

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
Aile Hekimliği Koordinatörü: Doç. Dr. Orhan Ünal
Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Berrin Telatar Tutkun

**TRAVAYDAKİ GEBELERİN HEMOGRAM, DEMİR, TOTAL DEMİR
BAĞLAMA KAPASİTESİ, FERRİTİN, B12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT
DEĞERLERİ İLE KORDON KANI DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ebru Sipahi Özdemir

İstanbul- 2008

TEŞEKKÜRLER

İhtisas sürem boyunca bana büyük emekleri geçen değerli hocalarım, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörü ve 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi sayın Doç. Dr. Orhan Ünal'a, 2.Genel Cerrahi eski Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Mustafa Gülmen'e, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi sayın Doç. Dr. M.Cem Turan'a, 2. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi sayın Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a, 1.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi sayın Uzm. Dr. Yasemin Akın'a, 2. Dahiliye Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Mustafa Yaylacı'ya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi sayın Uz. Dr. Mecit Çalışkan'a, özellikle asistanlığım süresince pek çok konuda bana rehberlik eden eski koordinatörümüz sayın Prof. Dr. Ayça Vitrinel'e, tezimin bütün aşamalarında değerli yardımlarını esirgemeyen 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nden tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Berrin Telatar Tutkun'a, beraber çalıştığım tüm klinik şef yardımcıları, baş asistanları, uzmanları, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tüm asistanlığım süresince bana destek olan değerli arkadaşlarım sayın Dr. Mustafa Bahadır Bayraktar'a, sayın Dr. Erdoğan Bektaş'a, manevi desteğini daima yanımda hissettiğim sayın Dr. Gülay Can Yılmaz'a, doktor olmamda büyük emekleri geçen annem ve babama, canım kardeşime, bana mutluluk veren minik kızıma, en çok da hayatı paylaştığım eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebru Sipahi Özdemir

İstanbul - 2008

Tablo İndeksi

| | Sayfa |
|--|-------|
| Tablo 1: Demir eksikliğinin gelişim evreleri..... | 8 |
| Tablo 2: Günlük Besinsel Demir Gereksinimi..... | 9 |
| Tablo 3: Demir emilimini etkileyen faktörler | 10 |
| Tablo 4: Demir eksikliğinin aşamaları..... | 13 |
| Tablo 5: Demir eksikliği anemisinin nedenleri..... | 15 |
| Tablo 6: Mikrositik aneminin tanısı..... | 17 |
| Tablo 7: Demir eksikliği anemisinin tanısı için yönlendirici bulgular..... | 20 |
| Tablo 8: Gebelikte anemi nedenleri..... | 22 |
| Tablo 9: Gebelikte demir ihtiyacı..... | 23 |
| Tablo 10: Yenidoğanda kordon kanı normal değerleri..... | 27 |
| Tablo 11: Çocukluk yaşlarında anemi nedenleri..... | 27 |
| Tablo 12: Yenidoğanda demir durumunu etkileyen faktörler..... | 30 |
| Tablo 13: Megaloblastik anemi nedenleri..... | 37 |
| Tablo 14: B12 vitamini eksikliğine yol açan diğer durumlar..... | 41 |
| Tablo 15: Anne;Yaş, Ağırlık..... | 43 |
| Tablo 16: Parite..... | 43 |
| Tablo 17: Gravide..... | 44 |
| Tablo 18: Eğitim..... | 44 |
| Tablo 19: Demir alımı..... | 44 |
| Tablo 20: Anne kan değerleri..... | 45 |
| Tablo 21: Kordon kanı değerleri..... | 45 |
| Tablo 22: Anne bebek anemi ilişkisi..... | 46 |
| Tablo 23: Tüm gebelerde ve bebeklerde B12, Folik asit, Ferritin eksikliği oranları..... | 46 |
| Tablo 24: Annedeki anemi ile bebek doğum ağırlığı ilişkisi..... | 46 |

| İÇİNDEKİLER | SAYFA |
|--|--------------|
| GİRİŞ ve AMAÇ..... | 5 |
| GENEL BİLGİLER | 7 |
| ANEMİ | 7 |
| DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ | 7 |
| İnsidans | 7 |
| Etiyoloji | 7 |
| Patogenez | 7 |
| Demir Metabolizması | 9 |
| Demirin Emilimi | 9 |
| Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri | 14 |
| Demir Eksikliğinin Klinik Tablosu | 16 |
| Laboratuar Bulguları | 16 |
| Eritrosit İndeksleri | 17 |
| GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER | 21 |
| Fizyolojik Değişiklikler | 21 |
| Gebelikte Anemi | 21 |
| Aneminin Gebeliğe Etkisi | 23 |
| Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi | 24 |
| Gebelikte Anemiden Korunma | 24 |
| YENİDOĞANDA ANEMİ | 25 |
| İntrauterin Hematopoez | 25 |
| Çocukluk Çağı Anemisinin Nedenleri | 27 |
| DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TEDAVİSİ | 31 |
| Farklı Oral Demir Preparatlarının Elemental Demir | |
| Değerleri | 31 |
| Parenteral Demir Endikasyonları | 31 |
| Profilaktik ya da Preventif Demir Tedavisi | 32 |
| ERİTROSİTLERİN YAPIMI İÇİN GEREKLİ VİTAMİNLER | 32 |

| | |
|---|-----------|
| Olgunlaşma Faktörü - Vitamin B12 | 32 |
| Folik Asit (Pteroilglutamik Asit) | 33 |
| B12 vitamini ve folik asit eksikliği | 34 |
| Klinik Belirtiler | 34 |
| Laboratuvar Bulguları | 34 |
| Biyokimyasal Bulgular | 35 |
| Özel Laboratuvar Testleri | 35 |
| Pernisyöz Anemi | 36 |
| Anne ve Bebeğe B12 Eksikliği | 39 |
| Tedavi | 39 |
| Folik Asit Eksikliği | 39 |
| Tanı | 39 |
| Tedavi | 40 |
| MATERYAL ve METOD | 41 |
| BULGULAR | 43 |
| TARTIŞMA ve SONUÇ | 47 |
| ÖZET | 53 |
| SUMMARY | 55 |
| KAYNAKLAR | 57 |

GİRİŞ ve AMAÇ

Demir eksikliği dünyada yaygın olarak karşılaşılan nutrisyonel bir problemdir ve toplumların gelişmişlik düzeyi ile orantılı olarak görülme sıklığı değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde %36 ve gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (47,48).

Özellikle gebelikte çok daha sık görülen demir eksikliği anemisi, tedavisi basit bir hastalık olmasına karşın, kontrol altına alınmadığında anne ve bebek sağlığı açısından bir çok ciddi soruna yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütü gebelikte 1. ve 3. trimesterde hemoglobin konsantrasyonunun <11 gr/dl, 2. trimesterde <10,5 gr/dl ve altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (49). Gebelik süresi arttıkça, hematokrit değerinin belirgin olarak azalmakta olduğu tespit edilmiştir (50).

Gebelikte DEA çoğunlukla beslenme yetersizliği sonucu, demir eksikliğine bağlı olarak gelişebilir (51,52,53,54,55). Gebelikte demir eksikliği anemisi görülme sıklığının %50'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (56,57). Gelişmiş ülkelerde kabul edilir standart uygulamalarla, gebelik boyunca hemoglobin değeri en az bir kez ölçülmüş gebelerde anemi prevalansının %20'nin altında olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde ise kadınların yaklaşık olarak %40-50'si anemiktir, bu oran gebelerde %50-74'lere kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle kadın ve gebe sağlığı açısından önemle ele alınması gereken bir sorundur (51,58,59,60,61).

Anemi, doğurgan çağıdaki kadınlarda çok sayıda doğum, doğumlar arası sürenin kısa olması, gebelik süresince artan besin maddeleri gereksinimi, bilgisizlik, sınırlı besin alımı, vitamin ve mineral alımının yetersizliği ile emilim bozukluğu gibi nedenler sonucunda oluşmaktadır. (52,63).

Anemik kadınlarda gebelikte mortalite hızı artar, doğum veya gebelik kayıpları sırasındaki az miktardaki kan kayıpları istenmeyen sonuçlara hatta kalp yetmezliği gelişmesi ile anne ölümlerine yol açabilir. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, ve puerperal enfeksiyon riskini de artırabilir (55,64,65). Anemi fetusta fiziksel ve zihinsel geriliğe, bağışıklık sisteminin gelişiminde yetersizliğe neden olmaktadır. Ayrıca yüksek oranda prematür veya düşük doğum ağırlıklı bebek

doğumlarına yol açmaktadır (58,66,67,68,69). Ağaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da demir eksikliğinin özellikle dikkat, hafıza ve öğrenmeyi olumsuz etkilediği görülmüştür (70).

Biz bu çalışmada; anemik ve anemik olmayan annelerin ve yeni doğan bebeklerinin kordon kanı hematolojik değerlerini karşılaştırarak, annedeki demir depolarının yenidoğanı etkileyip etkilemediğini görmeyi amaçladık. Bu amaçla travaydaki gebelerin ve yeni doğan bebeklerinin kordon kanında hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, serum demiri, demir bağlama kapasitesi , serum ferritin, B12 vitamini ve Folik asit değerlerini araştırdık ve bu değerler arasındaki ilişkiyi inceledik.

GENEL BİLGİLER

ANEMİ

Anemi, eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin normal değerinin altına inmesidir. Ortalama eritrosit ve hemoglobin değerleri yaşa göre değişiklik gösterir.

Hemoglobin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 gr/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz (1).

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Hemoglobin yapımı için yeterli demir bulunmayışı sonucu ortaya çıkan anemi, süt çocukluğu ve çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalıktır. Daha ileri yaşlarda da görülebilen demir eksikliği anemisine dünyanın her yerinde, her sosyoekonomik grupta rastlanırsa da ekonomik koşulların bozulmasıyla artış gösterdiği dikkat çeker. Yapılan çalışmalar Türkiye'nin demir eksikliğinin en sık görüldüğü ülkelerden birisi olduğunu ortaya koymuştur. Bunda ekonomik sorunlar kadar bilgisizlik ve yanlış beslenme alışkanlıkları da rol oynamaktadır (1).

İnsidans

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik düzeylerde görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır (2,3,4).

Etiyoloji

Prematürelilik, düşük doğum tartısı ve önemli perinatal kanamalarda neonatal hemoglobin kitlesi ve demir depoları azalmıştır (1). Demir eksikliği; diyetle yeterli demir bulunmaması veya diyetle var olmasına rağmen çeşitli nedenlere bağlı olarak emilememesi, gebelik, emzirme ve süt çocukluğu dönemi gibi fizyolojik olarak ihtiyacın arttığı durumlarda ve gastrointestinal veya diğer sistemlerden kan kaybedilmesi durumunda meydana gelebilir (2).

Patogenez

Hemoglobinin normal biyosentezi demir, protoporfirin ve globine gerek gösterir. Demir yokluğunda hemoglobin sentezi defekti olacaktır. Bu da demir eksikliği anemisinin

oluşması kadar eksiklik geliştiğinde eritrositlerin tanısal özelliklerini taşıyan normalden daha küçük ‘mikrositik’ ve azalmış miktarda hemoglobin içermesinin de ‘hipokromik’ sebebinin oluşturacaktır. Tam gelişmiş bir demir eksikliğinde ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değeri 80 femtolitrenin (fl) altına düştüğünde hücre mikrositik ve her bir eritrosite düşen ortalama hemoglobin konsantrasyonunu gösteren MCHC değeri de 31g/dl’ nin altına indiğinde hücre hipokromiktir.

Demir dengesinin negatif olduğu durumlarda önce karaciğer, dalak ve kemik iliğinin depoları boşalır ve bazı kaynaklar bu durumu prelatent demir eksikliği olarak isimlendirir. Bunu plazma demir azalımı izler ve hemoglobinin normal rejenerasyonu için gerekli olan kemik iliğine demir sunumu yetersiz hale gelir, takiben de serbest eritrosit protoporfirini artar ve kan hemoglobin düzeyi azalır (5).

Tablo 1’de demir eksikliğinin evreleri görülmektedir (5).

Tablo 1: Demir eksikliğinin gelişim evreleri

| | Normal | Prelatent | Latent | Demir eksikliği | |
|------------------------|--------|-----------|--------|-----------------|-----|
| | Dönem | dönem | dönem | erken | geç |
| İlik demiri | N | ↓ | - | - | - |
| Serum ferritini (µg/l) | N | ↓ | <12 | <12 | <12 |
| Transferrin sat. | N | N | <16 | <16 | <16 |
| FEP | N | N | ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| Hb | N | N | N | 8-14 | <8 |
| MCV | N | N | N | N, ↓ | ↓ |
| Epitelyal değişim | N | - | - | - | + |

FEP:Eritrosit serbest protoporfirin, N:Normal

Demir Metabolizması

Demir birçok metabolik olayda hayati rol oynamaktadır. Normal erişkin bir insanda vücut demiri 4 g civarındadır. Bunun %60–70 kadarı, yani 2,5 gramı hemoglobinde, 1–1,5 gramı ferritin ve hemosiderin halinde depo demiri olarak başlıca kemik iliği, karaciğer ve dalak olmak üzere retiküloendotelyal sistem organlarında, 0,3–0,5 gramı myoglobin ve hücre solunumu ile ilgili enzimlerde doku demiri halinde ve 3–4 mg kadarı da plazma transport demiri şeklinde plazmada bulunur. Erişkin kadınlarda hemoglobin demiri ile depo demiri miktarı erkeklerden %15–30 kadar daha azdır (3,7). Demir metabolizması iki cins arasında farklılık göstermez, normal değerler arasındaki farklılık kadınlarda demir eksikliğinin yaygın olarak görülmesinden kaynaklanır (1). Miadında doğan bebeklerin organizmasında yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktar daha düşüktür (erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35–40 mg/kg) (4 ,8).

Tablo 2: Günlük Besinsel Demir Gereksinimi (6)

| | |
|---------------------------|--------|
| Erkek | 1 mg |
| Adolesan | 2-3 mg |
| Reprodüktif yaştaki kadın | 2-3 mg |
| Gebeler | 3-4 mg |

Demirin emilimi

Gastrointestinal yolun tamamı demir absorbe etme yeteneğine sahiptir. Ancak demir absorpsiyonu başlıca duodenum ve üst jejunum bölgesinde hem ya da ferro şeklinde olmaktadır; buranın asidik ortamı ferro (iki değerli) halindeki demirin emilimine yardımcıdır (5). Besinlerle alınan demirin çoğu (%90) ferri (Fe^{+++}) şeklindedir. Fe^{+++} , pH > 2 olan ortamlarda çözünemez ve biyoyararlanımı sözkonusu olmaz. Mideden demir emilimi çok az düzeydedir. Ancak mide sekresyonları demiri

çözündürür ve Fe^{++} şekline indirgenmesini sağlayan askorbik asit ve diğer maddelerle çözülebilen kompleksler haline gelmesini sağlar (5,9,11,12). Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler Fe^{+++} ile çözünür şelatlar oluşturup absorbsiyona yardımcı olurken; fitat, tannat, oksalatlar ve antiasitler demir ile reaksiyona girerek ince barsakta suda çözünmeyen (dönüşümsüz) şelatlar oluştururlar ve böylece absorbsiyonu olumsuz etkilerler (5,9,12).

