

T.C.
SAGLIK BAKANLIğI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİğİ KOORDİNATÖRLÜğÜ
Koordinatör Şef: DOÇ. DR. ORHAN ÜNAL

DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EğİTİM
ARAŞTIRMA HASTANESİ GEBE
POLİKLİNİğİNE BAŞVURAN GEBELERDE
ANEMİ PREVALANSI VE ETYOLOJİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. FULYA BAYER PEHLİVANOğLU
İstanbul- 2008

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden 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, eski koordinatörümüz sayın Prof. Dr. Ayça Vitrinel'e, 3.Genel Cerrahi Klinik Şefi sayın Doç. Nemci Kurt'a, 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, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm klinik şef yardımcıları, baş asistanları, uzmanları, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tüm asistanlığım süresince bana destek olan değerli arkadaşım sayın Dr. Nihan Demir'e , tez çalışmalarım esnasında bana desteklerinden dolayı arkadaşım sayın Dr. Murat Bektaş'a ve özellikle daima desteğini hep yanımda hissettiğim sabrını, bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden sayın Op. Dr. Oluş Api'ye, asistanlığımın son dönemlerinde birlikte çalışma imkanı bulduğum deneyimlerimden çok faydalandığım ve örnek aldığım sayın Uzm. Dr. İsmet Tamer'e ve son olarak da her zaman yanımda olan ve beni destekleyen annem, babam ve canım kardeşim sayın Dr. Sevinç Bayer Erdoğan'a, hayatıma girdiği günden beri daima yanımda olup her konuda bana destek olan eşim sayın Dr. Volkan Pehlivanoglu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fulya Bayer Pehlivanoglu

İstanbul - 2008

KISALTMALAR

DEA : Demir Eksikliği Anemisi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

KC : Karaciğer

HCL : Hidroklorik Asit

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

PA : Pernisiyöz anemi

MCV : Ortalama eritrosit hacmi

MCH : Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC : Korpüsküler hemoglobinin konsantrasyonu

DNA : Deoksiribonükleik asit

RDA : Önerilen Günlük Miktar

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

AÇSAP : Ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
ANEMİ.....	6
ANEMİ SINIFLANDIRMASI.....	8
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	11
Tanımı ve tarihçesi.....	11
İnsidans.....	13
Etyoloji.....	14
Patogenezi.....	14
Demir metabolizması.....	14
Demir gereksinimi.....	15
Vucuda demirin sağlanması.....	16
Demir emilimi.....	17
Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	19
MEGOBLASTİK ANEMİ.....	22
Vitamin B12 eksikliği.....	22
Folat eksikliği.....	26
ANEMİNİN KLİNİK SEMPTOMLARI.....	27
ANEMİNİN GENEL MUAYENE BULGULARI.....	29
GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	30
GEBELİK ANEMİLERİ.....	32
Fizyolojik gebelik anemisi.....	32
Gebelikte anemi tipleri.....	33
Gebelerde demir eksikliği anemisi.....	34
Gebelikte megoblastik anemiler.....	36
YÖNTEM GEREÇ.....	43
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	53
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	58

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte sağlıklı beslenme, termde gelişimini tamamlamış fetüsü, komplike olmamış bir gebelik süreci ve doğum ile başarılı bir laktasyon döneminin olasılığını arttırırken; postpartum obezite riskini azaltarak uzun dönemde anne sağlığını iyi yönde etkiler (1).

Gebelikte oluşan fizyolojik adaptasyon sürecinde, bazı vitamin ve minerallerin düzeylerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Gebelik süresince, Vitamin B6, Vitamin B12, folat düzeyleri yaklaşık %50 oranında azalırken, 1,25-Dihidroksivitamin D düzeyi artış gösterir. Serumda demir, total ve iyonize kalsiyum, magnezyum ve çinko düzeyleri azalırken, bakır düzeylerinde artış meydana gelir. Tavsiye edilen günlük besin miktarı [Recommended Daily Allowance (RDA)], belli yaşta ve cinsiyetteki hemen hemen bütün sağlıklı insanların beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak ortalama besin alım miktarıdır. RDA değerleri; beslenme alışkanlıkları, iklim ve diğer bölgesel faktörler dolayısıyla ülkeler arasında farklılıklar gösterse de gebelikte önerilen RDA miktarları Tablo 1.1’de gösterilmektedir (1-3).

Tablo 1.1 Tavsiye edilen günlük besin miktarı (RDA)

Besin	Gebelik dışı	Gebelik	Artış (%)	Emzirm e
Enerji	2200 kkal	2500 kkal	+14	2640 Kkal
Protein	50 mg	60 mg	+20	65 g
Vit A	800 µg	800 µg	0	1300 µg
Vit D	5 µg	10 µg	+100	10 µg
Vit E	8 µg	10 µg	+25	12 µg
Vit K	-	65 µg	-	65 µg
Vit C	60 mg	70 mg	+17	95 mg
Tiamin	1.1 mg	1.5 mg	+36	1.6 mg
Riboflavin	1.3 mg	1.6 mg	+23	1.8 mg
Niasin	15 mg	17 mg	+13	20 m
Vit B6	1.6 mg	2.2 mg	+37	2.1 mg
Folat	180 µg	1 g		280 µg
Vit B12	2 µg	2 µg	+10	2.6 µg
Kalsiyum	800 mg	1200 mg	+50	1200 mg
Fosfor	800 mg	1200 mg	+50	1200 mg
Mg	280 mg	320 mg	+14	355 mg
Demir	15 mg	30 mg	+100	15 mg
Çinko	12 mg	15 mg	+25	19 mg
İyot	105 µg	175 µg	+17	200 µg
Selenyum	55 µg	65 µg	+18	75 µg

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun, dünyadaki gebe kadınların ise yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir. Dünyadaki tüm kadınların 1/3'ünden fazlasında da anemi vardır. Bu nedenle anemi, kadın sağlığı ve gebe sağlığı açısından çok önemle ele alınması gereken bir sorundur.

