



Gebelikte Anemi Anemia in Pregnancy

Ümran Küçüköz Güleç¹, Fatma Tuncay Özgünen¹, İsmail Cüneyt Evrücke¹,
Süleyman Cansun Demir²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Acıbadem Üniversitesi Adana Hastanesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common form of anemia in pregnant women. Folic acid, vitamin B12 deficiency, and hemoglobinopathies are other causes of anemia in pregnancy. Finding the underlying cause are crucial to the management of the anemia. Anemia is defined as hemoglobin (Hb) level of <11 g/dl in the first and third trimester and <10.5 g/dl in second trimester. Anemia, particularly severe anemia (Hb<7g/dl) is associated with increased risk of maternal and perinatal mortality and morbidity, and long term adverse effects in the newborn. The association of hemoglobin levels to perinatal outcome has been shown to be U shaped with both high and low hemoglobin levels being associated adverse perinatal outcome such as low birth weight, increased stillbirths. Anemia in pregnancy is a major public health problem. Ideally a woman should have adequate iron stores when she conceives, in order meet to additional requirements of pregnancy. This review focuses on the occurrence, types, maternal and perinatal outcomes, prevention and treatment of anemia during pregnancy.

Key Words: Anemia; folic acid; iron deficiency anemia; maternal-perinatal outcomes; prevention; pregnancy; vitamin B12

ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA), gebe bir kadında en sık görülen anemi türüdür. Folik asit eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve hemoglobinopatiler gebelikte aneminin diğer nedenleridir. Aneminin yönetiminde altta yatan nedenin bulunması elzemdir. Gebelikte anemi; ilk ve üçüncü trimester için Hb değerinin 11 g/dl'nin, ikinci trimester için ise 10.5 g/dl'nin altında olması olarak tanımlanır. Literatüre göre gebelikte özellikle ağır anemi varlığında (Hb<7g/dl), artmış maternal-perinatal mortalite ve



morbidite ve de uzun dönemde olumsuz sonuçlar sözkonusudur. Hemoglobin seviyesi ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki U şeklinde bir dağılım gösterir yani her iki uç değerlerin varlığı, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin ölüm gibi kötü perinatal sonuçlar ile ilişkilidir. Gebelikte anemi önemli bir halk sağlığı sorunudur. İdeal olanı bir kadının prekonsepsiyonel dönemde uygun ve artmış ihtiyacı karşılayacak düzeyde yeterli demir depolarına sahip hale gelmesidir. Bu yazıda gebelikte aneminin oluşumu, tipleri, maternal ve perinatal sonuçlar, önleme stratejisi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Demir eksikliği anemisi; gebelik; folik asit; maternal-fetal sonuçlar; önleme; vitamin B12 .

Giriş

Gebelikte aneminin, tüm dünyada en önemli sağlık problemlerinden biri olduğu ve gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir¹. Bizim ülkemizde de yüksek prevalans sözkonusudur². Gebe bir hastada; anemi tanısını koymak, aneminin türünün saptanması, olumsuz maternal ve perinatal sonuçlarının bilinmesi, uygun şekilde ve uygun zamanda anemi tedavisini yapabilmek ve üreme dönemindeki kadını anemiden koruyabilmek konusundaki bilgilerimizi ve güncel önerileri gözden geçirebilmek amacıyla bu makale hazırlanmıştır.

Tanım ve Sıklık

Gebelikte anemi; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 1989 yılında 1. ve 3. trimester gebelikte Hb değerinin 11 g/dl'nin veya hemotokrit değerinin %33'ün altında olması, 2. trimester için ise Hb değerinin 10.5 g/dl'nin veya hemotokrit değerinin %32'nin altında olması olarak tanımlanmıştır¹. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ise gebelikte anemi, her üç trimester için Hb değerinin 11 g/dl'nin altında olmasıdır³. Bu tanımlama 2001 yılında yapılmıştır ve geçerliliğini günümüzde de korumaktadır. Gebe kadının Hb değerinin 7 g/dl'nin altında olması ise ağır anemi olarak tarif edilmiştir ve böyle bir durumda medikal tedavi gereksinimi vardır. 4 g/dl'nin altındaki Hb değerleri ise kardiyak yetmezlik ve mortalite riskini beraberinde getirir ve acil müdahale gereksiniminin olduğunu göstermektedir. Bir gebe kadının Hb değerini değerlendirirken yaşadığı bölgenin rakımını ve sigara içiciliğini mutlaka sorgulamak gereklidir. Çünkü yaşadığı yerin rakımının yüksekliği ve sigara içiciliği Hb seviyesini etkileyecektir.

Gebelikte anemi global bir halk sağlığı problemidir. Bu problemin görölme sıklığı gelişmiş ülkelerde (%18) ve gelişmekte olan ülkelerde (%35-75) ciddi farklılıklar gösterir⁴. Üreme yaşındaki 460 milyon kadının anemik olduğu ve bunların yaklaşık 2/3'ünün Asya kıtasında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada gebelikte anemi prevalansının %42 olduğu, en düşük oranın %6 ile Kuzey Amerika'da, en yüksek oranın ise %75 ile Gambia'da olduğu bildirilmektedir⁵. Ülkemizden 586 gebe kadının değerlendirildiği bir çalışmada anemi prevalansı %74.1 olarak saptanmıştır². Aneminin görölme sıklığının gebelik süresince arttığı (1. Trimesterde %1.8, 2. trimesterde %8, üçüncü trimester de %27) gösterilmiştir⁶.