TABLO 3: Demir emilimini etkileyen faktörler (13)

| | <i>Emilimi artıranlar</i> | <i>Emilimi azaltanlar</i> |
|-------------------------------|---|--|
| <i>Demir içeriği</i> | | |
| Demir formu | Hem demiri Uygun demir tuzu Demir eksikliği | Enterik kaplı kapsüller |
| <i>İntralüminal faktörler</i> | | |
| İntestinal sekresyon | Hidroklorik asit Safra, intrinsik faktör | Aklorhidri |
| Mide içeriği | Askorbik asit ve diğer asitler, sistein | Oksalat, fitat, fosfor, karbonat, |
| İntestinal motilite | Atropin | Katartikler |
| Şelatörler | | EDTA Desferroksamin |
| <i>Mukozal faktörler</i> | | |
| Hastalık durumu | İntermittan çıkış darlığı | Gastrektomi Lipom Kronik diyare(sprue) |
| Hücre sel | Azalmış mukozal demir | Artmış mukozal demir |
| <i>Sistemik faktörler</i> | | |
| Eritropoez | Akut kan kaybı Hemolitik anemi Hipoksi Gebelik | Aplastik anemi Transfüzyon Kronik enfeksiyon Kilo kaybı |
| Demir ihtiyacı | Büyüme Demir eksikliği | Talassemi Hemokromatozis |

Karaciğer, istiridyeye, baklagiller demirden zengin besinlerdir. Kırmızı-beyaz et, balık demirden nispeten zengin gıda maddeleridir. Tahıl ürünleri, yeşil sebze ve meyveler demirden fakirdir. Halk arasında çok yaygın olarak bilinenin aksine ıspanak, üzüm, pekmez, demirden zengin besinler değildir (2).

İnce bağırsak mukozasından organizmanın ihtiyacına göre, aktif ve pasif olarak demir Emilimi gerçekleşir. Mukoza hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile hücre içerisine giren demir, vücudun demir ihtiyacına göre transferrine bağlanarak portal dolaşıma katılır, ya da ince bağırsak hücrelerinde ferritin olarak kalır ve bu hücrelerin ömrünün tamamlanması ile , onlarla birlikte dökülür. Bu şekilde feçes ile, ayrıca idrar, ter,saç ve tırnaklar yoluyla organizmadan kayıp edilen günlük demir miktarı 1 mg dolayındadır (2,12). Menstrüel aylık kayıp ayrıca bir 20 mg ek gerektirir, gebelik içinde 500-1000 mg bir artmış gereksinim olur ve sonuçta bu faktörler üretken çağdaki kadınlarda demir eksikliği gelişimini kolaylaştırır (5).

Vücut demir depoları boşaldığında veya eritropoez arttığında demir Emilimi artar. Ters durumlarda demir Emilimi azalır. Demir eksikliğinde plazma transferrin miktarı artar ve bunun demirle % saturasyonu azalır. Böylece hücre içi demir taşıyıcısından transferrine daha fazla demir geçer ve daha az demir apoferritine bağlanmış olur. Mukozadaki ferritin depoları azalır ve böylece mukoza hücreleri barsak lümenine döküldüklerinde daha az miktarda demir kaybedilmiş olur. Bunun tersine demir yüklendiği zaman dolaşımdaki transferrin miktarı artar, böylece daha fazla demir apoferritine yönelir. Ferritin depoları artar ve mukoza hücreleri barsak lümenine döküldüklerinde daha fazla demir kaybedilmiş olur (12).



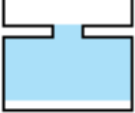

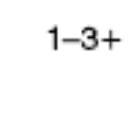
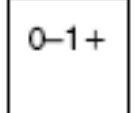
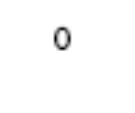
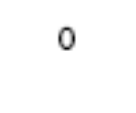
Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını genelde serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) Transferrinin indirekt ölçümüdür; demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Plazmada normalde bulunan total demir miktarı 3 mg 'dır. Depo demir bölgelerinden plazma ile iliğe taşınan günlük demir miktarı da 20-30 mg'dır. Demirin normal değerleri laboratuarlara göre farklılık gösterse de sınırları 70-200µg/dl ve 'TDBK' nin da kadın ve erkek için normal değerleri sırası ile 240-435 µg/dl'dir. Serum demiri x 100/TDBK transferrin saturasyonunu gösterir ve %20-45 sınırları normal değerleri oluşturur. Transferrin saturasyonunun < %5 olması ise hemen daima demir eksikliği anemisine işaret etmektedir (5).

Diyetten alınan ve demir depolarından salınan demir, plazmada, demir transport proteini olan transferrin ile taşınarak dolaşır. Demiri taşıyan transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir). Demirle bağlı transferrinin yarılanma zamanı tipik olarak 60-90 dakikadır ve oldukça hızlıdır. Transferrin ile taşınan demirin büyük çoğunluğunun eritroid iliğe dağıtılmasından dolayı, transferrine bağlı demirin klirens zamanı plazma demir düzeyi ve eritroid iliğin aktivitesi ile ilişkilidir. Eritropoesis belirgin bir şekilde stimüle edildiğinde, demir ihtiyacı duyan eritroid hücre havuzu büyür ve dolaşımda demirin klirens zamanı düşer. Demir eksikliğinde demirin yarı ömrü 10-15 dakika kadar kısa bir süredir. Bu değer kardiyak dağıtımın kemik iliğine ulaşan fonksiyonu açısından demir dağıtımının sınırlarını gösterir. Eritroid iliğin baskılanması ile, plazma demir düzeyi tipik olarak düşer ve yarı ömür süresi birkaç saate kadar uzar (14).

Demir taşıyan transferrin ile reseptör eşleştiği zaman demir-transferrin-reseptör kompleksi oluşturan çukur ile içe alınır ve demirin düşük pH'da ayrıştığı asidik endozoma taşınırlar. Sonrasında demir hem sentezi için uygun hale getirilir. Bu arada hücre yüzeyinde transferrin dolaşıma salınarak ve transferrin reseptörü hücre membranına tekrar takılarak transferrin- reseptör kompleksi geri dönüştürülür. Bu noktada bir miktar transferrin reseptörü dolaşıma katılabilir. Eritroid hücre içinde, hemoglobinin sentezi için fazla olan demir apoferritine bağlanarak ferritini oluşturur (14).

Demir emiliminin büyük kısmı proksimal ince barsakta gelişir ve dikkatlice düzenlenmiş bir işlemdir. Emilim için demir lüminal hücreleri tarafından alınmalıdır. Bu işlem demiri demiri çözülmüş halde tutan asidik mide içeriği ile kolaylaştırılır. Emici hücrelerin fırçası kenarında, ferrik demir, ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 tarafından (DMT-1 olarak da bilinir) yapılır. DMT-1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Demir barsak hücresinin içine girdikten sonra, demir ferritin olarak depo edilebilir yada transferrinin bazolateral yüzeyinde salıverilmek üzere hücre boyunca taşınır (14).

Tablo 4: Demir eksikliğinin aşamaları (15)

| | Normal | Iron-store depletion | Iron-deficient erythropoiesis | Iron-deficiency anemia |
|----------------------------|---|---|--|---|
| Iron stores |  |  |  |  |
| Erythron iron |  |  |  |  |
| Marrow iron stores | 1–3+ | 0–1+ | 0 | 0 |
| Serum ferritin (µg/L) | 50–200 | <20 | <15 | <15 |
| TIBC (µg/dL) | 300–360 | >360 | >380 | >400 |
| SI (µg/dL) | 50–150 | NL | <50 | <30 |
| Saturation (%) | 30–50 | NL | <30 | <10 |
| Marrow sideroblasts (%) | 40–60 | NL | <10 | <10 |
| RBC protoporphyrin (µg/dL) | 30–50 | NL | >100 | >200 |
| RBC morphology | NL | NL | NL | Microcytic/hypochromic |

Demir eksikliği anemisi, aneminin ve demir eksikliğinin belirgin kanıtlarının bulunduğu durumdur. Bununla beraber, demir eksikliğinin oluşum basamaklarını belirlemek faydalıdır (Tablo 4). Bunlar üç aşamaya ayrılabilir. İlk basamak vücudun demir ihtiyacının (ya da kaybının) diyetten emilim kabiliyetini aştığı negatif demir balansıdır. Bu aşama kan kaybı, gebelik (fetusun kırmızı hücre üretimi için demir ihtiyacının annenin sağlama kapasitesini geçtiği durumlar), adolesanlardaki hızlı

büyüme atakları, ya da yetersiz diyet demir alımı gibi birkaç fizyolojik mekanizmanın sonucu gerçekleşir. En sık olarak fetusun ya da hızla büyüyen çocuğun ihtiyaçları, bireyin hemoglobin sentezi için gerekli demiri diyetten emebilme yeteneğini aşar. Günlük 10-20 ml eritrositi aşan kan kaybı, barsağın normal diyetten emebileceği demir miktarından fazladır. Bu koşullar altında, demir açığı depolama bölgelerinden demirin mobilizasyonu ile kapatılmalıdır. Bu dönemde demir depo değerleri – ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi – düşecektir. Demir depoları varolduğu ve mobilize olduğu sürece, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve kırmızı hücre protoporfirin düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada kırmızı hücre morfoloji ve ölçütleri normaldir.

Demir depoları tükendiğinde, serum demiri düşmeye başlar. Yavaş yavaş, TDBK kırmızı hücre protoporfirin düzeyi gibi artmaya başlar. Tanımlamada, serum ferritin düzeyi $< 15 \mu\text{g/l}$ olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Serum demiri normal sınırlarda kaldığı sürece, hemoglobin sentezi azalan demir depolarına rağmen etkilenmez. Transferrin saturasyonu %15- 20' ye düştüğünde, hemoglobin sentezi bozulur. Bu demir eksikliği de eritropoez aşamasıdır. Periferik yaymanın dikkatli evaluasyonu mikrositik hücrelerin ilk görünümünü ortaya çıkarır ve eğer laboratuvar teknolojisi uygun ise, dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Yavaş yavaş, demir eksikliğini gösterecek şekilde, hemoglobin ve hematokrit düşmeye başlar. Bu noktada transferrin saturasyonu % 10-15' tir.

Hafif anemi varlığında (hemoglobin 10-13 g/dl) kemik iliği hipoproliferatiftir. Bazı ciddi anemilerde (hemoglobin 7-8 g/dl) hipokromi ve mikrositoz daha belirgin olur, periferik yaymada puro ya da kalem şekilli formlar ve target hücreler şeklinde farklı şekilli eritrositler (poikilositoz) görülür ve eritroid ilik artarak inefektif olur. Sonuç olarak aşırı uzamış demir eksikliği anemisi ile ilikte hipoproliferasyondan çok eritroid hiperplazi gelişir. (14)

Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Demir ihtiyacını artıran, demir kaybını artıran, demir alımı, emilim ya da kullanımı azaltan nedenler demir eksikliğine neden olabilir (Tablo 5).

Tablo 5: Demir eksikliği anemisinin nedenleri (5)

1. Artmış gereksinim
 - Gebelik
 - Süt verme
 - Gelişme yaşları
2. Artmış demir kaybı
 - Reprodüktif sistem*
 - Menoraji-metroraji
 - Intrauterin kontraseptif aletler
 - Gastrointestinal sistem*
 - Kanama
 - Özefajitis, özefagus varisleri
 - Hiatal herni
 - Peptik ülser
 - İnflamatuvar barsak hastalığı
 - Hemoroidler
 - Mide, kolon karsinomları
 - Hereditör anjiyodisplazi
 - Hemorajik telenjektazi
 - Divertikülozis
 - Parazitozlar
 - Üriner sistem*
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Hemoglobüri
 - Paroksizmal gece hemoglobüri
 - Kronik kan verenler(donörler)*
 - Hemostaz bozuklukları*
 - Solumun sistemi*
 - İdiyopatik pulmoner fibrozis
3. Yetersiz demir alımı
 - Besinsel*
 - Vejetaryen
 - Yaşlılar
 - Emilim bozuklukları*
 - Aklorhidri
 - Mide cerrahisi
 - Çölyak hastalığı
 - Pika

Demir eksikliğinin klinik tablosu

Bazı klinik durumlar demir eksikliği için artmış olasılık taşırlar. Gebelik, adelosans, hızlı büyüme periyodları ve herhangi bir şekildeki intermittant kan kaybı hikayesi klinisyeni muhtemel demir eksikliği açısından uyarmalıdır. Yetişkin erkekte demir eksikliği varlığı aksi ispatlanana kadar gastrointestinal kan kaybı anlamına gelir. Demir eksikliğine bağlı bulgular, aneminin sıradan belirtileri olan halsizlik, solukluk ve azalmış egzersiz kapasitesine ek olarak aneminin ciddiye ve süresine bağlı olarak değişir. Cheilosis (dudak köşelerinde çatlaklar) ve koilonychia (kaşık tırnak) ilerlemiş doku demir eksikliğinin belirtileridir. Demir eksikliğinin tanısı tipik olarak laboratuvar sonuçlarına dayanır (14). Pika normal besinler dışında toprak (geofaji), kil (pagofaji) ve benzeri mutad olmayan maddeleri yeme alışkanlığıdır. Hepatosplenomegali, hipogonadizm, cücelik ve demir eksikliği birlikte bulunur. Çoğunda çinko eksikliği de saptanmıştır (5).

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları

Demir eksikliği anemisindeki en erken morfolojik değişiklik anizositozdur. Anizositoz tipik olarak hafif ovalositoz ile birlikte dir. Erken dönemde (hemoglobin konsantrasyonu > 11gr/dl ve mean corpuscular volume (MCV< 80 fl) normokrom normositer anemi vardır. Orta ya da ağır anemide ise mikrositik, hipokromik eritrositler yani sıra hedef hücreler (target cell) görülebilir. Hipokromi ve mikrositoz şiddeti aneminin ağırlığı ile ilişkilidir. Şiddetli demir eksikliği anemisinde uzun hipokromik elipsoid şekilde eritrositler dikkat çekicidir ve bunlara “kalem hücresi” denir (9,10,16).

Anizokromazi bazı eritrositlerin soluk boyanması durumudur. Bu durumda tedavi altında demir eksikliği, kan verilmesi ya da sideroblastik anemi akla gelmelidir. Poikilositoz; anormal eritropoez ve dolaşan eritrositlerdeki hasarı yansıtmaktadır (9).

Tablo 6: Mikrositik aneminin tanısı (15)

| Tests | Iron Deficiency | Thalassemia | Sideroblastic Anemia |
|------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------|
| Smear | Micro/hypo | Micro/hypo with targeting | Variable |
| SI | <30 | Normal to high | Normal to high |
| TIBC | >360 | Normal | Normal |
| Percent saturation | <10 | 30–80 | 30–80 |
| Ferritin ($\mu\text{g/L}$) | <15 | 50–300 | 50–300 |
| Hemoglobin pattern | Normal | Abnormal | Normal |

Eritrosit indeksleri

MCV: Ortalama eritrosit hacmi (volümü). Demir eksikliği anemisinde yaşa göre ortalama değerin altındadır. Mikrositozu gösterir.

