2.4 gr protein, 0.9 mg demir ve 80 kcal enerji içermekte iken, güçlendirici katılmış 100 ml preterm anne sütü 1.9-3.3 gr protein, 0.12-0.15 mg demir ve 82-85 kcal enerji içermekte idi. Bebeklerin bu şekilde diyetle aldıkları demir miktarı günde 0.75-1.0 mg/kg idi.

Ünitemiz protokolü gereğince bütün bebeklere kısıtlı kan transfüzyonu kriterleri^{13,14} uygulandı. Hastalar her gün tartıldı ve çalışma süresince ağırlık artışları kaydedildi. Çalışmanın başlangıcında, yedinci ve 28. günlerde venöz kan örnekleri alındı. İncelemeler için alınan kan miktarı, transfüzyon sayısı ve miktarı kaydedildi. Transfüzyon miktarı her bebek için toplam verilen kan miktarının bebeğin ağırlığına bölünmesi (ml/kg) ile standardize edildi. Kan örneklerinde hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (OEH), retikülosit, C reaktif protein (CRP), serum demiri (SD), transferrin (Tf), ferritin ve Epo düzeyi çalışıldı. Transferrin saturasyonu, $TS (\%) = 3.98 \times SD (\mu\text{mol/l}) : Tf (\text{gr/l})$ formülü ile hesaplandı. Bu çalışmadaki SD ve Tf birimleri farklı olduğundan TS hesaplanırken birimler uygun şekilde dönüştürüldü.

Hemoglobin, OEH ve retikülosit düzeyleri hemositometre (Cell-Dyn 3700, Abbott) ile, CRP düzeyleri nefelometrik yöntem (Nephelometre BN 100, Boehringer), SD spektrofotometrik yöntem (Modular, Roche), Tf düzeyi turbidimetrik yöntem (Modular, Roche) ve ferritin düzeyi elektrokemilüminesens sistemi (E-170, Roche) ile çalışıldı. Serum Epo düzeyi ise kemilüminesent immünoassay sistemi (Immulate, Bio DPC) ile ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 10.0 paket programı kullanıldı. Bebeklerin doğum ağırlığı, gebelik yaşı, çalışma başlangıcındaki ağırlığı parametrik veri varsayımlarını karşılıyordu. Bu verilerin iki grup arasındaki karşılaştırması bağımsız iki örnek t testi ile yapıldı. Flebotomi kayıpları ve transfüzyon miktarları Mann-Whitney U testi ile yapılırken, gruplar arası cinsiyet dağılımı Fisher-Exact testi,

transfüzyon sayıları ise khi kare testi ile karşılaştırıldı. Grup içi tekrarlayan ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında varyans analizi kullanıldı. Verilerin korelasyonu Spearman Rank korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan ÇDDA'lı 36 hastanın altısı sepsis veya nekrotizan enterokolit nedenleri ile çalışmadan çıkarıldı. Enteral demir grubunda 17, kontrol grubunda ise 13 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grubun gebelik yaşı, doğum ağırlığı, çalışma başlangıcındaki yaş ve ağırlıkları, çalışma

süresince ve çalışma sonu vücut ağırlıkları benzerdi. Çalışma öncesi flebotomi kayıpları, transfüzyon sayısı ve miktarı açısından da iki grup arasında fark yoktu. Çalışma sırasındaki flebotomi kayıpları ED verilenlerde kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Her iki grupta ortalama transfüzyon sayısı ve transfüzyon miktarı benzerdi. Hastaların hiçbiri ilk yedi gün içinde transfüzyon almadı.

Enteral demir grubu ve kontrol grubunun başlangıç, yedinci gün ve 28. gün eritrosit ve demir parametreleri ile Epo değerleri Tablo II'de verilmiştir. Her iki grupta da hemoglobin ve OEH değerlerinin düştüğü, retikülosit düzeylerinin ise yükseldiği görüldü. İki grup arasında her üç dönemde de eritrosit parametreleri arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Tablo I. Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri*