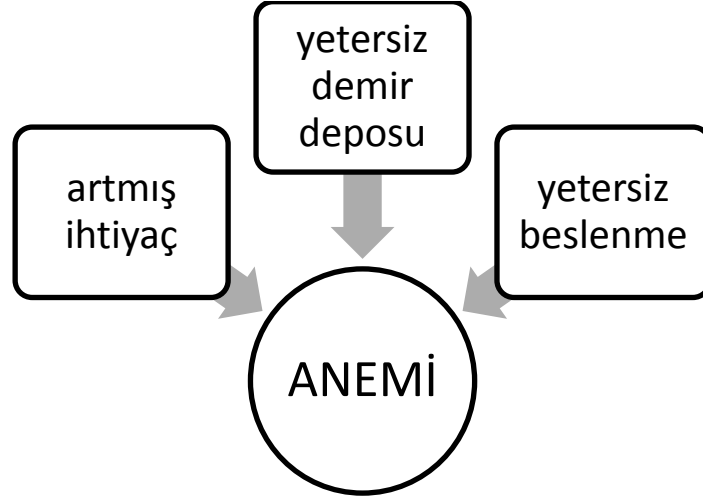
Patofizyoloji

Demir eksikliği anemisi (DEA), dünya genelinde sıtmanın endemik olmadığı bölgelerde olguların yarısından fazlasının nedenidir⁵. Aşkar anemi oluşmadan önce demir depolarının azaldığı kabul edilir. Aneminin oluşması ise son basamaktır. Bu nedenle demir eksikliğinin, DEA göre daha fazla olduğu ve özellikle artan gebelik sayısı ile arttığı bildirilmektedir⁷. Normal kilodaki bir kadının, gebelik boyunca demir gereksiniminin yaklaşık 1000 mg olduğu hesaplanmıştır. Bu demirin 300 mg'ının fetüs için, 200 mg'ının doğum sonrası kanama ile kayıp için, 500 mg'ının ise artan eritrosit üretimi için gerektiği düşünölmektedir⁸.

Demir gereksinimi ve absorpsiyonu, gebeliğin ilk trimesterinde daha düşük iken gebeliğin ilerlemesi ile birlikte artar. Prekonsepsiyonel düşük demir deposu, DEA'nin oluşumu için çok önemli bir risk faktörüdür. Kadınların yaklaşık 2/3'ünün demir depolarının düşük olduğu söylenebilir. Düşük demir deposu ile gebe kalan bir kadında artan ihtiyaç ve uygun olmayan beslenme koşullarının varlığında demir eksikliği anemisinin gelişimi beklenmelidir (Şekil 1).

Gebelikte aneminin anlaşılması için mutlaka fizyolojik hematolojik değişikliklerin hatırlanması gerekmektedir⁹. Gebelikte en önemli fizyolojik hematolojik değişiklik kan volümündeki artıştır (%30-50 oranında). Bu artışı sağlayan esas olarak plazma volümünün artmasıdır. Gebeliğin 6-12. haftaları arasında plazma volüm artışı başlar (%10-15) ve gebelik boyunca bu artış devam eder. Plazma volüm artışı geç 2. trimester, erken üçüncü trimesterde zirve yapar (28-34 hafta). Üçüncü trimesterin sonlarına doğru bu artışın azaldığını söylemek mümkündür. Eritrosit kitlesindeki artış ise plazma volüm artışına ayak uyduramaz. Demir desteği alan kadınlar için % 20-30'luk, demir desteği almayan gebeler için ise %10-20'lik artıştan bahsetmek mümkündür. Bunun sonucunda hemodilüsyonel bir anemi gelişir ki buna gebeliğin fizyolojik anemisi adı da verilir⁹. Aslında gebelik sonuçları açısından hemodilüsyonun oluşmasının

gerekliliği ve önemi büyüktür. Özellikle gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklarda ve intrauterin gelişme geriliğinde (IUGG) olduğu gibi yeterli plazma volümünün artmadığı durumlarda kötü gebelik sonuçlarına sık rastlanılmaktadır⁹.



Şekil 1. Gebelikte Aneminin Oluşumu

Gebelikte, hemodilüsyonun yanı sıra hematolojik değişikliklerden nötrofiliyi, hafif trombositopeniyi, prokoagülan aktivitede artışı ve fibrinolitik aktivitede ise azalmayı bekleriz. Gebe bir hastanın kan sayımı parametrelerinde görmeyi beklediğimiz değişiklikler Tablo 1' de sunulmuştur. Gebe bir hastada, serum demirinin ve ferritin düzeyinin düştüğünü bilmek önemlidir. Transferrin düzeyi artarken, transferrin saturasyonu azalır. Gebelikte anemi tanısı konulduktan sonra aneminin türünü ortaya koymak için bazı sorulara cevap aramak gerekir. Aneminin kalıtsal mı?, edinsel mi? olduğu, gebede kan kaybı olup olmadığı, özellikle bazı bölgeler için paraziter enfeksiyonların olup olmadığı, beslenme ve emilim bozukluğuna neden olabilecek herhangi bir durumun varlığı, kronik hastalık öyküsünün olup olmadığı, ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Öyküde sık aralıklarla gebe kalmak, adölesan gebelikler ve grandmultiparite gibi yetersiz demir deposu ve kötü bakımı gösteren işaretlerin varlığı da nutrisyonel anemiyi düşündürmelidir⁴.

Anemiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki grupta değerlendirilebilirler (Tablo 2). Edinsel anemiler arasında yetmezlik anemileri (demir, folat ve vitamin B12), kanamaya bağlı

anemiler, kronik hastalık anemisi, kazanılmış hemolitik anemi ve aplastik anemi sayılabilir. Kalıtsal anemiler arasında özellikle bizim bölgemiz için önemli bir halk sağlığı problemi olan talasemiler, orak hücreli anemiler, diğer hemoglobinopatiler ve kalıtsal hemolitik anemileri (herediter sferositoz gibi) görmekteyiz. Oluşma mekanizmasına göre ise anemileri üretim azlığı, yıkım fazlalığı ve hemorajik anemiler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz (Tablo 3). Anemileri eritrosit büyüklüklerine (MCV değerlerine) göre mikrositik, normositik ve makrositer anemiler olmak üzere 3 gruba ayırabiliriz (Tablo 4). DEA erken dönemlerde normositik bir anemiye neden olurken kronik bir hal aldığına ise mikrositer bir anemiye neden olur⁶. Diğer yetmezlik anemilerinden folat ve vitamin B12'ye bağlı gelişen anemiler ise makrositer bir yapı gösterirler ve bu anemilerde periferik yayma bulguları tanı için ciddi önem arzeder¹⁰.

Tablo 1. Gebe Olan ve Olmayan Kadınlarda Hematolojik Parametrelerin Eşik Değerleri

	Gebe Kadın	Gebe Olmayan Kadın
Hemoglobin (g/dl)	10.5-12.5	11.5-15.5
Hematokrit (%)	33-38	36-48
MCV(fl)	80-100	80-100
MCHC(g/dl)	30-35	30-35
Serum demir (µg/dl)	35-100	50-110
Serum ferritin (µg/dl)	55-70	75-100

Tanı Yöntemleri

Halsizlik, yorgunluk, iritabilite, letarji, çalışma ve günlük aktivitelerde performansın azalması gibi semptomlar iyi bilinen semptomlar olmakla birlikte çoğu hafif ve orta düzey anemik kadın asemptomatik olabilir. Çok nadir olarak kronik ağır anemi varlığında glossit, angular stomatit, ayak bileği ödemi gibi bulgular görülebilir. Konjunktiva, mukozalarda solukluk ve tırnak yataklarındaki solukluk farkedilebilir. İleri olgularda taşikardi ve kardiyak yetmezlik bulguları gelişebilir. Çoğul gebelikler, adölesan gebelikler, grandmultiparite ve kısa aralıklar ile doğum iyi bilinen risk faktörleridir¹⁰. Aneminin tanımlandığı bir gebede, DEA tanısını koymak pratikte her zaman kolay olmayabilir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyetinin (ACOG), 2008 yılında anemik bir gebenin değerlendirilmesi için önerdiği testler: Periferik yayma, retikülosit sayımı, serum demir- demir bağlama kapasitesinin ölçülmesi ve ferritin düzeyidir.¹⁰ Ferritin düzeyinin 12 µg/l'nin altında olması demir eksikliği tanısının konulmasına neden olur. Ancak ferritin düzeyinin özellikle inflamasyon ve enfeksiyon varlığında yalselebileceği ve yalancı negatif sonuçlar verebileceğini akılda tutmak gereklidir.

Periferik yaymanın değerlendirilmesi anemi türünün ortaya konulması için çok önemlidir ve ihmal edilmemelidir. Demir eksikliği tanısını koymak için serum transferrin reseptörlerinin değerlendirilmesi ve buna bağlı geliştirilen indexler önerilmiştir ancak pahalı testler olduğu için pratik anlam taşımamaktadır¹¹. Anemi, DEA ise demir replasmanından 6 hafta sonra bakılan Hb değerinin 1g/dl ve hematokrit değerinin % 3 oranında artması beklenmektedir.

MCV değeri 100 fl nin üzerindeki olgular muhtemel folat ve vitamin B12 eksikliği yönünden değerlendirilmelidir. Bu anemilerin tanısının konulması ve yönetimlerinde hematolog desteği alınabilir. Serum ve eritrosit folat seviyesi, serum vitamin B12 seviyesi, periferik yaymanın mutlaka ve gerekiyorsa kemik iliği aspiratının değerlendirilmesi önerilir. Tedavi dozunda folat (günde 5 mg) ve vitamin B12 (1 mg IM) uygulamasından 7 gün sonra artmış retikülosit sayısı tanıyı doğrular. Plazmada intrinsik faktöre karşı antikorların tespiti pernisyöz anemi açısından bilgi verir. Vitamin B12 eksikliği ve pernisyöz anemi nadir görülmekle birlikte böyle vakalara sadece folat vermek semptomları ağırlaştırabilir. Diğer makrositik anemi nedenleri arasında karaciğer patolojilerine bağlı anemileri, hipotiroidizm, myelodisplazileri ve alkol tüketimine bağlı anemileri düşünmek gerekir¹².