MCH: Eritrosit içi ortalama hemoglobin miktarını gösterir ve demir eksikliği anemisinde 27 pg'ın altındadır (normal: 27–32 pg).

MCHC: Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonudur. Demir eksikliği anemisinde %30'un altında bulunur (normal: 32-36 g/dl).

RDW: Eritrosit hacmi dağılımının ölçülmesi. Otomatik cihazlarda "Red cell Distribution Width" olarak tanımlanan bu veri eritrosit hacminde değişimin koeffisiantı olarak % halinde verilmektedir. Anizositozun kantitatif göstergesidir. Normal değeri % 13,4±1,2'dir. %15'den büyük olması durumunda %1-100 duyarlı, özgülüğü %50 düzeyindedir. Özgülük OEH düşük olduğunda daha da artmaktadır. Demir eksikliği anemisinde, megaloblastik anemilerde ve kronik hastalık anemilerinde artmıştır. Talassemi minörde normal olması ile demir eksikliğinin ayırıcı tanısında değer taşımaktadır (3,5,9,16).

Lökopeniye %20 hastada rastlanır. Nadiren hipersegmente (bu durumda mutlaka megaloblastik anemi eşlik edip etmediği araştırılmalı) parçalı nötrofile rastlanabilir. İnvitro ortamda T hücre çoğalması ve nötrofil işlev bozukluğu olabilir (9).

Trombositler %50-75 yüksek bulunur. Çocuklarda trombositopeni trombositozaya yakın sıklıkta olabilir. Erişkinlerde trombositopeni nadiren eşlik eden başka bir problemin parçası ya da demir tedavisine yanıtın erken dönem belirtisi olabilir.

Retikülosit sayısı normal ya da düşüktür (16). Retikülosit hemoglobin içeriği (CHr=reticulocyte hemoglobin content) fonksiyonel demir eksikliğinin en erken göstergesidir. Çünkü retikülositler 1-2 gün içerisinde kana ve dolaşıma salınan erken eritrositlerdir. “Retikülosit hemoglobin içeriği” de kemik iliğinde üretilen en yeni kırmızı hücrelerin demir içeriğinin ölçümünü sağlar. CHr, periferik kan testleri içinde kemik iliği demir depolarının eksikliğini gösteren spesifikite ve sensitivitesi en yüksek olan testtir(17).

Kemik iliğinde, ilik hücreliliği ve depo demiri değerlendirilir. Hücresellik normaldir, normoblast sayısında artış dikkati çeker. Bu durumun anemi ağırlığı ile korelasyonu yoktur. Özellikle orta derecede ya da olgunlaşmaya yakın aşamada eritroblastlarda sitoplazma vakuölü dar, düzensiz ve saçaklıdır, mikronormoblastlardan söz edilebilir (3,9).

Kemik iliği biyopsi preparatının Prusya mavisi ile boyanmasında Ferritin fiksasyon sırasında eriyip kaybolduğundan histolojik incelemelerde boyanan demirin çoğu hemosiderindir. Hemosiderin ışık mikroskopunda boyanmış preparatlarda altın sarısı granül olarak dikkati çeker. Prusya mavisi ile boyandıktan sonra histiositler içinde düzensiz mavi hücreler halinde seçilir. Demir eksikliğinde karakteristik olarak azalmış ya da yoktur. Bazı hastalıklarda (kronik miyeloid lösemi ve miyelofibrozu) demir depolanmamaktadır (9,16).

Olgun eritrositler ve olgunlaşmaya yakın normoblastların sitoplazması para amino salisilik asit (PAS) ile boyanmamaktadır. Ancak demir eksikliğinde eritroblast içi yaygın olarak boyanabilir (9).

Serum demir konsantrasyonu demir eksikliği anemisinde genellikle düşüktür. Bununla birlikte normal de bulunabilir. Demirin normal değerleri laboratuarlara göre farklılık gösterse de sınırları erkeklerde 75-175µg/dl (13-31µmol /l); kadınlarda yaklaşık 10 µg/dl (2µmol/l) daha düşüktür (18,19). Serum demiri için örnek sabah, 8

saatlik açlık sonrası, oral demir preparatı alanlarda ilaç kesildikten 24 saat sonra, parenteral demir alanlarda kesildikten 2-3 hafta sonra alınmalıdır (9,16,19).

Demir bağlama kapasitesi kandaki transferrin miktarının ölçümüdür. Serumda 100 µg/dl demir bulunmaktadır. Bunu bağlamak üzere hazır 250-450 µg/dl transferrin bulunmaktadır. Böylelikle transferrinin 1/3 kısmı demir ile bağlı olabilmektedir. Demir ile bağlı olmayan kısmı ile serum demiri toplamı, total serum demir bağlama kapasitesini (serum total transferrin düzeyi) oluşturmaktadır. Serum transferrin düzeyi (TDBK) gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve demir eksikliğinde artmaktadır (400µg/dl'nin üstü). Kronik enflamatuar durumlarda (enfeksiyon, malignite gibi...) ise azalmaktadır (200µg/dl'nin altı) (9,16,19).

Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile elde edilir (serum demiri/TDBK x 100). Transferrin saturasyonunun %16'nın altında olması eritropoez için yeterli demir olmadığını göstermektedir (3,9,10,19-21). %10'un altında olması ise demir eksikliğinin kesin göstergesidir (3,9,10,19).

Ferritin düzeyleri toplam vücut demir depolarını yansıtır (5,24,26). Ferritin karaciğerden toplam vücut demiriyle orantılı olarak sentezlenir. Düzeyinin 12 µg/l'den az olması demir eksikliği tanısını akla getirmelidir. Maalesef Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuar hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi yükselmektedir (16,22,23). Ancak demir eksikliği durumunda ferritin düzeyleri strese cevaben 50-100µg/l'den yukarı çıkmaz, bu nedenle ferritin düzeylerinin 100µg/l üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar. Serum ferritin konsantrasyonunda azalmaya yol açan başlıca üç durum vardır. Bunlar demir eksikliği, hipotiroidi ve askorbik asit eksikliğidir. Bu nedenle ferritin düzeyinde azalma kesinlikle anlamlıdır (9,10). Serum ferritin düzeyinin 10µg/l'nin altında olması demir eksikliği anemisi için karakteristiktir (16).

Serbest eritrosit protoporfirini (FEP) demir eksikliği, kurşun zehirlenmesi ve sideroblastik anemi gibi hem sentezinin aksadığı durumlarda artar. Tarama testi olarak kullanılabilir (10,16).

Tablo 7: Demir eksikliği anemisinin tanısı için yönlendirici bulgular(5)

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>Hb</i> | Erkek< 13,5g/dl; Kadın< 11,5-12g/dl |
| <i>MCV</i> | < 80fL |
| <i>MCH</i> | <27pgr |
| <i>MCHC</i> | <30-31gr/dl |
| <i>Yayma preperat</i> | Mikrositik, hipokrom hücreler |
| <i>RDW</i> | Artar |
| <i>Serum ferritini</i> | < 10µg/l |
| <i>Serum demiri</i> | Erkek < 14µmol/l; kadın < 11µmol/l |
| <i>TDBK</i> | Artar |
| <i>FEP</i> | Artar |
| <i>Transferin reseptörü</i> | Artar |
| <i>Transferrin satürasyonu</i> | < %5 olması demir eksikliği lehinedir. |

(Serum demiri Erkek < 76 µg/dl, Kadın< 26 µg/dl)

GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Fizyolojik değişiklikler

- ❖ Normal gebelik boyunca plazma volümü progresif olarak artar (24).
- ❖ Bu %50 artışın büyük kısmı 34. haftaya kadar olur ve bu artış bebeğin doğum ağırlığıyla korelasyon gösterir (24).
- ❖ Plazma volümündeki artış kırmızı küre artışından daha fazla olduğundan, hemoglobin, hematokrit ve kırmızı kan hücre sayımında bir düşüş ortaya çıkar (24).
- ❖ Bu hemodilüsyona rağmen MCV ve MCHC değerlerinde genellikle değişme olmaz (24).
- ❖ Normal gebelik boyunca trombosit sayımı progresif olarak düşme eğilimindedir ancak normal sınırlar içerisinde kalır. Bir kısım gebede patoloji olmaksızın (%5-10) kat kadar, trombosit sayısı 100000-150000/ml ye kadar iner. Pratikte trombosit sayısı 100000/ml'nin altına düşmedikçe gebe kadın trombositopenik olarak kabul edilmez (24).
- ❖ Gebelik demir ihtiyacında 2-3 kat kadar artışa neden olur. Bu durum sadece hemoglobin sentezi için değil ayrıca fetüsün bazı enzimleri için de gereklidir. Folat ihtiyacında 10-20 kat kadar artış söz konusudur (24).
- ❖ Gebelikte koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler fizyolojik bir hiperkoagülabilite durumu oluşturur (24).

Gebelikte Anemi

Gebe olmayan kadında hemoglobin konsantrasyonunun normal alt sınırı 11,5-12 g/dl'dir. Gebede ise 10,5 g/dl'nin altındaki değerler anormal kabul edilmektedir, ancak çoğul gebelik gibi plazma volümünün daha fazla arttığı belli durumlarda hemoglobinin fizyolojik dilüsyonu daha düşük hemoglobin konsantrasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilir (24). Dünya sağlık örgütü'ne (WHO) göre gebelikte anemi; gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobinin seviyesinin 11g/dl'nin altında olmasıdır (7).

Gebelikte hemoglobin değeri değişkendir ve 2. trimesterde en düşük seviyelerine ulaşır. Bu yüzden CDC (Centers for Disease Control) 1980 yılında gebelerde

anemiye 1. ve 3. trimesterde 11,0g/dl'nin altı ve 2. trimesterde 10,5g/dl'nin altı olarak tanımlamıştır (25-26).

Tablo 8: Gebelikte anemi nedenleri (7,25,26)

Edinilmiş anemiler:

- Demir eksikliği anemisi**
- Kan kaybına bağlı anemi**
- Enflamasyon ve maligniteye bağlı anemi**
- Megaloblastik anemi**
- Edinsel hemolitik anemi**
- Aplastik veya hipoplastik anemi**

Kalıtsal anemiler:

- Talassemler**
- Orak hücreli anemi**
- Diğer hemoglobinopatiler**
- Kalıtsal hemolitik anemiler**

Gebelik ve lohusalıktaki en sık anemi nedenleri demir eksikliği ve akut kan kaybıdır. Demir eksikliği anemisinin en sık sebebi ise nütrisyonel eksikliklerdir (25). Gebeliğin başında anemik olmayan; gebeliğinde ve doğumdan sonra ilave demir verilmeyen olguların demir depolarının doğumdan iki yıl sonra normale döndüğü saptanmıştır. Diyet ile demir alamayan olgularda bu sürenin daha uzun olacağı

düşünülürse gebelikte ve emzirme döneminde demir desteği gerekliliği ortaya çıkar (21).

Tablo 9: Gebelikte demir ihtiyacı (13)

| | |
|---|--------------|
| Gebelikte total ihtiyaç | |
| Fetüs | 300mg |
| Plasenta ve umbilikal kord | 90mg |
| Kırmızı kan hücrelerinin genişlemesi | 470mg |
| Zorunlu bazal kayıplar | 230mg |
| Doğum sırasında maternal kan kaybı | 150mg |
| Total ihtiyaç | 1240mg |
| Gebelikteki kazanç | |
| Maternal kırmızı kan hücresinin kontraksiyonu | -270mg |
| Diyetle alınan | -490mg |
| Subtotal | -760mg |
| Net ihtiyaç | 480mg |

Aneminin gebeliğe etkisi

Anemi etiyolojisi gebelik sonuçlarına olan etkisi değerlendirileceği zaman önemlidir. Örneğin, orak hücre anemisi olan bir kadında maternal ve perinatal sonuçlar belirgin olarak değişir. Günümüzde daha çok oraklaşmanın neden olduğu vasküler komplikasyonlar olumsuz sonuçlarla ilişkili gibi gözükürken, aneminin tek başına bu sonuçlara yol açtığı gösterilememiştir. Bennet ve arkadaşları [1998], 1991-1992 Ulusal Hastane Kayıtlarına göre aneminin, gebelikle ilişkili hospitalizasyonların nadir bir nedeni olduğunu tespit etmiştir (14).

Klebanoff ve ark. [1991] yaklaşık 27000 kadınla çalışmışlar ve ikinci trimesterde görülen aneminin erken doğum riskini hafif derecede arttırdığını bildirmişlerdir.

Lieberman ve ark. [1987], siyahi kadınlarda düşük hematokrit düzeyi ile erken doğum arasında pozitif bir ilişki saptamış ve aneminin beslenme yetersizliklerinin bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Anemi fetal büyüme geriliği ile ilişkili olabilir. Barker ve ark. [1990] göre bu erişkinlik döneminde kardiyovasküler hastalığa neden olabilir. Kadyrov ve ark. [1998] maternal aneminin erken gebelikte anjiogenezisi değiştirerek plasantanın vaskülarizasyonunu etkilediğine dair kanıtlar sunmuşlardır (26).

İronik olarak başka hastalığı olmayan kadınlarda yüksek hemoglobin konsantrasyonları olumsuz gebelik sonuçlarıyla daha çok ilgilidir. Bu vakalarda, gebelikte görülen normal kan hacmi artışı, azalmış görünmektedir. Murphy ve ark. [1986], 54000'den fazla tekil gebeliğin incelendiği Cardiff Doğum Araştırmasının bulgularını değerlendirmişler ve perinatal mortalitedeki artışı hemoglobin düzeyindeki yükseklikle açıklamışlar (27).

Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi

Gebelikte anemisi olan kadında genellikle demir eksikliği anemisi düşünülür (24). Hastalık Kontrol merkezi [1989] doğurganlık çağındaki yaklaşık 8 milyon Amerikalı kadında demir eksikliği olduğunu tahmin etmektedir. Kötü beslenme sıklıkla demir eksikliği anemisi ile ilişkilidir (27).

İkinci trimesterde kan hacminin hızlı bir şekilde artması sonucu hemoglobin düzeyindeki belirgin azalmayla birlikte demir eksikliği ortaya çıkar. Üçüncü trimesterde kan hacminin artış hızı çok büyük olmamakla beraber, annenin hemoglobin konsantrasyonlarındaki kütleli genişleme devam ettiği ve demir artık fetüse taşındığı için demir ihtiyacı artmaya devam eder (27).

Demir eksikliği olan anneden bebeğe geçen demir miktarı normal anneden geçenden farklı olmadığından, şiddetli anemisi olan anneden doğan bebekte demir eksikliği görülmez. Onlar kordonun nasıl ve ne zaman kesildiğine bağlı olarak etkilenirler (27).

Gebelikte Anemiden Korunma (24)

❖ Rutin oral demir verilmesinin amacı gebelikte artmış olan ihtiyacın sade absorpsiyonla karşılanması ve reproduktif çağıdaki kadınların önemli kısmının depolarının yetersiz olmasıdır (27).