Çalışma grubu	Enteral demir (n = 17)	Kontrol (n = 13)
Gebelik yaşı (hafta)	30.9 ± 2.4 26-33	29.4 ± 1.2 28-32
Ağırlık (gr)		
Doğum ağırlığı	1220 ± 200 (920-1500)	1298 ± 141 (1100-1500)
Çalışma başında	1303 ± 160 (1000-1570)	1350 ± 174 (1140-1620)
Çalışma sonunda	2092 ± 63 (1620-2450)	1943 ± 325 (1610-2610)
Günlük ağırlık artışı alımı (gr/kg/gün)	28 ± 8 (17-46)	21 ± 8 (8-36)
Cinsiyet (E/K)	8/9	8/5
Çalışma başlangıcında yaş (gün)	16.4 ± 5.9 (9-30)	17.4 ± 4.1 (8-25)
Flebotomi kayıpları (ml/kg)		
Çalışmadan önce	7.4 ± 4.3 (3.3-20)	6.6 ± 2.3 (2.6-10.8)
Çalışma süresince	4.1 ± 1.5** (1.9-7.0)	3.0 ± 0.9** (1.3-4.6)
Transfüzyon sayısı		
Çalışmadan önce	0.2 ± 0.4 (0-2)	0.4 ± 0.6 (0-2)
Çalışma süresince	0.7 ± 0.9 (0-2)	0.6 ± 0.6 (0-2)
Transfüzyon miktarı (ml/kg)		
Çalışmadan önce	2.8 ± 6.0 (0-15)	5.0 ± 7.9 (0-20)
Çalışma süresince	12.3 ± 16.0 (0-30)	10.4 ± 10.7 (0-30)

* Tüm değerler ortalama ± standart sapma (dağılım) olarak verilmiştir.

** $p < 0.05$

Tablo II. Enteral demir (ED) grubu ve kontrol grubunun başlangıç, yedinci gün ve 28. gün eritrosit ve demir parametreleri ile epo düzeyleri*

	Çalışma başlangıcı		7. gün		28. gün	
	ED	Kontrol	ED	Kontrol	ED	Kontrol
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 ± 2.3 (12.6) 9.1-17.5	12.1 ± 2.3 (12.6) 7.6-15.6	11.2 ± 2.6 (10.7) 7.3-15.8	10.6 ± 1.7 (10.2) 8.5-14	10.2 ± 2.3 (9.6) 7.5-14.6	9.5 ± 1.7 (9.6) 7-11.5
Ortalama eritrosit hacmi (fl)	99.4 ± 6.03 (100.0) 89.6-111.0	96.9 ± 5.4 (98.0) 88.9-107.4	98.4 ± 5.7 (99.3) 88.6-108.0	93.8 ± 5.4 (95.1) 82.6-102	92.9 ± 4.8 (93.2) 83.0-99.3	89.2 ± 4.5 (89.0) 81.0-98.1
Retikülosit (%)	1.9 ± 0.9 (1.8) 0.6-4.1	2.7 ± 1.5 (2.3) 0.9-6.4	2.03 ± 0.9 (1.6) 0.9-3.7	2.4 ± 1.2 (2.6) 0.7-5.6	4.3 ± 2.6 (3.9) 1.2-8.3	4.6 ± 1.6 (4.8) 1.8-6.7
Serum demiri (µg/dl)	74.9 ± 26.6 (70) 27-130	87.0 ± 28.5 (86) 41-142	85 ± 24.7 (88) 45-125	107.2 ± 45.6 (90) 41-198	98.5 ± 34.0 (86) 68-181	75.5 ± 16.8 (74.5) 54-102
Ferritin (ng/ml)	334.8 ± 215.6 (262) 78-985	412.2 ± 185.8 (383) 175-796.9	325.4 ± 232.9 (236.6) 112.3 ± 820	427.1 ± 195.5 (347) 223-797.4	346.3 ± 250.8 (271.5) 142-894	347.4 ± 151.7 (308.5) 124-614
Transferrin (mg/dl)	146.1 ± 34.6 (135.5) 88-207	162.8 ± 27.9 (157) 114-213	158.6 ± 32.7 (165) 96-212	160.2 ± 28.6 (163) 115-216	141.1 ± 22.8 (137) 117-195	151.3 ± 33.8 (158) 89-196
Transferrin satürasyonu (%)	38.2 ± 17.0 (34.6) 10.3-70.5	37.5 ± 10.6 (36.1) 18.0-55.3	38.5 ± 11.8 (38.3) 16.7-54.7	48.2 ± 21.6 (42.1) 17.8 ± 74.2	50.4 ± 20.1 (45.9) 25.85-71.3	36.6 ± 12.2 (33.6) 24.8-60.5
Eritropoetin (mIU/ml)	6.0 ± 2.2 (6.2) 2.3-10.7	9.3 ± 5.0 (8.1) 2.6-18.5	8.3 ± 4.8 (7.25) 3-19.4	6.4 ± 3.0 (6.6) 3.2-14.6	10.2 ± 7.5 (6.5) 3.4-27.1	13.2 ± 8.9 (10.6) 4.4-27.9

* Tüm değerler ortalama ± standart sapma (ortanca) ve dağılım olarak verilmiştir.