Tablo 2. Anemilerin Sınıflandırılması

Edinsel Anemiler	Kalıtsal Anemiler
Yetmezlik anemisi (demir, vit B12, folat eksikliği)	Talasemiler
Kanamaya bağlı anemiler	Orak hücre anemisi
Kronik hastalık anemisi	Diğer hemoglobinopatiler
Kazanılmış hemolitik anemiler	Kalıtsal hemolitik anemiler
Aplastik Anemi	

Aneminin Maternal ve Fetal Sonuçları

Gelişmekte olan ülkelerde gebelikte anemik vakaların çoğunluğu DEA iken, gelişmiş ülkelerde kronik hastalık ve hemoglobinopatiler gibi diğer nedenlerin oranlarının artması sözkonusudur. Aneminin maternal ve fetal sonuçlara etkisini değerlendirirken etiyolojiye göre değerlendirme yapmak gerekir. Literatürde aneminin gebelik sonuçlarına bakıldığında birbiri ile çelişen sonuçlar görmek mümkündür. Sonuçların yorumlanmasında bazı önemli problemler vardır. Çalışma yapılan popülasyonun özelliklerinin farklı olması, çalışma metodunun farklı olması, tanı kriterleri ve eşik değerlerin bile çok farklı olması gibi nedenler ile sonuçların yorumlanması ve gerçeğe ulaşmak zor olmaktadır.

DEA'si, çalışma kapasitesini, entelektüel kapasiteyi ve kişinin üretkenliğini düşürür. Aneminin perinatal sonuçları kötüleştirdiği her dönemde kabul edilmiştir. Scholl ve Hediter 1994 yılında; erken gebelikte düşük Hb değerlerinin, erken eylemi 3 kat, SGA (gestasyon yaşına göre küçük bebek)'yi 2 kat arttırdığını belirtmişlerdir¹³. 1994 yılında Yip tarafından yapılan bir derleme de ise anemi yine kötü perinatal sonuç ile ilişkilendirilmiştir¹⁴. Anemi gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü anemik gebe postpartum kanamayı tolere etmekte zorlanır, vital fonksiyonları bozulur ve enfeksiyona eğilimi artırır. Anemi, Afrika'da maternal ölümlerin % 3.7'sinden, Asya'da ölümlerin ise % 12.8'den direkt olarak sorumlu bulunmuştur¹⁵. Brabin ve arkadaşları tarafından aneminin maternal mortaliteye etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; aneminin maternal mortaliteye direkt ve indirekt katkısının Afrika için % 6.3, Asya için % 7, Latin Amerika için % 3 olduğu, orta düzey aneminin (Hb eşik değer 4-8 g/dl alınmış), maternal mortalite riskinin 1.35 kat, ağır aneminin (Hb <6 g/dl) varlığında ise riskin 3.5 kat arttığı bildirilmiştir¹⁶. Maternal ölüm nedenleri arasında ciddi payı olan enfeksiyon ve sepsis açısından, anemi iyi bilinen bir risk faktörüdür. Acosta ve arkadaşlarının yaptıkları popülasyon temelli, vaka kontrol çalışmada aneminin varlığı maternal antepartum veya postpartum sepsis için riski 3.23 kat arttırmış olarak bulunmuştur¹⁷.

Tablo 3. Oluşma Mekanizmasına Göre Anemilerin Sınıflandırılması

Üretimin azalması	Artmış yıkıma bağlı anemiler	Hemorajik anemiler
Demir eksikliği anemisi	Kalıtsal hemolitik anemiler	
Vitamin B12 eksikliği anemisi	Orak hücreli anemi	
Folik asit eksikliği anemisi	Talasemi major	
Kemik iliği hastalığı veya baskılanmasına bağlı anemiler	Hereditör sferositozis	
Eritropoetin seviyesinin düşmesi ile gelişen anemiler	Kazanılmış hemolitik anemiler	
Hipotiroidizm ile ilgili anemiler	Otoimmün hemolitik anemi	
	Trombotik trombositopenik purpura ile ilişkili	
	Hemolitik üremik sendrom ile ilişkili	
	Sıtma ile ilişkili	

Ağır aneminin varlığı, preterm eylem ve SGA gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak bu konuda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Sifakis ve Pharmakides, 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında sadece şiddetli aneminin varlığında (Hb<6 g/dl) prematürite, spontan abortus, fetal ölüm riskinin arttığını, hafif ve orta düzey aneminin varlığında ise riskin artmadığını belirtmişlerdir¹⁸. Hemminki ve Starfield'in, 1978 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada ise demir profilaksisinin erken doğumu önlemediği ve doğum ağırlığını değiştirmedeği belirtilmiştir¹⁹. Stephanson ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada ise Hb değerinin 14.6 g/dl'nin üzerinde olmasının ölü doğum ve FGR riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma popülasyon temelli geniş bir kohort çalışmadır ve sonuçları açısından ilginç ve önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada aneminin, ölü doğum ihtimalini arttırmadığı da gösterilmiştir²⁰. Çin'de yapılan popülasyon temelli başka bir çalışmada ise ilk trimester Hb düzeyi ile düşük doğum ağırlığı (LBW), preterm ve SGA ilişkisi sorgulanmıştır. Bu çalışmada anemi prevalansı % 22.1 olarak bildirilmiştir. Gebelikte aneminin LBW ihtimalini (OR:1.44, %95 GA:1.17-1.78), preterm doğum ihtimalini (OR:1.34, %95 GA:1.16-1.55) arttırdığı, SGA ihtimalini değiştirmedeğini belirtmişlerdir²¹. Maternal Hb düzeyi ile doğum ağırlığını sorgulayan bir çalışmada ise aneminin varlığının (Hb<8 g/dl), hem prematürite hem de SGA riskini arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, Hb değeri>12 g/dl ise preeklampsi ve FGR riskinin 3 kat arttığı belirtilmektedir. Preterm eylem ve SGA açısından en düşük riskli grubun Hb değerleri 9.5-10.5 g/dl arasında olanlar yani hafif anemik olanlar olduğu belirtilmektedir²². İran'da yapılan popülasyon temelli, 1842 tekiz, term gebe üzerinde yapılan bir çalışmada ise aneminin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu ve düşük APGAR skorunun görülme sıklığını arttırdığı belirtilmektedir²³. Literatürdeki çalışmaların çelişkili sonuçları, çalışılan popülasyonun özelliklerine, metodlarının heterojenitesine, farklı eşik değerlere bağlı olabilir. Ancak görünen odur ki kötü sonuçlar U şeklinde bir dağılım göstermektedir ve aşırı uçlardaki Hb değerlerine sahip hastalarda artmış maternal-fetal mortalite ve morbiditeden bahsetmek mümkündür. Davas ve arkadaşlarının yaptıkları demir alımının gebelikte maternal ve fetal sonuçlara etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, demir kullanımı ile preterm doğumun, SGA ve IUGG gelişiminin azalttığı belirtilmektedir². Başka bir çalışmada ise Hb değeri 8 g/dl'nin altında olan gebelerde IUGG riskinin artmadığı ancak anemik anneden doğan çocukların daha fazla yenidoğan ünitesine yatırıldıkları belirtilmektedir²⁵.