- ❖ Çoğu kimse gebelikte demir eksikliğine en iyi yaklaşımın önlemek olduğunu düşünür. Çoğu standart oral preparatlar folatla kombine haldedir ve gebelikte demir eksikliğinin hem önlenmesinde hem de tedavisinde uygundur (27).
- ❖ Oral preparatları tolere edemeyen kadınlar için parenteral tedavi bir seçenektir ama bu demir eksikliğini daha hızlı düzeltmez (27).
- ❖ Gebeliğin geç döneminde tanı konmuş demir eksikliği oral ya da parenteral demir ile haftalık hemoglobin artışı 0,8gr/dl' den az ise kan transfüzyonuna ihtiyaç gösterebilir (27).
- ❖ Gebelik planlayan tüm kadınlara artık nöral tüp defektleri ve diğer fetal anomalilere karşı profilaktik olarak prekonsepsiyonel 0,4ng/gün folat önermektedir (11, 13).
- ❖ Gastrointestinal yan etkileri (%30) direkt olarak demir alımı ile bağlantılıdır. Demirin 60 mg/gün alınması profilaksi için yeterli olabilir (27).
- ❖ Dünya sağlık örgütü rutin destek olarak (60 mg/gün demir, 400µg/gün folik asid) gebeliğin son 6 ayında tavsiye edilmiştir. Bu tedavi aneminin sık olduğu bölgelerde doğumdan sonraki 3 ay içindede önerilmektedir (27).

YENİDOĞANDA ANEMİ

İntrauterin Hematopoez

Antenatal yaşamda kan yapımı mezodermal, hepatik ve medüller olmak üzere üç evre gösterir. Konsepsiyonun 2-3. haftasında embriyonun mezodermal hücrelerinde kan yapımı başlar. Kan hücrelerinin yapımı 2. aydan sonra karaciğerde, 6. aydan sonra kemik iliğinde olur (28-29).

Mezoblastik evre gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesiyle başlar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri kırmızı seri hücrelerdir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bunlar iri çekirdekli dirler ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur (1).

Gebeliğin ikinci ayının sonunda kan yapımı karaciğere geçer. Üçüncü ve dördüncü aylarda karaciğer kan yapımının ana organıdır ve %50 eritroid serinin yapıldığı yerdir. Beşinci fetal aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır, ancak doğuma kadar tamamen kaybolmayabilir (1).

Myeloid evre dördüncü ve beşinci gebelik aylarında başlar. Doğuma kadar myeloid ilik dokusu artmaya devam eder. Gebeliğin son 3 ayında kemik iliği kan yapımında ana organdır (1).

Embriyonal, fetal ve neonatal dönemde niceliği ve oranları değişen, yapısı farklı beş hemoglobin tipi mevcuttur. Embriyonal dönemde GowerI, GowerII ve Portland hemoglobini olarak bilinen hemoglobin tipleri yapılır. Gestasyonun 3. ayından itibaren fetal hemoglobin (HbF) vücutta ana hemoglobin tipini oluşturur. Fetal dönemin son aylarında erişkin hemoglobini (HbA) yapımı da başlar. Fetal hemoglobin, gestasyonun 6. ayından sonra hemoglobinin %90'ını, doğumda %70'ini oluşturur. Normal çocuk ve erişkinde ise %2'den azdır (28-29).

Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır. Kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde hemoglobin ve eritrosit yapım hızı süratle düşer (28-29). Doğumdan sonra dokuların oksijen ile saturasyonu, kemik iliğine oksijen ulaşımının artması ve plazmada eritropoetinin yok denecek kadar azalışı eritropoezin azalmasına yol açan başlıca faktörlerdir. Doğumda %55-85 oranında olan HbF doğumu izleyen günlerde hızla düşmeye başlar (1). Yapım hızının düşük ve eritrosit yaşam süresinin nispeten kısa olması sonucu yaklaşık iki ayda hemoglobin değerleri en düşük seviyeye ulaşır (ortalama 11g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda maksimal değerlere yükselir (30).

Doğum sırasında bildirilen kan değerleri, gebelik yaşı, doğum şekli, göbek kordonunun klampe edilme zamanı, kanın alındığı yer ve kanın alınma zamanı ile yakın ilişki gösterir (30). 2002 yılında Hindistan'da yapılan 102 anemik anne ve infantın dahil edildiği bir çalışmada gruplar göbek kordonunun erken ve geç klampe edilmesine göre belirlenmiş; doğumda ve doğumdan 3 ay sonra serum ferritin ve hemoglobin seviyelerine bakılmış; anemik annelerden doğan infantların demir depoları ve Hb konsantrasyonlarının doğumda göbek kordonlarının geç kesilmesi ile düzeltilebileceği sonucuna varılmıştır (31).

Tablo 10: Yenidoğanda kordon kanı normal değerleri (30)

| | |
|--|-------------------|
| Hemoglobin | 14-20g/dl |
| Hematokrit | % 43-63 |
| Eritrosit | 4,2-5,8 milyon/ml |
| Retikülosit | % 3-7 |
| Normoblast | 200-6000/ml |
| Ort. Eritrosit Hacmi(MCV) | 100-120 µ/ml |
| Ort. Eritrosit Hemoglobini (MCH) | 32-40pikogram |
| Ort. Erit. Hb Konsantrasyonu(MCHC) | % 30-34 |
| Serum Demiri | 125-225 µg/dl |
| Serum Demir Bağl. Kapasitesi (TDBK) | 150-350 µg/dl |
| Serum Ferritini | 25-250 µg/l |

Çocukluk Çağı Anemisinin Nedenleri

Çocukluk Çağında anemi nedenleri üç büyük grupta toplanabilir:

- 1-Eritrositlerin veya hemoglobinin yetersiz yapımına bağlı anemiler
- 2-Eritrositlerin aşırı yıkımına bağlı anemiler (hemolitik anemiler)
- 3-Kan kaybına bağlı anemiler (Tablo 11)

Tablo 11: Çocukluk yaşlarında anemi nedenleri (1)

ERİTROSİTLERİN VEYA HEMOGLOBİNİN YETERSİZ YAPIMINA BAĞLI ANEMİLER

A- Kemik iliğinde eritroid seri ana hücrelerinin sayısal yetersizliği

- 1.Saf eritrositer anemiler
 - a) Doğumsal saf eritrositer anemi(Diamond-Blackfan anemisi)
 - b) Edinsel saf eritrositer anemi

2.Aplastik anemiler

- a) Doğumsal aplastik anemi
- b) Edinsel aplastik anemi

B- Normal sayıda eritroid seri ana hücresi olmasına karşın yetersiz yapım

1.Enfeksiyon ve bağ dokusu hastalıkları ile yaygın neoplazmalarda görülen anemiler

- 2.Kronik böbrek hastalıkları anemileri
- 3.Doğumsal diseritropoetik anemiler
- 4.Süt çocuğunun fizyolojik anemisi

C- Spesifik faktörlerin yetersizliği

- 1.Megaloblastik anemiler
 - a) Folik asit eksikliği
 - b) B12 vitamini eksikliği
- 2.Mikrositer anemiler
 - a)Demir eksikliği anemisi
 - b)B6 vitamin eksikliği anemisi
 - c)Kurşun zehirlenmesi

D- Kemik iliği infiltrasyonu (lösemiler, lenfomalar, nöroblastom)

ERİTROSİTLERİN AŞIRI YIKIMINA BAĞLI ANEMİLER(HEMOLİTİK ANEMİLER)

A- Eritrosite özgül (intrensek) bozukluklar

- 1.Yapısal bozukluklar
 - a)Hereditör sferositoz
 - b)Hemolitik eliptositoz
 - c)Paroksizmal gece hemoglobinürisi
 - d)Piropoikilositoz
 - 2.Enzim bozuklukları
 - a)Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği(favizm)
 - b)Piruvat kinaz ve heksokinaz eksiklikleri
 - 3.Hemoglobin sentezinde bozukluk
-

a) Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları (hemoglobinopatiler)

b) Talasemiler

B- Eritrosit dışı (ekstremssek) etmenler

1. İmmun nedenler

a) Pasif olarak kazanılmış antikorlar (yenidoğanın hemolitik hastalığı)

Rh uyumsuzluğu

ABO uyumsuzluğu

Alt grup uyumsuzlukları

b) Aktif olarak antikor yapımı

İdiyopatik otoimmün hemolitik anemi

Semptomatik (lupus, lenfoma)

c) İlaça bağlı (penisilin, metil dopa)

2. İmmun olmayan nedenler

a) Toksik maddeler (arsenik, kurşun)

b) Enfeksiyonlar (malarya, bakteri toksinleri)

KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Akut kanamalar

Kronik kanamalar

Tablo 12: Yenidoğanda demir durumunu etkileyen faktörler (32)

Negatif etkili faktörler

- Annede ciddi demir eksikliği
- Maternal hipertansiyona bağlı plasental yetersizlik
- Maternal diabetes
- Antenatal veya intranatal hemoraji
 - Feto-maternal transfüzyon, ikizden ikize transfüzyon(verici ikiz)
 - Plasenta previa veya abruptio plasenta
 - Umbilikal kord yaralanmaları(velamentöz insersiyon, oklüzyon)
- Prematürite
- Umbilikal kordun erken klemplenmesi
- Postnatal hemoraji
 - Flebotomi kayıpları
 - GİS kanamaları(Meckel divertikülü)
- Exchange transfüzyon

Pozitif etkili faktörler

- İkizden ikize kanama (alıcı ikiz)
 - Umbilikal kordun klemplemeden önce sıvazlanması
 - Umbilikal kordun geç klemplenmesi
 - Eritrosit transfüzyonları
 - Erken demir desteği
-

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada bebeklik dönemindeki demir eksikliği anemisinin uzun süreli etkilerinin kalıcı olduğu saptanmıştır. Uzun süren ya da ciddi demir eksikliği olan durumlarda demir tedavisinin bulguları düzeltmede yeterli olmayacağı belirtilmiştir. Demir eksikliği, beyin gelişiminin (hızlı sinir miyelinizasyonunun) devam ettiği yaşamın ilk 2 yılında yaygındır. Bu dönemdeki ciddi demir eksikliği kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (33).

DEMİR EKSIKLİĞİ ANEMİSİNİN TEDAVİSİ

Demir eksikliğinin gerçek kontrolü iki kademelidir. Bunlar varsa altta yatan nedenin düzeltilmesi ve demir eksikliğinin giderilmesidir. Günlük doz 3 kez 200 mg ferro sülfat alımıdır. Bu da toplam günlük 195mg elemental demir demektir. Diğer alternatif preparatları ferro glukonat ve fumarat oluşturur. Her üçü de yüksek oranda bulantı, kabızlık ve diyare gibi yan etkiler oluştururlar (5, 6, 14).

Farklı oral demir preparatların elemental demir değerleri

| | | |
|---------------------|----------|-----------------------|
| Ferrous fumarate : | 200mg/tb | 65mg elemental demir |
| Ferrous glukonat : | 300mg/tb | 35 mg elemental demir |
| Ferrous succinate : | 100mg/tb | 35 mg elemental demir |
| Ferrous sülfat : | 200mg/tb | 65 mg elemental demir |

Anemi genellikle 2 ayda düzelir. Ancak tedaviye demir depoları doluncaya dek (~6-9 ay) devam edilmelidir. Tedavi başarısız olursa yanlış tanı, ek bir anemi nedeninin varlığı, devam eden gizli kan kaybı, hasta uyumsuzluğu ve malabsorbsiyon düşünülmelidir (5).

Parenteral Demir Endikasyonları

Parenteral demir tedavisi oral preparatlara toleransın olmadığı, GİS kanamalarının devamı gibi, kayıpların günlük absorpsiyonu aştığı, ülseratif kolit gibi mevcut hastalığın oral demir alımıyla alevlendiği, hemodiyaliz nedeniyle demir tedavisinin devam ettirilemediği, otolog transfüzyon için büyük miktarlarda kan verilen durumlarda uygulanabilir (5).

Verilecek demir dozu: $(15 - \text{Hasta hemoglobini gr/dl}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 2,2$ (sabit) formülü ile hesaplanabilir. Parenteral tedavi i.v veya i.m olarak uygulanabilir. Demir dekstran her iki şekilde de verilebilir. Demir dekstran 50 mg demir / ml solüsyon uygun bir seçimdir. İntravasküler uygulamada ciddi riskler vardır; resüsitasyon yapılabilen hastaneler dışında uygulanmamalıdır. Hipersensitivite testinden sonra 2 ml dilüe edilmemiş dekstran 1 ml/dk/gün şeklinde verilebilir, ama bunu yalnız Amerika Birleşik Devletlerinde uygulandığı belirtilir, ya da tam doz hesaplandıktan sonra 5 ml demir dekstran / 100 ml salin solüsyonunda olacak şekilde sulandırılıp verilebilir veya tam doz üçe bölünerek uygulanabilir (5).

Profilaktik ya da Preventif Demir Tedavisi

Yaklaşımlarının klasik örneklerini gebeler, laktasyondaki kadınlar, devamlı kan veren donörler gastrektomililer, yüksek doz devamlı aspirin alanlar ve benzeri yüksek risk taşıyanlar oluştururlar. Bunlara düşük dozda demir içeren preparatlar verilebilir. Gebeliğin 20-24. haftalarında Hb<11gr/dl ve ferritin düşük olanlara rutin olarak destek demir tedavisi verilmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü gebeliğin son 6 ayında rutin destek olarak 60 mg/gün demir kullanımını önermiştir (24).

ERİTROSİTLERİN YAPIMI İÇİN GEREKLİ VİTAMİNLER

Olgunlaşma Faktörü - Vitamin B12 (siyanokobalamin)

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir koenzim rolü üstlenen B12 vitamini özellikle normal hematopoezin idamesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için çok gereklidir (37). B12 vitamini bütün vücut hücreleri için esaslı bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak ağır bir şekilde deprese olur. Bu, B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasından kaynaklanır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar (38).

B12 vitamini emilimi birkaç aşamalı bir süreçtir . Kobalamin önce gıdadan ayrılır . Bu işlem için midede proteazlar ve aside ihtiyaç vardır ve eksiklikleri (yaşlılık ve gastrit) gıda ile gelen B12 vitamini emilimini olumsuz etkiler. Kobalamin gıdadan ayrıldıktan sonra tükürük salgısı ile gelen kobalofilinlerle (R proteinler) midede birleşir. Pankreas enzimleri kobalofilinleri sindirir ve kobalamin serbest kalarak intrinsek faktörle (İF) birleşir. İF midenin fundus ve korpusundaki paryetal hücrelerinden salgılanır. Bu salgı midede gıdanın varlığı ile uyarılır ve vagusun kontrolündedir. Ayrıca histaminle uyarılmakta ve H2 reseptör blokerleri ile de engellenmektedir. İF-B12 kompleksi ileumdaki reseptörlerine bağlanır ve endositoz ile hücre içine alınır. B12 vitamini burada transkobalamin II'ye bağlanır, IF ise serbest kalır. B12 vitaminin suprafizyolojik dozlarda oral alınması ile pasif difüzyon

şeklinde çok düşük miktarda emilimi de olasıdır. B12 vitamininin ayrıca enterohepatik dolaşımı da söz konusudur (37).

Plazmadaki B12 vitamini daha çok metilkobalamin şeklindedir ve transkobalaminler (TC) ile bağlıdır. TCII ile bağlı şekli plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir. Diğer transkobalaminlerden TCI daha ziyade depo fonksiyonu içermekte ve B12 vitamininin %90'ını bağlayabilmektedir. TCIII ise TCI'e benzemekte ancak çok düşük bir miktarda B12 bağlamaktadır. TCII karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken TCI ve TCIII granülositler tarafından sentez edilirler (37).