Transferrin ve ferritin düzeylerinin grup içi tekrarlayan ölçümleri her iki grupta da farklı değildi. Ancak serum demiri ve TS düzeylerinin 28. günde ED grubunda anlamlı olarak arttığı (SD için $p=0.014$ ve TS için $p=0.026$), kontrol grubunda ise azaldığı görüldü.

Grup içi tekrarlayan Epo ölçümlerinde ED grubunda çalışma boyunca artış, kontrol grubunda ise ilk hafta düşüş daha sonra artış görüldü. Ancak her iki grupta da grup içi tekrarlayan ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum Epo düzeylerinin hemoglobin, retikülosit ve vücut ağırlığı artışı ile korelasyonu incelendiğinde ED grubunda yedinci ve 28. gün Epo düzeyleri ile hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon (sırası ile $p=0.016$ ve $p=0.046$) saptanırken, kontrol grubunda bu parametreler arasında korelasyon görülmedi. İki grupta da üç ayrı dönemdeki Epo ile retikülosit arasında anlamlı korelasyon yoktu. Çalışmanın 28. gününde Epo ile vücut ağırlığı artışı arasında sadece ED grubunda anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.004$) görüldü.

Tartışma

Çok düşük doğum ağırlıklı 30 bebekte erken ED desteğinin etkilerinin incelendiği bu çalışmada demir desteği alan grupta 28. günün sonunda eritrosit parametrelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemekle beraber SD ve TS'da artış görüldü. Serum demiri kullanıma hazır demiri yansıtmaktadır. Enteral demir grubunda izlenen nispeten yüksek SD ve TS düzeyleri bu bebeklerde uygun demir dengesi sağlayarak 6-8. haftada başlaması beklenen eritropoezde olumlu etkiler gösterebilir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada hızlı büyümenin de olduğu erken anemi döneminde depolarda yeterli demir olmasına rağmen dışardan verilen demirin eritropoezi artırdığı gösterilmiş, depolardaki demirin hemen kullanılabilir hale gelmeyebileceği öne sürülmüş ve depo ferritini yüksek olmasına rağmen dışardan desteklenen demirin Epo'yu artırdığı gösterilmiştir¹.

Bu çalışma süresince tekrarlayan ferritin ölçümleri iki grupta da yüksek düzeylerde idi. Prematüre bebekler ilk 4-8 hafta boyunca demiri biriktirirler ve 10 ng/mL altındaki ferritin

düzeyleri ancak 3-6 ay arasında görülür. Bu çalışma yaşamın ilk 6-7 haftasını içerdiğinden yüksek ferritin düzeyleri demirin biriktirilmesine bağlı olabilir. Ayrıca serum ferritin düzeylerinin ilk ay boyunca özellikle çok transfüzyon alan bebeklerde daha da yükseldiği gösterilmiştir^{15,16}. Bu çalışmada her iki grupta çalışma süresince gözlenen yüksek ferritin düzeyi yapılan transfüzyonlarla da açıklanabilir.

Erken demir desteğinin transfüzyonlara etkisini inceleyen çalışmalarda geç transfüzyon sayısında azalma saptanmıştır^{11,17}. Bizim çalışmamız erken demir desteğinin transfüzyon sayısı ve miktarına etkisini araştırmak üzere planlanmamış olmakla beraber bu etki incelendiğinde iki grup arasında transfüzyon sayı ve miktarında fark görülmedi.