Hemoglobinopatisi olan gebelerin gebelik sonuçlarını, DEA sonuçlarından ayrı tutmakta ve bu anemileri çok farklı düşünmekte fayda vardır. Orak hücre anemisi olan bir gebenin takibi mutlaka 3. basamakta olmalıdır ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Yakın zamanda orak hücre anemili gebeleri konu alan bir derleme yazıda; derin ven trombozu riskinin 2.5 kat, pulmoner emboli riskinin 1.7 kat, serebral venöz trombozun 4.9 kat, asemptomatik bakteriüri riskinin 6.8 kat, pnömoni riskinin 9.8 kat, sepsis riskinin 6.8 kat arttığı belirtilmektedir. Fetal ve obstetrik komplikasyonlardan ise FGR riskinin 2.2 kat, preterm eylemin 1.4 kat, eklampsi riskinin 3.2 kat, plasenta dekolmanı riskinin ise 1.6 kat arttığı gösterilmiştir²⁶.

Tablo 4. Ortalama Hücre Volümü (MCV) Değerine Göre Anemiler

Mikrositik anemiler (MCV < 80 fl)	Normositik anemiler (MCV 80-100 fl)	Makrositik anemiler (MCV > 100fl)
Demir eksikliği anemisi	Hemorajik anemi	Folik asit eksikliğine bağlı anemi
Talasemiler	Demir eksikliği anemisinin erken dönemleri	Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi
Kronik hastalık anemisi	Kronik hastalık anemisi	İlaç kullanımına bağlı hemolitik anemi
Bakır eksikliği ile ilişkili anemiler	Kemik iliği süpresyonuna bağlı anemi	Retikülositoz ile ilişkili anemi
Radyoterapi ile ilişkili anemiler	Kronik renal hastalık anemisi	Karaciğer hastalıkları ile ilişkili anemi
	Endokrin disfonksiyona eşlik eden anemiler (hipotiroidi, hipofizer yetmezlik)	Etanol ile ilişkili anemi
	Otoimmün hemolitik anemiler	Akut myelodisplastik sendrom ile ilişkili anemiler
	Heredite sferositoz	

DEA'li anneden doğan bebeğin, doğumda anemik olmasa bile süt çocukluğu döneminde anemik hale gelme ihtimali artmıştır²⁷. Maternal aneminin uzun dönem sonuçları arasında fiziksel ve mental gelişmede gerilik, dikkat eksikliği, enfeksiyonlara karşı direncin azalması, bilişsel işlevlerde ve öğrenme açısından gerilik ve hatta kalıcı nörofizyolojik sorunlar sayılabilir^{28,29}.

Korunma

Aneminin, gebelikte değil prekonsepsiyonel tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Adölesan gebelik ve yüksek paritesi olan kadınlara uygun kontrasepsiyon önerileri yapılmalıdır. Gebelikler arası interval, kötü gebelik sonuçları ve anemi ile yakından ilişkilidir. Laktasyondaki kadınların kontrasepsiyonu bu açıdan çok önemlidir. Sigara içiliği, yüksek Hb konsantrasyonlarına sebep olur ve prekonsepsiyonel dönemde mutlaka bu konuda uygun danışmanlık verilmelidir. Beslenme önerilerini, aneminin tipine göre mutlaka yapmak gereklidir. Kan kaybı ve DEA neden olan paraziter enfeksiyonlar mevcut ise gebelikten önce tedavi edilmelidir. Sonuç olarak kadının gebeliği ve doğumu tolere edebilecek yeterlilikte demir depoları ile gebe kalması ve bunu sürmesi sağlanmalıdır. Bu amaçla reproduktif dönemdeki kadınlar ve adölesanları da içeren bir gruba haftalık demir (60 mg ferröz sülfat) ve folik asit (3 mg) desteği veren (WIFS) programlar başlatılmıştır. Bu programlar gelişmekte olan ülkelerin bazılarında başarı ile uygulanmaktadır. Bu programların en ciddi sonucu haftada bir uygulama ile yüksek hasta uyumudur. Bu desteğe en az 3 ay boyunca devam edilir ve 6 ayda bir tekrarlanır¹².