Bu vitaminin eksikliğinde kemik iliğindeki eritroblastik hücreler hızlı proliferasyon göstermedikleri gibi, normalden daha büyük *megaloblastik* hücrelere dönüşürler. *Makrosit* adı verilen olgun eritrositler geniştir ve ince, düzensiz bir membrana sahip olup, normal disk şekilleri yerine oval biçimde görülürler. Anormal şekilli hücrelerin nedeni şöyle açıklanmaktadır: DNA sentezindeki yetersizlik hücrelerin bölünme hızını yavaşlatırken, RNA yapımını engellemez. Böylece, normalden daha fazla RNA oluşarak, öteki bütün sitoplazmik içeriğin, hemoglobinin dahil, aşırı miktarda gelişmesine neden olur, bunlar da hücreyi büyütür (38).

B12 vitamininden zengin gıdalar özellikle karaciğer, böbrek, kas, yumurta, peynir, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal besinlerdir. Bitkiler B12 vitamin kaynağı değildirler. Günlük ihtiyaç erişkinde 2µg, ilk yaşta 0,3-0,5µg, 1-10 yaş arasında ise giderek artan miktarda 0,7-1,5µg kadardır. Gebelik süresince ikinci trimesterde 0,5µg/gün, üçüncü trimesterde ise 1µg/gün ilave ihtiyaç söz konusudur. Laktasyonda da günlük ihtiyaç 2,5-3µg kadardır (37).

Folik Asit (Pteroilglutamik Asit)

Folik asit de B12 gibi, fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotidlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır (38).

Bitkiler ve bazı mikroorganizmalar tarafından üretilirler. Folat değeri yüksek besinler yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer ve böbrek gibi parankimöz organlar ve mayalardır. Keçi sütü folik asitten fakir bir besindir. İnsan sütü veya hazır bebek

mamalarında ise folik asit mevcuttur. Kaynatma ve ısıtma sırasında %50-90'ı kaybolmaktadır. Normal gereksinim yaşamın ilk 10 yılında 3,6 mg/kg/gün, daha sonra ise 3 mg/kg/gün düzeyindedir. Gebelerde ihtiyaç 500mg/gün kadardır. Laktasyonda ise günlük gereksinim normalden 100mg/gün daha fazladır (37).

Folat emilim yeri esas olarak jejunumdur. Emilim için poliglutamatlar önce mukozanın fırçamsı sınırında bulunan folat hidrolaz adlı enzim ile monoglutamat haline dönüştürülür. Emilen folatlar dolaşıma katılmadan önce hücre içi hidrolaz tarafından hidrolize edilirler. Çoğunluğu metiltetrahidrofolat'a dönüştürülür. Folat için ayrıca enterohepatik dolaşımda söz konusudur ve alkol bu dolaşımı engeller (37).

B12 vitamini ve folik asit eksikliği

Klinik Belirtiler

Sebebi ne olursa olsun B12 vitamini eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişikliklerinden oluşan üç tip kardinal klinik belirtiyi neden olur. Folik asit eksikliğinde ise nörolojik belirtiler görülmez (37).

Laboratuvar Bulguları

Kan: Gerek folik asit eksikliği gerekse B12 vitamini eksikliğinde kan tablosu ortak özellikler gösterir. Anemiye ek olarak lökopeni ve/veya trombositopeni oluşabilir. Anemi makrositik-megaloblastik anemi tipindedir. MCV değeri henüz anemi oluşmadan artabilir. Nonmegaloblastik makrositik anemilere göre MCV değeri daha belirgin artma eğilimindedir ve 110-130 fl arasında ve bazen de aneminin çok belirginleştiği olgularda 160 fl'ye kadar yükselmektedir. İlave demir eksikliği, talasemi minör veya inflamatuvar bir olay varsa makrositoz gölgelenebilir. Anizositozun sayısal ifadesi olan RDW değeri artar. Bu artış anemiden önce ortaya çıkabilir. MCH değeri de normalin üzerinde olabilir. Retikülosit sayısında artış beklenmez. Hastalarda hafif orta düzeyde bir lökopeni ($3-4 \times 10^9 /L$) oluşabilir. Daha ziyade nötrofil sayısındaki azalmaya bağlıdır ve çok ağır anemili olgularda daha düşük lökosit sayılarına rastlamak olasıdır. Trombosit sayısı $100 \times 10^9 /L$ altına inebilirse de olguların çoğunda $100-150 \times 10^9 /L$ arasındadır (39).

Çevresel yaymada eritrositlerde oval makrositoz tipik bir bulgudur. Ayrıca anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma, diffüz polikromatofilik hücreler,

Howell-Jolly cisimcikleri ve Cabot halkaları içeren eritrositler ve seyrek olarak çekirdekli eritrositler görülebilir (37). Nötrofil hipersegmentasyonu bir diğer tipik bulgudur. Yayımda nötrofillerin %5'inden daha fazlasının beş segmentli olması veya en az bir adet altı veya daha fazla segmentli çekirdeği olan nötrofil saptanması, nötrofil hipersegmentasyonu olarak tanımlanır. Bu bulgu megaloblastik hematopoezin ilk periferik kan bulgusu olabilecek kadar spesifik ve erken bir bulgudur (40).

Biyokimyasal bulgular

Plazma bilirubin, demir ve ferritin düzeyleri normalin üzerindedir. Bilirubindeki hafif artış daha ziyade non-konjuge fraksiyona aittir. Serum Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyesi de artmaktadır. (LDH1>LDH2). Bu artış hemolitik anemi olgularındaki artışla karşılaştırıldığında daha belirgindir ve inefektif eritropoez ile açıklanmaktadır. Serum haptoglobin düzeyi düşüktür (41).

Özel laboratuvar testleri

1- Serum B12 vitamini ve folat ile eritrosit folat düzeyleri

2- Deoksiuridin supresyon testi: Özel araştırma laboratuvarlarında uygulanabilen bir testtir. Normalde kemik iliği kültürüne eklenen deoksiuridin (dU) DNA sentezinde tüketilmek üzere hücre içine alınır. Bunun ardından eklenen 3H-timidin'in hücre içine girişi engellenmiş olur (dU supresyonu). Buna karşılık megaloblastik anemili hastaların kemik iliği kültüründe dU'in dTMP'a dönüşümü olmadığından sonradan eklenen 3H-timidin'in hücre içine girişi ve DNA'ya katılımı engellenemez. 3H-Timidin'in hücrelere inkorporasyonu eğer B12 vitamini eklendiğinde baskılanıyor ise hastada kobalamin eksikliğinden, metil tetrahidrofolat eklendiğinde baskılanıyor ise folat eksikliğinden söz edilir (37).

3- Serum ve idrar metabolitleri: Kobalamin eksikliğinde idrarda metil malonik asit atılımı artar. Bunun nedeni metil malonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşmemesidir. Bu bulgu B12 vitamini eksikliği tanısı için oldukça spesifik ve hassas bir bulgudur (37).

Hem folat hem de B12 vitamini eksikliğinde homosistein metiyonine dönüşemez ve serum homosistein düzeyleri artar (42).

Histidinin bir metaboliti olan formiminoglutamat (FIGlu), folat eksikliğinde glutamata dönüştürülemez. Folat eksikliği olan hastalara histidin verildikten sonra idrar toplandığında FIGlu atılımının arttığı saptanır. B12 vitamini eksikliği olgularının %50 kadarında da benzer bulguların elde edilmesi testin özgüllüğünü azaltmaktadır (42).

4- Radyoaktif B12 vitamini emilim testi (Schilling testi): normal insanlarda oral yoldan radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin verildikten iki saat sonra işaretlenmemiş B12 vitamini parenteral olarak uygulandığında ilk verilen ve emilen radyoaktif B12 vitamininin en az onda biri 24 saat içinde idrarla atılır. Emilim kusuru olan hastalarda oral uygulanan işaretli B12 vitamininin (emilimi olmadığından) idrarda atılımı normale göre en az yarı yarıya azalmıştır. İşaretli B12 vitamini ile birlikte intrinsek faktör (İF) verildiğinde idrarda radyoaktif vitamin atılımı normale dönerse emilim eksikliği nedeni pernisiyöz anemi olarak değerlendirilir. Eğer emilim İF varlığında da düzelmemişse intestinal emilim bozukluğundan söz edilir (37).

PERNİSİYÖZ ANEMİ

Megaloblastik anemi tablosu ile ortaya çıkan, histopatolojik olarak kronik atrofik gastrit ve intrinsek faktör salgınım eksikliği ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Kobalamin (B12 vit.) eksikliğinin en sık nedeni pernisiyöz anemidir. Gastrik atrofiye bağlı olarak intrinsek faktör ve asit sekresyonu yapılamaz. Pernisiyöz anemide, intrinsek faktörün olmaması sonucunda normal diyetdeki kobalamin emilemez, yavaş yavaş kobalamin eksikliği gelişir. Pernisiyöz anemi ile diğer otoimmün hastalıklar arasında önemli bir ilişki vardır. Basedow Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, vitiligo, Addison hastalığı, idiyopatik hipoparatiroidi pernisiyöz anemi ile birlikte olabilir.

Pernisiyöz anemili hastaların serumunda antiparietal hücre antikoru (%90 hastada), anti intrinsek faktör antikoru (%60 hastada), antitiroid antikoru bulunur (43). Hastalık ileri yaş hastalığı olup, 30 yaşın altında ortaya çıkması nadir bir bulgudur. Hastalık 30 yaşın altında görülmüşse "juvenil pernisiyöz anemi" diye isimlendirilir. Bu olgular çok nadir görülür.

Tablo 13: Megaloblastik anemi nedenleri (46)

B12 vitamini eksikliği

1. Emilim Bozuklukları
 - a)Gastrik intrensek faktör yetersizliği
 - Pernisyöz anemi
 - Gastrit
 - Gastrektomi
 - İntrinsik faktör gen mutasyonları
 - b)Aklorhidri ve papain yetersizliği
 - c)İnce barsak hastalıkları
 - Chron's hst.
 - İnfiltratif hst (lenfoma)
 - Parazitler
 - İmmerslund-Grasbeck snd.
 - İlaçlar (kolşisin, PAS..)
 - TranskobalaminII eksikliği
 2. Yetersiz Beslenme
 3. Transport Defektleri
 4. Metabolizma Defektleri
 5. Diğer Nedenler
 - a)Pürin ve pirimidin sentez defektleri
 - Hereditör orotikasidüri
 - Konjenital diseritropoetik anemiler
- MDS,lösemi,ilaç,HIV

Folat Eksikliği

1. Emilim Bozuklukları
 - a)Hereditör folat malabsorbsiyonu
 - b)Tropikal, non-tropikal Sprue
 - c)İnce barsağın infiltratif hastalıkları
2. Yetersiz Beslenme
3. Artmış İhtiyaç
 - a)Gebelik
 - b)Laktasyon
 - c)Hipotiroidi
 - d)Hemolitik anemi
 - e)Antikonvülzan tedavi
 - f)Lesh-Nyhan sendromu
 - g)Prematürite
 - h)Homosistinüri
- 4.Folat inhibitörleri(Metotreksat,primetamin)
5. Hereditör Defektler

Hastalık genellikle sinsi başlar ve hasta doktora gelmeden uzun süre önceden beri hastalık mevcuttur. Hastaları genellikle anemi belirtileri doktora getirirse de glossit ve/veya sinir sistemi belirtileri ile de doktora gelebilirler. Glossit vakaların %50 kadarında vardır ve sıklıkla intermittandır. Dilde ağrı, yanma, kızarıklık, papillalarda silinme vardır. Sinir sistemi belirtileri, bazen ilk belirti olabilir. Aneminin derecesi ile sinir sistemi belirtileri arasında ilişki yoktur. Esas patolojik olay, aksonal dejenerasyon ve periferik sinirler ile spinal kordun posteriyor ve lateral kolumnalarında demiyelinizasyondur. Klinikte pareteziler, ekstremitelerde uyuşmalar, ayaklarda iğnelenmeler ile kendini gösterir. Pareteziler iki taraflı ve simetriktir ve bacaklardan kalçalara doğru yükselir. Zamanla yürüme bozulur. Pozisyon hissi kaybedilir (ilk önce karanlıkta), parmakların hareketleri bozulur ve ele alınan bazı objeler düşürülebilir. Derin tendon refleksleri azalmış veya kaybolmuştur. Derin duyu hissi kaybolmuştur. Hastaların %50 kadarında tekrarlayan ishaller, dispepsi, anoreksi gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Karın ağrısı, hepatomegali ve splenomegali görülebilir. Hatta bazı olgularda mide kanseri gelişebilir (44).

Tablo 14: B12 vitamini eksikliğine yol açan diğer durumlar (37)

- 1-Diyete bağlı eksiklik (vejetaryen diyet)
 - 2-Mide hastalıkları:
 - Total gastrektomi
 - Parsiyel gastrektomi operasyonu sonrası
 - Zolinger-Ellison sendromunda
 - 3-İnce barsak hastalıkları:
 - Divertikül
 - Kör loop sendromu
 - Anastomoz
 - Striktür
 - Skleroderma
 - Amiloidoz
 - Crohn hastalığı
 - Çölyak hastalığı
 - Diphyllobotrium latum
-

4-İlaçlar:

N₂O uygulanan hastalar

Paraaminosalisilik asit

Kolşisin

Neomisin

Etanol

Omeprazol

Potasyum klorid

5-Ailevi selektif B12 vitamin emilim eksikliği

6-Kronik pankreas hastalığı

Anne ve Bebeğe B12 Eksikliği

Vücutta yarılanma ömrünün uzun olması ve karaciğerdeki depolar nedeniyle iyi beslenen kişilerde kobalamin eksikliğinin oluşması uzun süre alır. Ancak B12 vitamini yetersiz olan annelerin bebekleri yetersiz kobalamin depolarıyla doğar ve anne sütünden de yetersiz B12 aldığından megaloblastik anemi olurlar. Gelişme geriliği ve yavaş mental gelişimi olan bu bebekler tedavi edilmezse kalıcı nörolojik hasar oluşabilir. Bebeğe düşük B12 vitamini düzeyi yanında annenin diyetinin ve B12 düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir (45).

Tedavi: B12 vitamini 0.2 µg/kg/gün, sc, 5-7 gün, idame:200-1000 µg/hafta, emilim ve transport bozukluğu olanlarda 1000 µg B12 im. 1-2 kez /hafta ömür boyu verilir.

Folik Asit Eksikliği

Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sık görülür ancak nörolojik bozukluklar yoktur. Homosistein yüksekliğiyle birlikte olan serebral ve kardiyovasküler hastalıklar folik asit desteğiyle azaltılabilir. Perikonsepsiyonel olarak folik asit desteği nöral tüp defektleri oluşumunu önler. Annelerde özellikle demir eksikliğiyle birlikte sık görülür. Talasemi taşıyıcısı olan annelerde ihtiyaç daha fazladır. Folat desteği yapılmayan prematürelere folat eksikliği sık görülür. Folat metabolizması bozuklukları nadirdir fakat düşünülmelidir. Büyük çocuklarda folat eksikliği nedeni sıklıkla malnütrisyonudur. Orak hücreli anemi, talasemi major, hepatitli hastalar, HIV enfeksiyonu olanlar ve malabsorbsiyonlu hastaların folat ihtiyacı artmıştır. Bazı ilaçlar da folat eksikliğini artırır (46).