Demire yanıtız olduğu kabul edilen prematüre anemisinde erken demir desteğinin eritrosit ve serum demir parametreleri üzerine olumlu etkilerinin gözlenmesi, demirin eritropoetik bir uyaran olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarından birinde hızlı büyüyen dört anemik domuz yavrusuna subkütan demir verilmiş ve üçünde Epo aktivitesinin 2-6 kat arttığı gözlenmiştir⁸. Farelerde yapılan başka bir çalışmada ise subkütan tek doz demir verilmesinden 20-24 saat sonra bakılan Epo düzeylerinin, genç farelerde yaklaşık beş kat arttığı gözlenmesine rağmen erişkin farelerde benzer etki gözlenmemiş, demir ile indüklenen bu Epo artışı 48 saatten az sürmüştür⁶. Demirin özellikle genç farelerde erken anemi döneminde indükleyici etkisi olduğu, yaşa bağlı bu farklı yanıtın demirin özellikle karaciğerdeki Epo üretimi üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Tavşanlarda intramusküler demir ile yapılan başka bir çalışmada ise demir verilen grupta hemoglobin düzeyinde önemli düşme olmadığı, Epo düzeylerinin yükseldiği, demir verilmeyen grupta ise hemoglobin konsantrasyonunda oluşan önemli düşmeyi izleyerek Epo düzeylerinde belirgin artma olduğu gösterilmiştir⁷. Prematüre bebeklerde demir desteğinin dışardan verilen Epo'ya yanıtı artırdığı⁴, başka bir çalışmada ise dışardan Epo verilmeksizin eritropoezi artırdığı gösterilmiştir¹¹.

Bu çalışmada ED grubunda demir desteğinin serum Epo düzeyinde anlamlı yükselme oluşturmadığı gözlemlendi. Ancak demir desteği alan grupta hemoglobin ile Epo arasında hem yedinci günde hem de 28. günde anlamlı negatif korelasyon saptanması anemiye endojen Epo

yanıtının ancak yeterli demir ile sağlanabileceğini gösterebilir. Eritropoetin, protein ve demir desteğinin araştırıldığı, kontrol grubuna günde 18-36 mg enteral demir tedavisi verilen bir çalışmada Epo düzeylerinin yükseldiği, sekizinci haftada Epo ile hemoglobin arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ve bunun anemiye endojen Epo yanıtını gösterdiğini bildirmişlerdir³. Bizim çalışmamızda Epo düzeylerinde değişiklik gözlenmemesi verilen demir dozunun daha düşük olmasından kaynaklanabilir.

Prematüre bebeklerde plazma Epo düzeyi ile ağırlık artışı arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir^{18,19}. Büyüme hormonu ve IGF-1'in (insulin-like growth factor-1) Epo etkisini artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yaşlarına uygun miktarlarda protein desteği almaları sağlanan bebeklerde çalışma süresince tartı alımı iki grupta benzer olmakla beraber sadece demir verilen grupta 28. günde Epo ile tartı alımı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Birçok çalışmada erken demir desteğinin prematüre bebeklerde demir eksikliği gelişimini önleyici etkileri gösterilmiştir. Ortalama doğum ağırlığı 1650 gr olan transfüzyon almamış 117 bebeğe yaşamın ikinci haftasından itibaren 2 mg/kg/gün dozunda ED verilen bir çalışmada postnatal ikinci ayda hemoglobin düzeyi ve OEH'de değişiklik görülmezken üçüncü aydan itibaren hemoglobin düzeylerinin yükseldiği, destek almayan grupta ise üçüncü aydan itibaren ferritin ve TS'nin düştüğü ve daha fazla demir eksikliği geliştiği gösterilmiştir¹⁷. Postnatal onuncu günden itibaren demirden zenginleştirilmiş (15 mg/l) ve düşük demir içerikli mama (3 mg/l) ile beslemenin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise hemoglobin, hematokrit, retikülosit düzeyleri iki grupta benzer iken, düşük demirli mama alan grupta hemoglobin düzeyi 9 gr/dl'nin ve OEH'sı 97 fl'nin altındaki bebek sayısının daha fazla olduğu ve bu bebeklerde ferritin düzeyi ve TS'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir²⁰. Doğum ağırlığı 1301 gr'ın altındaki bebeklere 2-6 mg/kg/gün erken ED tedavisinin verildiği başka bir çalışmada ise 61. günde kontrol grubu ile benzer hemoglobin, hematokrit, OEH ve ferritin düzeyleri olmasına rağmen destek tedavisi alan grupta retikülosit sayıları daha yüksek bulunmuş ve kontrol grubunda daha fazla demir eksikliği geliştiği gösterilmiştir¹¹.