Gebelerde Günlük Demir ve Folik Asit Desteği

Dünyada, DEA'nin yaygın ve endemik olduğu bölgelerde, günde 60 mg elementer demir ve 400 µg folik asit desteği adölesan gebeler dahil tüm gebelerde gebelik boyunca ve postpartum 6 ay boyunca önerilmektedir³. Bu rejim ile bebeklerin doğum ağırlığının arttığı, maternal aneminin azaldığı gösterilmiştir ancak erken doğumu ve neonatal ölümleri önlediği gösterilememiştir. İlk trimesterde demir kullanımının çok pratik ve mümkün olmadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle ilk trimesterde demir kullanmanın hasta uyumu açısından sıkıntılı olduğu söylenebilir. Demir kullanımına bağlı yan etkiler sıklıkla doza bağlıdır. Epigastrik rahatsızlıklar, bulantı, kusma, ishal veya kabızlık gibi yan etkiler gelişebilir. Düşük doz kullanımında bu yan etkilerin görülme sıklığı azalırken, yüksek doz kullanımında olguların yaklaşık 1/3'ünde görülürler³⁰. Büyüme dönemi, gebelik, emzirme ve kanama gibi durumlarda, C vitamini varlığı, midedeki asit salgısı ve proteinden zengin gıdalar demir emilimin arttırırken mide asit salgısının azalması, antiasit kullanımı, yiyecek ve içeceklerdeki fosfat, hububatlardaki fitat, kalsiyum, çay ve kahve tüketimi demir emilimini azaltmaktadır. Sağlık bakanlığı tarafından demir destek programı kapsamında klinik anemi olmasa da günlük demir gereksinimi göz önüne alınarak tüm gebelere, ikinci trimesterden başlayarak 6 ay ve doğum

sonu 3 ay olmak üzere toplam 9 ay süre ile günlük 40-60 mg demir önerilmektedir. Bu gebelerin; gebelik döneminde en az 3, doğum sonu en az 1 kez izlenmesi, orta şiddetli anemide ayda bir izlem, ciddi anemide ilk izlemden 2 hafta sonra olmak üzere izlemlerin ayda bir yapılması önerilmektedir. Daha önce tanı almış herhangi bir kan hastalığının olması durumunda, Hb değerinin 14.6 g/dl'nin üzerinde olması durumunda, ilk izlemden beklenen laboratuvar değerlerine ulaşamadığında ve Hb değeri 7 g/dl nin altında ise gebenin bir üst basamak merkeze sevk edilmesi önerilmektedir³¹.

Otuzbir çalışmanın metaanalizinde, günlük demir desteğinin, termdeki anemi sıklığını % 73 oranında azalttığı gösterilmiştir³². Demirin günlük kullanımına bağlı yan etkilerinin azaltılması için bazı uygulama yolları geliştirilmiştir. Aralıklı demir uygulamasını konu alan bir metaanalizde haftada bir, iki kez ve günde bir demir kullanımı, günlük demir kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Bu gruplar arasında anemi açısından benzer sonuçlar bildirilmekle birlikte yan etki açısından aralıklı uygulamaların daha avantajlı olduğu gösterilmiştir³³. Yüksek Hb konsantrasyonu ihtimalinin, intermittan uygulamada dahi yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir (RR:0.48; GA:0.35-0.67). İntravenöz yolla demir uygulaması konu edinen çalışmalarda vardır³⁴. Al ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, intravenöz demir tedavisi ile demir depolarının hızlı bir şekilde restore edildiği ve oral demir kullanımına göre daha az yan etkinin gözlemlendiği belirtilmektedir³⁵. Bhandal ve Russell'in; postpartum aneminin tedavisinde intravenöz demir tedavisinin etkilerini göstermeyi amaçladıkları çalışmada, intravenöz yol ile daha hızlı yüksek Hb seviyesi ve demir deposuna ulaştıklarını belirtmektedirler. Ancak bu yolun, postpartum hastalarda güvenilirliği açısından yeterli büyüklükte bir çalışma olmadığını da belirtmektedirler³⁶.

Intrapartum ve Postpartum Yönetim

Hedef, bir kadının doğuma girerken Hb seviyesinin 10 g/dl'nin üzerinde olmasıdır. Hb seviyesi 7 g/dl'nin altında olan bir gebenin postpartum kanama, kardiyak yetmezlik veya sepsis nedeniyle kaybedilme ihtimali artmıştır. Böyle bir gebenin takibinde, gebe eylemde sol yan pozisyonda tutulmalı, peripartum profilaktik antibiyotik uygulanmalı, yeterli anajezisi sağlanmalı, aralıklı oksijen tedavisi almalı, uzamış 2. fazdan kaçınılmalı, 3. faz aktif yönetilmeli, yenidoğan demir depoları açısından kordon geç klempe edilmeli ve hasta mutlaka kanama ve diğer komplikasyonlar açısından yakından takip edilmelidir^{37,38}. Doğum sırasında bu basit ancak önemli uygulamaların yapılması, hem anne hemde infantın kısa ve

uzun dönem sonuçları açısından çok önemlidir. Doğumdan hemen sonra Hb düzeyi 8 g/dl'nin altında ise kan transfüzyonu düşünülebilir. Kan transfüzyonu için eşik değer genel popülasyon için Hb değerinin 6 g/dl'nin altında olması olarak kabul edilirken, bu sınır gebeler için 7 g/dl dir³⁹.