Tanı: Kemik iliği kobalamin eksikliğinden ayırt edilemez. Serum ve eritrosit folat düzeyleri düşüktür. Total plazma homosisteini artmıştır. Metilmalonik asit düzeyi normaldir. Kobalamin eksikliği olan hastalarda da eritrosit folat düzeyi düşüktür (46).

Tedavi:Öncelikle diyet düzenlenmelidir. Barsak hastalıklarında 100 µg/kg/g yeterlidir. Megaloblastik anemi 200-500 µg/ gibi düşük dozlara yanıt verir. Ancak piyasada 5 mg'lık tabletleri olduğundan genelde daha yüksek dozlar kullanılır ve birlikte kobalamin eksikliği yoksa herhangi bir zararı yoktur (46).

Gebelik planlayan her kadının 0,4mg/gün folat alması önerilir (prekonsepsiyonel nöral tüp defekti ve diğer fetal anemilerin profilaksisi için) (24).

MATERYAL ve METOD

2006-2007 yılları arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran travaydaki gebelerden rastgele yöntemle 50 olgu çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- ❖ Gebelik süresi 37 hafta ve üzerinde olmak
- ❖ Araştırmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- ❖ Demir eksikliği dışında başka bir anemisi olmak
- ❖ Çoğul gebelik
- ❖ Preeklampatik gebeler
- ❖ Dekolman plesentalı ve (kanamalı) plesanta previalı gebeler
- ❖ Geçirilmiş splenektomisi olan gebeler
- ❖ Erken membran rüptürü olan gebeler
- ❖ Gebeliği sırasında gastrointestinal ve üriner sistem kanaması olan gebeler.

Her gebenin;

- ❖ Yaş
- ❖ Kilo
- ❖ Boy
- ❖ Eğitim düzeyi
- ❖ Gravidası (gebelik sayısı)
- ❖ Paritesi (doğum sayısı)
- ❖ Gestasyonel haftası
- ❖ Gebelik boyunca demir kullanımı (<1 ay veya <30 tablet demir kullanımı negatif kabul edildi)
- ❖ Sigara kullanıp kullanmadığı kaydedildi

Anne adaylarından doğumdan önce hemogram için 2cc kan EDTA' lı tüpe, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 ve folik asit düzeyi ölçümü için 6-8cc kan kuru tüpe alındı.

Her yeni doğanın;

- ❖ Boyu
- ❖ Kilosu
- ❖ Cinsiyeti kaydedildi.

Gebeler, hemoglobin konsantrasyonu esas alınarak; Hemoglobin konsantrasyonu 11 mg/dl ve altı olan 14 anemik anne (Grup I) ve hemoglobin konsantrasyonu 11 mg/dl'nin üzerinde 36 anemik olmayan anne (Grup II) olmak üzere ikiye ayrıldı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında Paired Sample T testi, gruplararası değerlendirmede ise İndipendent-Sample T testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran travaydaki 50 gebe kabul edildi. Daha sonra olgular serum hemoglobin konsantrasyonlarına göre Grup I (anemik) ve Grup II (anemik olmayan) şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm gebelerin son adet tarihine göre hesaplanan gestasyonel hafta ortalaması $39,2 \pm 0,89$ idi. Çalışmaya alınan annelerin yaş ve ağırlık ortalamaları Tablo-15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Anne; Yaş, Ağırlık

| | Ortalama | Grup I | Grup II | p |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Yaş | 25,6±5,8 | 25,6±5,3 | 25,6±6,1 | >0,05 |
| Ağırlık (kg) | 71,8±11,0 | 72,7±10,2 | 72,4±10,9 | >0,05 |

Yaş ortalaması hem Grup1’de, hem de Grup2’de 25,6 idi. Ağırlık ortalaması Grup1’de 72,7kg; Grup2’de 72,4kg idi. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı.

Tablo 16: Parite,

| | GrupI | GrupII |
|------------|-----------|------------|
| 0 | 6 (42,9%) | 15 (41,7%) |
| 1 | 5 (35,7%) | 13 (36,1%) |
| 2 | 2 (14,3%) | 4 (11,1%) |
| 3 ve üzeri | 1 (7,1%) | 4 (11,1%) |

Doğum sayısı bakımından Grup I ve Grup II arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.($p>0,05$)

Tablo 17 :Gravide

| | GrupI | GrupII |
|-------------------|------------------|-------------------|
| 0 | 6 (42,9%) | 14 (38,9%) |
| 1 | 5 (35,7%) | 13 (36,1%) |
| 2 | 2 (14,3%) | 3 (8,3%) |
| 3 ve üzeri | 1 (7,1%) | 6 (16,7%) |

Gebelik sayısı bakımından GrupI ve GrupII arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) .

Tablo 18 : Eğitim

| | GrupI | GrupII | p |
|------------|--------------|---------------|----------|
| Eğitimsiz | 1 (7,1%) | 2 (5,6%) | $>0,05$ |
| İlkokul | 8 (57,1%) | 22 (61,1%) | $>0,05$ |
| Ortaokul | 4 (28,6%) | 7 (19,4%) | $>0,05$ |
| Lise | 0 (0%) | 5 (13,9%) | $>0,05$ |
| Yüksekokul | 1 (7,1%) | 0 (0%) | $>0,05$ |

Annelerin eğitim durumu arasında Grup1 ve Grup2 arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) .

Tablo 19 : Demir alımı

| | GrupI | GrupII | p |
|-------------|--------------|---------------|----------|
| Kullanmayan | 4 (28,5%) | 7 (19,4%) | $>0,05$ |
| Kullanan | 10 (71,4%) | 29 (80,5%) | $>0,05$ |

Grup1 'de demir kullanmayanlar fazla iken, grup 2 'de demir kullananlar fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) .

Tablo 20 : Anne kan değerleri

| | Ortalama | GrupI | GrupII | p |
|------------------------------|-----------------|--------------|---------------|----------|
| Hb (g/dl) | 11,6±1,4 | 9,6±0,9 | 12,3±0,7 | p<0,001 |
| Hct (%) | 35,3±3,8 | 30,4±3,6 | 37,2±3,9 | P<0,05 |
| RBC (x10⁶) | 4,2±0,4 | 3,8±0,4 | 4,4±0,5 | p<0,001 |
| MCV (fl) | 83,0±6,4 | 80,4±6,0 | 82,1±6,5 | P>0,05 |
| MCHC (%) | 32,9±1,4 | 31,7±1,4 | 33,2±1,5 | P>0,05 |
| Fe (µg/dl) | 69±47 | 38,5±28 | 80,8±42 | p<0,05 |
| TDBK(µg/dl) | 499±106,4 | 506,7±79,6 | 485,3±113 | P>0,05 |
| DBK(µg/dl) | 419,1±139,7 | 489,7±89,2 | 391,5±146,9 | p<0,05 |
| Ferritin(µg/l) | 26,5±38,4 | 14,9±9,9 | 31,09±24,1 | p<0,05 |
| B12VİT(pg/ml) | 172,7±75,3 | 142,2±69 | 184,4±78 | P>0,05 |
| FOLAT(ng/ml) | 10,7±4,9 | 9,4±4,4 | 11,2±5,1 | p>0,05 |

Anne kanı değerleri karşılaştırmasında MCV, MCHC, TDBK, B12 vit ve Folik asit değerleri hariç bütün parametreler (Hb, Hct, RBC, Fe, DBK, Ferritin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05) .

Tablo 21: Kordon kanı değerleri

| | Ortalama | GrupI | GrupII | p |
|------------------------------|-----------------|--------------|---------------|----------|
| Hb (g/dl) | 14,7±2,3 | 13,85±3,2 | 15,07±1,8 | >0,05 |
| Hct (%) | 45,0±6,6 | 42,8±9,2 | 45,6±5,2 | >0,05 |
| RBC (x10⁶) | 4,32±0,5 | 4,2±0,6 | 4,3±0,6 | >0,05 |
| MCV (fl) | 100,4±9,8 | 96,6±14 | 101,9±7,4 | >0,05 |
| MCHC (%) | 33,2±1,3 | 32,4±1,4 | 33,4±1,2 | >0,05 |
| Fe (µg/dl) | 159±58,7 | 147,8±56,4 | 163,5±59,8 | >0,05 |
| TDBK(µg/dl) | 241±73 | 249,4±84 | 238,1±68,7 | >0,05 |
| DBK (µg/dl) | 97±96 | 113,6±115 | 90,8±89 | >0,05 |
| Ferritin(µg/l) | 182,7±119,3 | 172±96 | 186,9±128 | >0,05 |
| B12VİT(pg/ml) | 249,2±112,4 | 200,3±64 | 271±121 | <0,05 |
| FOLAT(ng/ml) | 15,45±4,2 | 15,18±4,8 | 15,71±3,9 | >0,05 |

Kordon kanı değerleri karşılaştırıldığında sadece vitamin B12 düzeylerinin iki grup anne bebekleri arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (p<0,05) . Diğer parametreler için iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) .

Tablo 22: Anne bebek anemi ilişkisi

| | Anemik bebek(%) | Anemik olmayan bebek(%) |
|--------------|-----------------|-------------------------|
| Grup I Anne | 33,3 | 66,7 |
| Grup II Anne | 25 | 75 |

Annenin anemi olması ile bebeğin anemi olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 23: Tüm gebelerde ve bebeklerde B12, Folik asit, Ferritin eksikliği oranları

| | B12 Eks. | Folik Asit Eks | FerritinEks. |
|--------------|------------|----------------|--------------|
| Anne (N=50) | 36 (%72) | 0 | 19 (%38) |
| Bebek (N=50) | 28 (%56) | 2 (%4) | 0 |

Bebeklerde görülen B12 vitamin eksikliği oranı ile annelerdeki B12 eksikliği oranı arasında yüksek korelasyon saptandı ($r =0,86$) . Buna karşın, annedeki ferritin eksikliğinin bebeklerini etkilemediği görülmektedir.

Tablo 24: Annedeki anemi ile bebek doğum ağırlığı ilişkisi

| | Grup I bebek | Grup II bebek | p |
|-------------|--------------|---------------|--------|
| Ağırlık (g) | 3484 ± 521 | 3391 ± 414 | > 0,05 |

Annedeki demir eksikliği anemisinin bebeğin ağırlığını etkilemediği görülmektedir ($p>0,05$) .

TARTIŞMA VE SONUÇ

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik düzeylerde görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır (2,3,4). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %30'unu etkileyen demir eksikliği anemisi okul öncesi çocukların %43'ünü ve gebe kadınların %51'ini etkilemektedir (16). Karimi ve ark. İran'da yaptığı çalışmada gebe kadınlarda demir eksikliği prevalansı %28.5 bulunmuştur. Bu rakam diğer gelişmekte olan ülkelerdeki gebe kadınların demir eksikliği anemisi prevalansı ile yakındır (%25-35). Gelişmiş ülkelerdeki oran ise %5-8 'dir (34). Malhotra ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı çalışmada Hindistan'da gebelikte anemi %72,5 olarak tespit edilmiştir (35). Pathak ve ark. tarafından 2007 yılında Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada gebelikte demir eksikliği anemisi prevalansı %67.7 olarak bulunmuştur (36). Choi ve arkadaşları 2000'de Kore'de yaptıkları çalışmada gebelikte anemi oranını %35,3 bulmuşlardır (37). Bizim yaptığımız çalışmada gebelikte demir eksikliği prevalansı %28 olarak saptandı.

Bu çalışmada travaydaki gebelerin alınan venöz kanlarında ve bu annelerin yenidoğan bebeklerinin kordon kanında Hb, Htc, MCV , MCHC, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TBDK), serum ferritini, B12 ve Folik asit değerleri çalışıldı.

Gebelikte anemi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerinde hemoglobin konsantrasyonu <11g/dl olarak tanımlanmıştır (37,49). Bizim çalışmamızda hemoglobin konsantrasyonu <11g/dl olan anneler anemik olan gruba (grup 1) ve hemoglobin konsantrasyonu ≥11g/dl olan anneler anemik olmayan gruba (grup 2) dahil edildi.

Msolla ve ark. annelerde ortalama hemoglobin konsantrasyonunu $8.7 \pm 1,5$ g/dl olarak bulmuşlardır (72). Karimi ve ark bu değeri $12 \pm 1,5$ g/dl (34) , Milman ve arkadaşları bu değeri $13,2 \pm 1,1$ g/dl (73) , Sakande ve ark. ise $9,96 \pm 2,24$ g/dl (74), Thovoraj ve arkadaşları Hindistan'daki annelerde $11,5 \pm 0,3$ g/dl (75), Tekinalp ve arkadaşları $12,2 \pm 3,7$ bulmuşlardır (71). Kilbride ve ark. Ürdün'de yaptıkları çalışmada $11,05 \pm 0,5$ g/dl maternal hemoglobin düzeyi saptamıştır. Bizim

çalışmamızda ise ortalama maternal hemoglobin konsantrasyonu $11,6 \pm 1,47$ g/dl bulunmuştur.

Maternal serum demir düzeyi Choi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama $76,76 \pm 32$ µg/dl olarak bulunmuştur (37). Milman ve arkadaşları bu değeri $128,4 \pm 67$ µg/dl, Okuyamo ve arkadaşları ise $58,8 \pm 26,2$ µg/dl olarak saptamışlardır (73, 77). Ortalama total demir bağlama kapasitesini (TBDK) Choi ve arkadaşları $473,86 \pm 74,15$ µg/dl, Okuyamo ve arkadaşları $495 \pm 100,3$ µg/dl olarak bildirmişlerdir (37, 77). Bizim çalışmamızda annelerde serum demiri değerleri genel ortalaması $69 \pm 47,03$ µg/dl ve total demir bağlama kapasitesi (TBDK) genel ortalaması $499,00 \pm 106,24$ µg/dl olarak bulundu.

Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarının göstergesi olarak kabul edilmektedir (1-3, 5-9). Hou ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada gebelerde ortalama serum ferritin düzeyini $22,3$ µg/l olarak saptamışlardır (78). Karimi ve ark. ise maternal ferritin düzeyi ortalamasını $24,8 \pm 9,32$ µg/l bulmuştur (34). Kilbride ve ark. anemik ve anemik olmayan gebe gruplarında yaptıkları çalışmada sırasıyla; $7,6 \pm 5,5$ µg/l ve $21,9 \pm 21,4$ µg/l , Okuyamo ve arkadaşları ise ; $5,2 \pm 2,2$ µg /L ve $19,4 \pm 11,7$ µg/l değerlerini saptamışlardır (76, 77). Altınkaynak ve ark ise $12,9 \pm 8,9$ µg/l olarak bulmuşlar (83). Bizim çalışmamızda tüm gebelerde serum ferritin ortalaması $26,5 \pm 20,7$ µg /L olarak saptanmış; Grup 1 (anemik) ve Grup 2 (anemik olmayan) gebelerde ise sırasıyla $14,9$ µg /l ve $31,09$ µg /l ortalama değerler elde edilmiştir (p<0,05). Çalışmamıza alınan anemik gebelerde orta düzey ferritin düşüklüğü görülmüştür.