Çalışmamızda demir desteği alan bebeklerin eritrosit parametrelerinde kontrol grubuna göre

farklılık görülmedi. Ancak ED grubunda flebotomi kaybının daha fazla olmasına rağmen hemoglobin düzeylerinin iki grupta da benzer olması demir desteğinin etkisine bağlı olabilir. Erken ED desteğinin verildiği çalışmalarda özellikle uzun dönemde demir desteği ile eritrosit parametrelerinin olumlu etkilendiği görülmüştür. Çalışmamızın süresinin uzatılması durumunda ED grubunda bu parametrelerdeki farkın belirgin hale gelebileceği kuvvetli bir olasılıktır.

Çeşitli çalışmalarda prematüre bebeklerde demir eksikliği kriteri olarak ferritin değeri için 10, 12, 19 ng/ml, TS düzeyi için ise %10, %17, %24 gibi farklı alt sınırlar alındığı görülmüş; hemoglobin düzeyinin <9-10 gr/dl'nin altında olması ise demir eksikliği anemisi olarak tanımlanmıştır^{11,12,20}. Bu kriterlerin herbiri kullanıldığında çalışmamızın sonunda kontrol grubunda demir eksikliği gelişmediği görüldü. Prematüre bebeklerde demir eksikliğini gösteren biyokimyasal bulgular daha geç dönemde ortaya çıktığından çalışma süresi uzatılarak bu parametrelere bakılması ile daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak, erken ED desteği 28 günlük çalışma süresi içinde demir desteği almayan gruba göre daha yüksek demir düzeyleri sağlamıştır. Ayrıca bu grupta erken demir tedavisinin anemiye Epo yanıtını da artırdığı görülmüştür. Erken transfüzyonları azaltmaması ve hemoglobin düzeylerinde farklılığa yol açmamasına rağmen ÇDDA bebeklere erken ED desteğinin yararlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma erken ED desteğinin 28. günden sonraki etkilerinin de araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- Halvorsen K, Halvorsen S. The 'early anemia'; its relation to postnatal growth rate, milk feeding, and iron availability. *Experimental study in rabbits*. Arch Dis Child 1973; 48: 842-849.
- Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. Arch Dis Child 1993; 69: 19-23.
- Bechensteen AG, Halvorsen S, Haga P, Cotes PM, Liestol K. Erythropoietin (Epo), protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity: effects on serum immunoreactive Epo, growth and protein and iron metabolism. Acta Paediatr 1996; 85: 490-495.
- Carnielli V, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79: F44-F48.
- Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants. Pediatrics 2001; 107: 78-85.
- Bechensteen AG, Halvorsen S. Parenteral iron increases serum erythropoietin concentration during the 'early anemia' of 10-20-day-old mice. Br J Haematol 1996; 94: 529-532.
- Holter PH, Sanengen T, Halvorsen S, Refsum HE. Regulation of erythropoiesis in suckling rabbits with and without postnatal anemia: partial suppression of production/release of erythropoiesis stimulating factor(s) by iron supplements. Pediatr Res 1987; 21: 1-4.
- Sjaastad QV, Framstad T, Blom AK. Effect of iron on erythropoietin production in anaemic piglets. Acta Vet Scand 1996; 37: 133-138.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. Pediatrics 1985; 75: 976-986.
- Committee on Nutrition of the Preterm Infant. European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. Acta Paediatr Scand (Suppl) 1987; 336: 3-14.
- 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: 700-706.
- Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. Semin Neonatol 2001; 6: 425-435.
- Widness JA, Seward VJ, Kromer JJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. J Pediatr 1996; 129: 680-687.
- Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. Clin Perinatol 2002; 29: 283-294.
- Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. Eur J Pediatr 1997; 156: 47-50.
- Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997; 131: 541-544.
- Lundström U, Siimes MA, Dallmann PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? J Pediatr 1977; 91: 878-883.
- Haga P, Meberg A, Halvorsen S. Plasma erythropoietin concentrations during the early anemia of prematurity. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 827-831.
- Bozzini CE, Alippi RM, Barcelo AC, Caro J. Correlation between erythropoietic activity and body growth rate in hypertransfused polycythemic growing rats as the result of an erythropoietin-dependent operating mechanism. Exp Hematol 1989; 17: 77-80.
- Hall RT, Wheeler RE, Benson J, Harris G, Rippetoe L. Feeding iron-fortified premature formula during initial hospitalization to infants less than 1800 grams birth weight. Pediatrics 1993; 92: 409-414.