Postpartum anemi tanımı olarak, postpartum birinci haftanın sonunda Hb değerinin 11 g/dl'nin, 8. haftanın sonunda ise 12 g/dl'nin altında olması olarak kabul edilir⁴⁰. Gebelikte demir kullananlarda postpartum anemi görülme oranı % 14 iken, kullanmayanlarda % 24'tür⁴⁰. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın % 50-80 kadar yüksek olabileceği bildirilmektedir. Postpartum aneminin kadınların yaşam kalitesini bozan, bilişsel fonksiyonlarını etkileyen, depresyon ve duygulanım bozukluklarını arttıran bir halk sağlığı sorunu olduğuna vurgu yapılmaktadır.

Gebelerde Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliğine Bağlı Anemiler

Kobalamin adı ile de bilinen vitamin B12, suda eriyen ve büyüme için elzem bir vitamindir. Bu vitamin eritrosit üretiminde, nörolojik fonksiyonlar ve büyüme için gereklidir. Hayvansal kaynaklı ürünler; et, yumurta, süt, ve süt ürünlerinde bulunur. Vitamin B12'nin absorpsiyonu ileumdan olur ve midenin parietal hücrelerinden sekrete edilen intrinsik faktöre bağlanması emilim için gereklidir. Bu nedenle eksikliği, katı vejeteryan diyet uygulayan kişilerde, intrinsik faktörün olmadığı durumlarda (pernisyöz anemi) görülür. Depolardan ve hatta diyetten bağımsız olarak gebelik boyunca vitamin B12'nin serum seviyesi düşer⁴¹. Gebelikte vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi nadir olmakla birlikte riskli gruplarda görülebilir. Eksikliğinde anemiye bağlı semptomların yanı sıra spinal ve periferik sinir tutulumuna bağlı (mental ve hafıza yetisinde azalma, hallüsinasyon, ekstremitelerde titreme gibi) bulgularda görülebilir⁴². Nörolojik disfonksiyonun geri dönüşü açısından hızlı tanı ve tedavi önerilmektedir. Vitamin B12 eksikliğinden şüphe edildiğinde tam kan sayımında makrositik aneminin tespiti, serum B12 düzeyine bakılması, kan ve kemik iliği sonuçları normal ise gastrik inceleme ve biopsi yapılması önerilmektedir⁴³. Bu vitaminin eksikliği, fetus için nöral tüp defekti riskini 2.5-3 kat artırır. İnfertilite, tekrarlayan spontan abortus, preterm eylem riskini artırabilir⁴⁴. Gebelikte folat desteği yapmadan önce vitamin B12 eksikliğinin ekarte edilmesi gereklidir çünkü folat desteği B12 eksikliği bulgularını gizleyebilir⁴⁵.

İlk kez 1964 yılında Hibbart tarafından, folat eksikliğinin gebelikte anemi, plasenta dekolmanı ve gebelik kayıpları ile ilgisi ortaya konulmuştur⁴⁶. Bir yıl sonra ise aynı araştırmacı tarafından

folat eksikliğinde, embriyo da santral sinir sistemi malformasyonlarının arttığı gösterilmiştir⁴⁷. Yaklaşık 30 yıl kadar sonra ise geniş randomize çalışmalar ile perikonsepsiyonel folat kullanımı ile nöral tüp defektlerinin oluşumunun azaltılabileceği ve rekürrensini engellenebileceği ortaya konuldu^{48,49}. Günlük önerilen folat gereksinimi 100-200 µg iken, gebelikte hızlı hücre yapımı nedeni ile ve yetersiz alım nedeni ile ihtiyaç artmaktadır. Folat deposu yetersiz alım varlığında sadece 4 ay kadar idare eder ve daha sonra yetmezlik bulguları ortaya çıkmaya başlar. Vitamin B12 gibi makrositik ve hipersegmentasyonun olduğu bir anemiye neden olur. Folat gereksinimi; glutene bağlı enteropatilerde, tropikal sprue gibi enteritlerde ve hücre döngüsünün arttığı gebelik, inflamasyon gibi durumlarda ve antikonvülzan ilaç kullanımında artar⁵⁰. Serum folik asit seviyesinde azalma folat eksikliğinde görülürken, şiddetli vitamin B12 eksikliğinde folat serum düzeyi artmıştır. Eritrosit folat düzeyinin düşmesi, depoların azaldığının bir göstergesidir. Serum homosistein seviyesi hem folat hem de vitamin B12 eksikliğinde artarken, serum metil malonik asit seviyesindeki artma sadece vitamin B12 eksikliğinde görülür. Folat eksikliği tanısı konulduğunda diyet ile folat alımını düzenlemek, (birkaç günde hematolojik parametrelerde düzelleme görülebilir) ve glutene bağlı enteropatinin dışlanması gereklidir⁵¹.

Prekonsepsiyonel kadınlarda ve gebelerde 400 µg folat desteği önerilmektedir. Eksikliğin fazla görüldüğü bölgelerde, besinlerin folat ilavesi ile zenginleştirilmesi düşünülmelidir. Orak hücreli anemi gibi hemolitik anemilerin varlığında, haftada bir kez profilaktik 5 mg dozda folat önerilmektedir. Eksikliğin saptanması durumunda, 4 ay boyunca her gün 5 mg folat önerilmektedir. Hasta gebe ise tüm gebelik boyunca bu doz önerilir. Böyle hastalarda vitamin B12 eksikliğinin ekarte edilmesi önemlidir. Çünkü sadece folat desteği nöropsikiyatrik semptomları arttırabilir. Antikonvülzan ilaç kullananlara ve önceki gebeliğinde nöral tüp defektli çocuk öyküsü olanlara 5 mg doz önerilmektedir. Folat ve multivitamin desteğinin plasenta dekolmanı ve tekrarlayan düşüklerde koruyucu etkisinin olduğuna dair çalışmalarda mevcuttur^{52,53}.