Pathak ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada 28 haftanın üzerindeki gebelerin % 74,1'inde B12 vitamini eksikliği, %26,3'ünde Folik Asit eksikliği, %67'sinde ise serum ferritin eksikliği saptanmıştır. Bunlardan % 48,9'unda hem B12 hem Ferritin, %16,2'sinde üç parametrenin birden eksik olduğu bulunmuştur (36). Sipahi ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada term doğum yapan gebelerin %31'inde B12 vitamini eksikliği, %8,1'inde folik asit eksikliği saptamışlardır. Aynı çalışmada term bebeklerin kordon kanından yapılan ölçümlerde %3,7 B12 vitamini eksikliği bulunmuş, folik asit eksikliği bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm gebelerin %72'sinde B12 vitamini, %38'inde ferritin eksikliği saptanmış olup, hiç folik asit eksikliği saptanmamıştır. Buna ek olarak, yaptığımız çalışmada

Yenidoğanların %28'inde B12 eksikliği, %2'sinde folik asit eksikliği saptanmış olup, ferritin eksikliğine rastlanmamıştır (Tablo 9). B12 eksikliği olan bebeklerin %42,8'i anemik annelerden; %47,2'si anemik olmayan annelerden doğmuş olup, annenin anemisi ile B12 eksikliği arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğanların kordon kanında ortalama hemoglobin konsantrasyonunu Sakande ve arkadaşları $14,96 \pm 2,24$ g/dl (74) Tekinalp ve arkadaşları $19,6 \pm 4,0$ g/dl (71), Hosthoorn-Lothoven ve arkadaşları $16,3$ g/dl olarak bulmuşlar (81). Bizim çalışmamızda ise $14,7 \pm 0,5$ g/dl olarak bulundu.

Kordon kanında ortalama demir değerini Aqrawal ve ark $84,9 \pm 24,3$ μ g/dl (82), Sakande ve arkadaşları $94,3 \pm 40,7$ μ g/dl (75), Choi ve arkadaşları $196,92$ μ g/dl (80), Okuyamo ve arkadaşları, $161,5 \pm 42,5$ μ g/dl (77) bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise kordon kanında ortalama demir değeri $159 \pm 58,7$ μ g/dl olarak bulundu.

Kordon kanında ortalama TDBK değerlerini Sakande ve arkadaşları $222,7 \pm 82,9$ μ g/dl (75), Choi ve arkadaşları $307,71 \pm 71$ μ g/dl (80), Okuyamo ve arkadaşları $177,7 \pm 33,9$ μ g/dl olarak bulmuşlar (77). Bizim çalışmamızda ise kordon kanında ortalama TDBK değerleri $241 \pm 5,7$ μ g/dl olarak bulundu.

Yenidoğan kord kanı ferritin düzeylerini, Aqrawal ve ark $29,7 \pm 10,93$ μ g/l (82), Sakande ve arkadaşları $116,20 \pm 105,25$ μ g/l, Choi ve arkadaşları $183,27 \pm 54$ μ g/L (80), Okuyamo ve arkadaşları; $160,5 \pm 67,2$ μ g/l (77), Altınkaynak ve arkadaşları $103,0 \pm 54,1$ μ g/l bulurken Tekinalp ve arkadaşları; $303,8 \pm 60,8$ μ g/l olarak belirtmişler (83,71). Bizim yaptığımız çalışmada ise Yenidoğan kord kanı ferritin düzeylerini $182,7 \pm 119,3$ μ g/l olarak bulduk.

Yaptığımız çalışmada anneleri anemik (Grup I) ve anemik olmayan (Grup II) olarak ikiye ayırdık. Grup I ve Grup II'nin hematolojik değerleri arasında pozitif korelasyon saptadık ($p < 0,001$). Okuyamo ve arkadaşları anemik ve anemik olmayan anne Hemoglobin konsantrasyonunu sırasıyla ise $9,8 \pm 1,1$ g/dl ve $11,7 \pm 0,8$ g/dl (77), Kilbride ve arkadaşları ise $9,9 \pm 0,7$ g/dl ve $12,2 \pm 0,9$ g/dl olarak bulmuşlar (76). Bizim çalışmamızda anemik annelerin (Grup I) hemoglobin konsantrasyonu $9,6 \pm 0,96$ g/dl, anemik olmayan annelerin (Grup II) hemoglobin konsantrasyonu $12,3 \pm 0,74$ g/dl olarak bulundu.

Okuyamo ve arkadaşları anemik ve anemik olmayan anne serum ferritin değerlerini; $5,2 \pm 2,2 \mu\text{g/L}$ ve $19,4 \pm 11,7 \mu\text{g/L}$ (77) , Kilbride ve arkadaşları sırasıyla; $7,6 \pm 5,5 \mu\text{g/L}$ ve $21,9 \pm 21,4 \mu\text{g/L}$ olarak bulmuşlardır(76). Bizim çalışmamızda anemik annelerin (Grup I) ferritin değeri $14,9 \pm 9,9 \mu\text{g/L}$, anemik olmayan annelerin (Grup II) ferritin değeri $31,09 \pm 24,1 \mu\text{g/L}$ olarak bulundu. İki grubun serum ferritin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen Grup I ferritin düzeyi ortalaması demir deposu yetersizliğini gösteren değer olan $12 \mu\text{g/L}$ 'nin altında değildir.

Çalışmamızda kordon kanı değerleri için iki grup oluşturduk. Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarından, Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarından oluşuyordu. Kordon kanı hemoglobin konsantrasyonunu Singla ve arkadaşları $15,6 \text{ mg/dl}$ ve $16,8 \text{ g/dl}$ (84) , Kilbride ve arkadaşları $15,2 \pm 1,5 \text{ g/dl}$ ve $15,2 \pm 1,5 \text{ g/dl}$ olarak bulmuşlardır (76). Bizim çalışmamızda ise Grup I anemik olan annelerin yenidoğanların kordon kanı hemoglobin konsantrasyonunu $13,85 \pm 3,28 \text{ g/dl}$ Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanların kordon kanı hemoglobin konsantrasyonunu $15,07 \pm 1,82 \text{ g/dl}$ olarak bulduk.

Kordon kanı hematokrit değerlerini Kilbride ve arkadaşları anemik annelerin yenidoğanlarında $\%46,8 \pm 4,7$, anemik olmayan annelerin yenidoğanlarında $\%46,1 \pm 4,4$ olarak bulmuşlardır (76).Bizim çalışmamızda ise Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı hematokrit değerini $\% 42,84 \pm 9,2$, Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı hematokrit değerini ise $\%45,6 \pm 5,2$ olarak bulduk. Kilbride ve arkadaşları, kordon kanı MCV değerlerini anemik annelerin yenidoğanlarında $105,8 \pm 5,9 \text{ fl}$, anemik olmayan annelerin yenidoğanlarında $106,1 \pm 3,9 \text{ fl}$ olarak bulmuşlardır (76). Bizim çalışmamızda ise Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı MCV değerini $96,6 \pm 14,04 \text{ fl}$, Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı MCV değerini ise $101,9 \pm 7,4 \text{ fl}$ olarak bulduk.

Tekinalp ve arkadaşlarının; kordon kanı ferritin değerlerini anemik annelerin yenidoğanlarında $262,0 \pm 170,4 \mu\text{g/l}$, anemik olmayan annelerin yenidoğanlarında $320,6 \pm 71,4 \mu\text{g/L}$ olarak bulmuşlardır (71). Choi ve arkadaşları; $161,62 \pm 56,38 \mu\text{g/L}$ ve $215, \pm 47,35 \mu\text{g/l}$ (80) , Kilbride ve arkadaşları; 95 ± 149 ve 200 ± 124 . (76). Singla ve arkadaşları; $113 \mu\text{g/l}$ ve $171 \mu\text{g/l}$ (84) bulmuşlardır. Bizim

çalışmamızda ise Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı ferritin değerini $172 \pm 95,01 \mu\text{g/l}$, Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı ferritin değerini ise $186,9 \pm 128,5 \mu\text{g/l}$ olarak bulduk. Yapılan çalışmalarda kordon kanı serum ferritin değerinin annenin anemisinden etkilendiği tespit edilmiş. Ancak bizim yaptığımız çalışmada Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının ferritin değerleri ile Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde Hasthoorn-Lasthurzen ve arkadaşlarının anneler ve yeni doğanların kordon kanında yaptıkları çalışmada; Hemoglobin, Çinko protoporfirin ve serum ferritinine bakmışlar ve sonuçta demir eksikliği olan annelerin yenidoğanları ile demiri yeterli olan annelerin yenidoğanlarının değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır (81). Yine Aqrawal ve arkadaşlarının maternal anemide kordon kanı hemoglobin, demir, ferritin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada maternal anemiye rağmen kordon kanında ferritin değerleri düşük bulunmamıştır (82). Georpieff ve arkadaşlarının yenidoğanların kordon kanında serum ferritin değerlerini karşılaştırarak yaptıkları çalışmada; serum ferritin değeri düşük (< 5 .persantil) grup ile normal serum ferritin olan grup arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (86).

Annenin anemisi ile yenidoğanın doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalardan Malhotra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli aneminin düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu ile ilişkisi olduğu tespit edilmiş (35). Singla ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maternal aneminin fetal doğum ağırlığını etkilediğini bildirmişlerdir (84). Steer ve arkadaşları anne hemoglobin konsantrasyonunun $< 8,6 \text{ g/dl}$ ve $>14,5 \text{ g/dl}$ olması durumunda yeni doğanın doğum kilosunun düştüğünü saptamışlardır (85). Sweet ve arkadaşları anemik olmayan anne bebeklerinin doğum kilosunu 3374 gr ve anemik anne bebeklerinin doğum kilosunu 3287 gr olarak tespit etmişler ve aralarında anlamlı fark bulamamışlardır (87). Bizim yaptığımız çalışmada Grup I anne bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı $3484 \pm 521 \text{ g}$ ve Grup II anne bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı $3391 \pm 414 \text{ g}$ olup, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada gebelerde yüksek oranda B12 vitamin eksikliği tespit edilmiş olup (%72) , anemik anne bebeklerinde B12 vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, yapılan diğer çalışmaların aksine ,

bizim çalışmamızda annenin anemisinin yenidoğanın demir depolarını etkilemediği görülmektedir.. Bunun sebebi bizim çalışmamızda annelerin anemi derecesinin çok düşük olmaması (Grup I ortalama Hb değeri 9,6) , profilaktik demir kullanım oranının yüksek olması(Grup I 71,4% , GrupII 80,5%) olarak değerlendirildi. Ancak annenin anemisinin emzirme nedeniyle postpartum dnemdede devam etmesi nedeniyle gebelik ve postpartum dönemde demir profilaksisi alması anne ve bebek sağlığı için önemlidir.

ÖZET

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %30'unu etkileyen demir eksikliği anemisi okul öncesi çocukların %43'ünü ve gebe kadınların %51'ini etkilemektedir. Özellikle gebelikte çok daha sık görülen demir eksikliği anemisi, tedavisi basit bir hastalık olmasına karşın, kontrol altına alınmadığında anne ve bebek sağlığı açısından bir çok ciddi soruna yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütü gebelikte 1. ve 3. trimesterde hemoglobin konsantrasyonunun <11 g/dl, 2. trimesterde <10,5 g/dl ve altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı anemik ve anemik olmayan annelerin ve yeni doğan bebeklerinin kordon kanı hematolojik değerlerini karşılaştırarak, annedeki demir depolarının yenidoğanı etkileyip etkilemediğini görmektir.

Bu çalışma için, 2006-2007 yılları arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran travaydaki gebelerden rastgele yöntemle 50 olgu seçildi. Olgular, hemoglobin konsantrasyonu esas alınarak; hemoglobin konsantrasyonu 11 g/dl ve altı olan 14 anemik anne (Grup I) ve hemoglobin konsantrasyonu 11 g/dl'nin üzerinde anemik olmayan 36 anne (Grup II) olmak üzere ikiye ayrıldı. Her hastanın; yaş, ağırlık, boy, eğitim düzeyi, gravida, parite, gestasyonel hafta, gebelik boyunca demir kullanımı, sigara kullanıp kullanmadığı bilgileri kaydedildi. Annelerin kanında ve onların yeni doğanlarının kordon kanında hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, serum ferritini, B12 vitamini, folik asit düzeylerine ve bebeklerin doğum ağırlığına bakıldı.

Çalışmaya alınan anne adaylarında demir eksikliği prevalansı %28 olarak saptanmıştır. Bütün gebelerde serum ferritin ortalaması $26,5 \pm 20,7$ $\mu\text{g/L}$ iken; Grup 1 (anemik) ve Grup 2 (anemik olmayan) gebelerde ise sırasıyla $14,9$ $\mu\text{g/L}$ ve $31,09$ $\mu\text{g/L}$ ortalama değerler elde edilmiştir. Çalışmamıza alınan anemik gebelerde orta düzey ferritin düşüklüğü görülmüştür. Ayrıca Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı ferritin değeri $172 \pm 95,01$ $\mu\text{g/l}$, Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının kordon kanı ferritin değeri ise $186,9 \pm 128,5$ $\mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmaların aksine bizim yaptığımız

çalışmada Grup I anemik olan annelerin yenidoğanlarının ferritin değerleri ile Grup II anemik olmayan annelerin yenidoğanlarının ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Öte yandan, B12 vitamini eksikliği olan bebeklerin %42,8'i anemik annelerden; %47,2'si anemik olmayan annelerden doğmuş olup, annenin anemisi ile B12 eksikliği arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Bütün gebe grubunda ise B12 vitamin eksikliği % 72' dir. Doğum ağırlığı açısından iki grup bebekleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada gebelerde yüksek oranda B12 vitamin eksikliği tespit edilmiş olup, anemik anne bebeklerinde B12 vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, yapılan diğer çalışmaların aksine, bizim çalışmamızda annenin anemisinin yenidoğanın demir depolarını etkilemediği görülmektedir.. Bunun sebebi bizim çalışmamızda annelerin anemi derecesinin çok düşük olmaması, profilaktik demir kullanım oranının yüksek olması olarak değerlendirilmiştir. Annenin anemisinin emzirmeye bağlı olarak postpartum dönemde de devam etmesi nedeniyle gebelik ve postpartum dönemde demir profilaksisi alması ve özellikle annedeki B12 vitamini eksikliğinin gebelik öncesinde giderilmesi anne ve bebek sağlığı için önemlidir.

SUMMARY

Iron deficiency anemia is the most common type of the anemia all over the world. According to the World Health Organisation (WHO) datas, 43% of preschool age children and 51% of pregnant women suffers from iron deficiency anemia that affects 30% of whole world population. The iron deficiency anemia that especially more frequent in pregnancy has a simple treatment. However, if it is not manage and treat properly, it may cause several serious problems for both mother and baby health. WHO defines the iron deficiency anemia in pregnancy as, in 1st and 3rd trimesters maternal blood hemoglobin concentration below 11 g/dl and below 10,5 g/dl in 2nd trimester.

The main purpose of this study is to determine whether the status of maternal iron stores affect the infant hematologic situation or not, by comparing the levels of haematologic parameters in the anemic, non-anemic mothers' serum and the cord blood of their newborns.

For this study, 50 cases were chosen randomly among the pregnant women who were hospitalized for delivery in Kartal Lütü Kırda Research and Education Hospital between the year of 2006 and 2007. Cases were divided into two groups that maternal blood hemoglobin concentrations were below 11 g/dl as Group I and above 11 g/dl as Group II. The datas about age, weight, height, educational state, gravida, parity, gestational week, usage of iron during pregnancy and smoking were recorded. The levels of hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration, serum iron, total iron binding capacity, serum ferritin, vitamin B12 and folic acid were measured in both maternal and newborn cord blood. Also, the birthweight of the babies were recorded.

The prevalance of the iron deficiency was 28% in whole group of mothers who were included the study. While the mean value of serum ferritin was $26,5 \pm 20,7$ $\mu\text{g/L}$ in whole of the cases; in Group I and II mean values of serum ferritin were $14,9$ $\mu\text{g/L}$ and $31,09$ $\mu\text{g/L}$ respectively. The middle level ferritin deficiency was detected in this study. Besides, the cord blood ferritin levels of the newborns of Group I and Group II were $172 \pm 95,01$ ng/ml and $186,9 \pm 128,5$ $\mu\text{g/l}$ respectively. In contrast with some other researches, there was not a significant difference between the ferritin levels in the cord blood of two groups' newborns. On the other hand, 42,8% of the newborns

who has vitamin B12 deficiency had maternal anemia (Group I) and 47,2% of them had not maternal anemia (Group II). There was not a statistical relation between the anemia of mother and vitamin B12 deficiency of baby. The prevalence of vitamin B12 deficiency in whole pregnant detected as 72%. As another finding, there was not a statistical significant difference between the birthweight of two groups' newborns.

In conclusion, the high proportion of vitamin B12 deficiency in pregnancy were detected in this study. Besides, the newborns of anemic mothers have significantly lower serum levels of vitamin B12. Unlike the several other studies, we determined that maternal anemia does not affect the situation of iron stores of infants. The reasons of this finding might be considered as the level of maternal anemia was not so much severe in our study and the proportion of prophylactic iron usage was high. Maternal anemia may be more severe because of the lactation in postpartum period. Therefore, the usage of prophylactic iron in pregnancy and postpartum period, and treatment of maternal vitamin B12 deficiency are very important for both mother and baby health condition.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, Cilt 2, 3. Baskı, İstanbul, Nobel, 2000, 1042- 1064
2. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları Cilt 1, 2. Baskı, Güneş, 2003, 1791-1795
3. Tunalı, A. Kan Hastalıkları, Bursa, Güneş, 1999, 699- 716
4. Soner G, Kurdoğlu G. Beslenme ve Beslenme Bozuklukları- Mineraller, Pediatri Cilt 1, Nobel , 1993, 369- 370
5. Ulkü B. Anemiler, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, 2001, 25: 23-32
6. Rebecca F et al. ABC of Clinical Haematology: Iron deficiency Anemia. Clinical Review. BMJ 1997; 314: 360-365
7. Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar, Obstetrik, Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara, Medikal Network, 2001, 682-692
8. Cecil Essentials of Medicine (Türkçe Baskı), 5. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 421-422
9. Beşışık, SK. Demir eksikliği anemisi, Klinik Hematoloji Nobel, 2003, 47-62
10. Cecil Essentials of Medicine, 5. Ed. Nobel, 2002, 421-422
11. Torunoğlu M. Kan Hastalıkları fizyopatolojisi. Fizyopatoloji 2. Baskı, Ankara, Palme, 1990, 225-263
12. Ganong WF. Digestion and Absorption, Review of Medical Physiology. 15th Edition. Appleton And Lange, 1991, 437-447
13. Gookin K, Morrison JC. Anemia Associated with pregnancy Gynecology and Obstetrics: Vol.3 Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1985, 1- 41
14. Harrison's, İç Hst. Prensipleri, Nobel, 15. Baskı, 2004, 653-664
15. Harrison's Manual of Medicine, 16th edition. 2005, 267- 270
16. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology, 5th edition, USA Mc Graw-Hill, 1995, 490-506
17. Mast Ea, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical Utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood 2002; 99(4): 1489- 1491

18. Plazma Proteins, Immunoglobulins and Clotting factors. Harper's Biochemistry. 22th Edition. Lange, 1991, 613- 614
19. Fielding J. Serum Iron and Iron Binding Capacity. Iron. New-york. Churchill Livingstone, 1980, 15– 37
20. Cengiz C, Kimya Y. Maternal Fizyoloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Kitabevi, 1996, 239– 251
21. Kimya Y, Cengiz C. Gebeliğe Bağlı Annedeki Sistemik Değişiklikler. Obstetrik; Maternal-Fatal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001, 676–681
22. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, Öztürk G, Eren S. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum doğum tehdidinde kullanımı. Z. Kamil Tıp Bülteni 2003; 1:13–18
23. Choi WJ, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. Clinical Chemistry 1999; 45(9): 1562-1563
24. Catherine Nelson- Piercy. Sistemik Hastalıklar ve Gebelik. 2. Baskı, Nobel Tıp, 2003, 250- 268
25. Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KS, Gilstrop LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Haematological Disorders-Anemias. Williams Obstetrics 21th Edition. USA. The Mc Graw-Hill Companies, 2001, 1308–1310
26. Kurtay G, Özpak E. Hematolojik Hastalıklar ve Gebelik, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004, 375– 376
27. Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KS, Gilstrop LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi, Cilt 2, 21. Baskı, Nobel, 2005, 1308- 1311
28. Çoban A. Yenidoğan ve Hst-Perinatoloji. Pediatri, İstanbul, 1993,177– 185
29. Toppare FM. Genel Obstetrik-Fetal fizyoloji, erken neonatal fizyoloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara,1996, 233–237
30. Gedikoğlu G. Yenidoğanda hemopoetik adaptasyon. Pediatri cilt II, Nobel, İstanbul,1993, 347-349
31. Gupta R, Ramfi S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers; a randomised controlled trial. Indian Pediatr, 2002; 39: 130–135
32. Rao R, Georgiett MK. Neonatal iron nutrition. Semin Neonatal, 2001; 6: 425-435
33. Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. Am J Clin Nutr, 1999; 69: 115–19

34. Karimi M, Kadivar R, Yarmohammadi H. Assessment of the prevalence of iron deficiency anemia, by serum ferritin, in pregnant women of Southern Iran. *Med Sci. Monit*, 2002 Jul; 8(7): CR 488-92
35. Malhotra M, Sharms JB, Batras, Sharmas, Murthy NS, Aroro R. Maternal and perinatal outcome in varying depress of anemia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2002; 79: 93– 100
36. Pathak P, Kapil U, Yajnik CS. Iron, folate, and vit B12 stores among pregnant women in rural area of Haryana St, India. *Food Nutr Bull*. 2007 Dec; 28 (4): 435- 8
37. Soysal T. Anemiler, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, 2001: 33-47
38. Guyton A. *Tıbbi Fizyoloji*, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 1, 3. Baskı, İstanbul, Nobel, 1989, 59-71
39. Hoffman R, Banz EJ, Shatti SJ. *Haematology, Basic Principles and Practice*. 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1997: 456-465
40. Lee GR, Foerster J, Lukens J, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Edition, Mass Publisghing Co. 1999, 324- 327
41. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ. *William's Hematology*, 5th Edition, McGraw Hill, 1995, 126-130
42. Firkin F, Chestermann C, Penington D, Rush B. *deGruchy's Clinical Hematology in Medical Practice*. 5th Edition, , Blackwell Scientific Publications, 1989, 45-47
43. Hoffman R, Banz EJ, Shatti SJ. *Haematology, Basic Principles and Practice*. 3rd Edition, Churchill Livingstone, 2000: 446-484
44. Çınar C, Ozin B, DüNDAR S. Bir Juvenil Pernisyöz Anemi Olgusu. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, 1999; 23: 143-144
45. Ağaoğlu C, Camitez T, Eker R, Boysal SU, Oğuz F. Çocukluk Çağı Anemilerinin Tanı ve Sınıflaması, *Çocuk Sağlığı ve Hst*. Nobel, İstanbul, 2003, 433-444
46. Glader B. *Anemia: General Considerations*. 11th Edition of Wintrobe's Clinical Hematology. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 947- 978
47. Abraham S, Ram M, Britt R. Use of the WHO haemoglobin color scale in family welfare clinics in India. *Southesat Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2005, 36 (4): 976-978

48. Adebisi Y, Strayhorn G. Anemia in pregnancy and race in the United States: blacks at risk. *Fam Med.* 2005 Oct; 37 (9) : 655
49. Bashiri A, Burstein E, Sheine E. Anemia During Pregnancy and Treatment with Intravenous Iron. *Review of the Literature European Journal of obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine* 2003; 110: 2-7
50. Bakırcı G, Parlak Ş, Boran N. Gebelik ve Anemi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 1998, 8(1): 11-13
51. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Demir Eks. Anemisinin Kontrolü. *Halk Sağlığı Kurumu Derneği, Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı. Teknik Rapor No:7*
52. Çakmak., P, Yağmur, M., Yuvaç, O., Var, T., Güngör, T., Mollamahmutoğlu L: Gebelik Öncesi Dönem ve Gebelikte Folik Asit Kullanımı. *Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler* 2006; 3(3):157-161
53. Hough, R., Ul Haq, I. İç Hastalıkları. *Güneş Kitabevi*, 2001, 122-134
54. Mathai, M., Sanghvi, H., Gidotti, R.,J.:“Managing Complations in Pregnancy and Childbirth, A Quide For Midwives And Doctors. *Integrated management of pregnancy and Childbirth. Department of Repruductive Health and Research. WHO,2000.*
55. Taşkın L., *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 3. Basım, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 1998.*
56. Durmuş, İmamoğlu, N. Anne Kanındaki Demir Bağlama Kapasitesi ve Ferritin Düzeylerinin Fetal Değerler İle İlişkisi. *Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim hastanesi, Uzmanlık tezi, Danışman Doç. Dr. Ahmet Gülkılık İstanbul, 2005.*
57. Jasti, S. *Determinants Of Adherence To Use Of Prenatal Multivitamin/Mineral Supplements Among Low Income Pregnant Women. University Of North Carolina, Doctor of Philosophy teheses, (Advisor: Phd, PD A. M. Siega Riz).*
58. Bobak İ, Jensen M, *Maternity&Gynecology Care. Mosby , 1998, 96-98*
59. Greer J, Foerster J, Lukens J, George M, Paraskevas GB. *Wintrobe’s Clinical Hematology. Lippincott Williams&Wilkins, 2004, 176-177*
60. Kitzinger S. *TheNew Midwifery. Ed:Page. L.,A., Churchill Livingstone, U.K, 2000*
61. Novak J,C, Brom B. *Maternal and Child Health Nursing. Mosby, 1999.*

62. Smith RP. Netter's Obstetrics, Gynecology and Women's Health. Icon Learning Systems. Canada, 2002.
63. Kitzinger, S. The New Midwifery. Ed: Page. L., A., Churchill Livingstone, U.K., 2000
64. Lowdermilk, D., L., Perry, S., E.: Maternity & Women's Health Care. Mosby Inc. 2004.
65. Simpson K, Creehan PA. Perinatal Nursing, Lippincott Company, 2001.
66. Apak, H.: Hemoglobinopatiler ve Talasemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eğitim Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001.
67. Arslan, H., Engin, F., Ekşi, Z., Can, Ö.: Evlilik Öncesi Çiftlerin Üreme Sağlığına Yönelik Eğitim Ve Danışmanlık Gereksinimlerinin Belirlenmesi. 1. Uluslararası & 8. Ulusal Hemşirelik kongresi Kongre Kitabı, Antalya, 2000, S.94-98
68. Bodnar, L., M., Scanlon, K., S., Freedman, D., S., Siega Riz, A., M., Cogswell, M., E.: High Prevalance Of Postpartum Anemia Among Low-Income Women In The United States. Am. J. Obstetric Gynecol. 2000, 185(2):438-443,
69. Cogswell, ME., Paruanta, I., Liza, Yip, R., Brittenham, GM.: Iron Supplementation During Pregnancy, Anemia and Birth Weight: A randomized controlled trial, The American Clinical Nutrition, 2003, 78(4) Abstracts:773.
70. Coşkun, A., Karanisoğlu, H.: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları, 1996.
71. Tekinalp GT, Oran O, Gürekn B, Saraçel M. Relationship between maternal and neonatal iron stores. The Turkish Journal of Pediatrics 1996; 38: 439– 445
72. Msolla MJ, Kinabo JL. Prevalence of anemia in Pregnant Women During the Last Trimester. International Journal of Food Sciences 1997; 48: 265-270
73. Milman N, Iboen KK, Christensen JM, Serum ferritin and iron status in mothers and newborn infants. Acta Obstet. Gynecol Scand 1987; 66:2005- 24
74. Sakande J, Sawadogo D, Nacoulma EW. Maternal and neonatal iron status in Ivory Coast. Sante 2004, Jan-Mar; 14(1): 17-20
75. Thararaj VK, Sostry G, Reddy V, Relationship between maternal and cord serum ferritin. Indian Pediatrics 1986; 23: 29– 32
76. Kilbride J, Baker TG, Parapia LA, Khoury SA Anemia during pregnancy as a risk factor for iron deficiency anemia in infancy, a case-control study in Jordan International Journal of Epidemiology 1999; 28: 461- 468.

77. Okuyama T, Tawoda T, Furuya H, Villec CA. The role of transferrin and ferritin in the fetal-maternal-plasental unit. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 344–50
78. Hou J, Cliver SP, Tamura T, Jhonston KE, Goldenberg R. Maternal Serum Ferritin and Fetal Growth. *Obstetrics and Gynecology*, 2000; 95: 447-452
79. Sipahi T, Demirci K, Tavit B. Maternal ve kord kanı hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Hematology*, 2003, 20: 3
80. Choi JW, Kimcs, Pai SH, Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. *Acta Paediatrica* 2000; 89: 675–9
81. Harthoorn-Loothuizen EJ, Lindemone J, Longenhuijsen M. AC Does Iron-deficient erythropoiesis in pregnancy influence fetal iron supply
82. Agrawal RM, Tripathi AM, Agrawal KN, Cord blood haemoglobin, iron and ferritin status in maternal anaemia, *Acta paediatrica, Scand* 1983; Jul:72(4):545-8
83. Altınkaynak S, Alp H, Bastem H, Selimoğlu M, Energin M, Serum ferritin and hemoglobin levels of mothers and their newborns. *Turk J Pediatr* 1994; Oct-Dec 36(4):289-93.
84. Singla PN, Tyapi M, Kunar A, Dash D, Shonkar R. Fetal growth in maternal anemia. *J Trop Pediatr*. 1997; 43(2):89–92
85. Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310: 489-491
86. Georpieff MK, Wewerks SW, Nelson CA ve Repnier RA Iron Status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J. Pediatr* 2002; 141: 405– 9
87. Sweet DG, Savage G, Tumban TRJ, Lapp TRJ, Holliday HL. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 40-43