Sonuç

Gebelikte anemi, Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gebelikteki fizyolojik anemi çok önemlidir ve olmaması kötü perinatal sonuçlar ile birliktelik gösterir. Gebelikte özellikle şiddetli aneminin varlığı, gebelik sonuçlarını hem anne hem de fetus açısından kötü

etkiler. Bu nedenle anemik olguların ideal olarak prekonsepsiyonel dönemde tanınması ve gebeliğin, uygun koşullar elde edilince önerilmesi sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989; 38:400.
2. Davas I, Marangoz D, Varolan A, Akyol A, Baksu B. Gebelikte değişik seviyelerdeki anemilerde demir alınınının maternal, doğum ve perinatal sonuçlara etkileri. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2008; 5:174-81.
3. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001;132 (WHO/ NHD/01.3)
4. Maternity care: what is needed for safer motherhood in the community? World Health Organization WHO. *Maternal Health and Safe Motherhood Programme. Safe Mother.* 1992; 8:6-8.
5. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008;(NLM: WH 155)
6. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:1218-22.
7. Tunç SY, Görük NY, Ceylan B, Tunç N. The relationship between gestation and iron deficiency anemia in women applied to gynecologic outpatient clinic. *J Clin Exp Invest.* 2012; 3:49-52.
8. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1 Suppl.):257-64.
9. Koller O. The clinical significance of haemodilution during pregnancy. *Obstet Gynaecol Surv.* 1982; 37(11):649–52.
10. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112:201.
11. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997; 89:1052–7.
12. Goonewardene M, Mishkat S, Hamat A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Obstet Gynecol.* 2012; 26:3-24.
13. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59(2 Suppl):492-500.
14. Yip R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. *J Nutr.* 1994; 124(8 Suppl):1479-1490.
15. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal deaths: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9516):1066–74.

16. Brabin BJ, Hakimi M, Palletier D. An analysis of anaemia and pregnancy – related maternal mortality. *J Nutr.* 2001; 131:604-15.
17. Acosta C, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Maternal sepsis: a Scottish population-based case–control study. *BJOG.* 2012; 119:474–83.
18. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 900:125-36.
19. Hemminki E, Starfield B. Routine administration of iron and vitamins during pregnancy: review of controlled clinical trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85:404-10.
20. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. *JAMA* 2000; 284:2611-7.
21. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 98:124-8.
22. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5 Suppl):1285-7.
23. Sekhavat L, Davar R, Hosseindezoki S. Relationship between maternal hemoglobin concentration and neonatal birth weight. *Hematology.* 2011; 16:373-6.
24. Sak EM, Özkul Ö, Evsen MS, Sibel S, Evliyaoglu O. Gebelik sonuçlarının perinatal sonuçlara etkisi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2009; 36:39-42.
25. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:208-14.
26. Singla PN, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anaemia. *Acta Paediatr.* 1996; 85:1327–30.
27. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long–lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006; 64:34-43.
28. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long – term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010; 13:54–70.
29. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
30. Gebelerde demir destek programı uygulaması yönergesi 2007/6. Sayı: B100AÇS0120000/010.06.01.122. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
31. Yacoob MY, Bhutta ZA. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. *BMJ Public Health* 2011; 11:21.
32. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron-supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7:CD009997.
33. Barut A, Harma M. Intravenous iron treatment for iron deficiency anemia in pregnancy. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2009; 10:109-15.

34. Al R, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:1335-40.
35. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006; 113:1248-52.
36. Prendiville WJ, Elbuorne D, Mc Donald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 3:CD 000007.
37. van Rheen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention of reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialized countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr.* 2004; 24:3-16.
38. Rohilla M, Raveenran A, Dhaliwal LK, Chopra S. Severe anaemia in pregnancy: a tertiary hospital experience from northern India. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30:694-6.
39. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes and consequences. *Ann Hematol.* 2011; 90:1247-53.
40. Metz J, McGrath K, Bennett M, Hyland K, Bottiglieri T. Biochemical indices of vitamin B12 nutrition in pregnant patients with subnormal serum vitamin B12 levels. *Am J Hematol.* 1995; 48:251-5.
41. Savage D, Gangaidz O, Lindenbaum J, Kiire C, Mukiibi JM, Moyo A, et al. Vitamin B12 deficiency in the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe. *Br J Haematol.* 1994; 86:844-50.
42. Baker SJ, Jacob E, Rajan KT, Swaminathan SP. Vitamin B12 deficiency in pregnancy and puerperium. *Br Med J.* 1962; 1:1658-61.
43. Andres E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2061-2.
44. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet.* 1998; 352:1721-2.
45. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964; 71:529-42.
46. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet.* 1965; 285(7398):1254.
47. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999; 341:1509-19.
48. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001; 226:243-70.
49. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res.* 2006; 4:236-41.
50. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev.* 2009; 67(Suppl 1):69-72.

51. Nilsen Roy M, Vollset Stein E, Rasmussen Svein A, Ueland PM, Dalveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:867–74.
52. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000; 95:519–24.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Dr. Ümran Küçüköz Güleç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Adana, Turkey
E-mail: ukucukgoz@yahoo.com