Gebelikte oluşan hemodilüsyon hemoglobin konsantrasyonunu azaltır. Anemi, birinci ve ikinci trimesterlerde hemoglobin 11 g/dl, hematokrit %33 altında olması, üçüncü trimesterde hemoglobin 10.5 g/dl, hematokrit %32 altında olması şeklinde tanımlanmıştır. Ciddi anemi anne ölümlerinde beş kat artışa yol açmaktadır. Anemik annelerde doğum veya gebelik kayıpları sırasındaki düşük düzeylerdeki kan kayıpları ciddi sonuçlara hatta kalp yetmezliği gelişmesi ile anne ölümlerine yol açabilir. Anemi ayrıca annenin genel sağlığını bozarak kendiliğinden düşük, preterm eylem, postpartum kanama ve puerperal sepsis riskini artırır (1,4,5). Bu çalışmada, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran gebelerde anemi prevalansı ile etiyolojinin saptanması ve bunu etkileyen bazı faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır. Sonuçlara göre bölgedeki obstetrik hizmetlerde bu konu ile ilgili gereken müdahalenin yapılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

ANEMİ

Anemi klinik olarak, hasta için geçerli referans aralığının altında bulunan kan hemoglobin veya hematokrit değeri şeklinde tanımlanır (6).

Referans değerleri sağlıklı bir grup hastanın hemoglobin veya hematokrit değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralık olarak tanımlanmıştır. Hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinse göre değişiklik gösterdiğinden referans aralık belirlenirken bu parametrelere göre düzeltme yapılmalıdır (6).

Eritrositler, vücutta her organa oksijen taşırlar ve karbondioksitin akciğer yoluyla dışarı atılmasını sağlarlar. Eritrosit, bu amaç için uyarlanmıştır. Bikonkav disk şekli, gaz alışverişi için zar düzeyini en üst düzeyde arttırmaya yaramakta, iskelet ve zar yapısı, mikro damarları geçebilmesi için yeterli esneklikte olmaktadır. Eritrosit istirahat

halindeki çaplarının dörtte bir çapındaki kapillerden geçiş; zardaki protein (bant3, glikoforin) ile eritrosit iskeletini oluşturan alttaki sitoplazmik proteinlerin (spektrin, ankin, protein 4,1) etkileşimleriyle olanaklı olmaktadır (7-9).

Olgun eritrositlerde çekirdek bulunmamaktadır ve yaşamları, çekirdek atılmadan ve periferik dolaşıma salınmadan önce sentezlenen proteinlere dayanmaktadır. Olgun bir eritrositin sitoplazmik proteinin %98'i hemoglobin, kalanı ise anaerobik metabolizma ve heksoz monofosfat şantı için gerekli olan enzimatik proteinlerden oluşmuştur (8, 9).

Hemoglobin Tayini

Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivativesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edilir. Bu amaçla kan örneği Drabkin solüsyonu (potasyum ferrisyanid, potasyumsyanid) ile karıştırılır. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur

Hematokrit Tayini

Kan örneğinde eritrositlerin kapladığı toplam hacmin örnek hacminin bütününe oranıdır. Manuel kan sayımı yöntemleri arasında hata payı en az olan tetkik kapiller tüplerle hematokrit tayinidir. Otomatik kan sayım cihazları ise hematokrit değerini doğrudan ölçümle değil MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplarlar.

Eritrosit Sayımı

Manuel sayımda hata payı yüksek olduğundan otomatize yöntemlerle saymak gerekir. Belirgin lökositöz varlığında sayımda hata olabilir.

MCV (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi- OEH)

MCV eritrositlerin ortalama hacimlerini gösterir. Anemi sınıflandırılmasında önem taşır. Erişkinlerde normal değeri 80-100 fentolitredir (fL). Otomatize yöntemlerde doğru bir şekilde ölçülürken eritrosit ve Hct değeri bilinen bir kişide $MCV: Hct \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı}$ formülü ile hesaplanabilir. Soğuk aglutinin hastalığında hatalı yanlış yüksek değerlere rastlanabileceği gibi belirgin hiperglisemililerde (kan şekeri > 600 mg/dl) eritrositlerin şişmesi nedeniyle yanlış yüksek değerler görülebilir.

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin: Ortalama Eritrosit Hemoglobini-OEHb)

Eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını verir. Normal değeri 30-34 pikogramdır (pg). Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı da az olacağından MCV ile paralel seyrederek. MCH: $Hgb \times 10 / \text{Eritrosit sayısı}$ formülü ile hesaplanabilir. Pikogram ile ifade edilir.

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu- OEHK)

Eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun içindeki hemoglobin miktarı %30-36 arasındadır. MCHC bu özelliğinden faydalanılarak kan sayımı cihazlarında kontrol parametresi olarak kullanılır. Herediter sferositozda MCHC yükselir.

MCHC (%): $Hgb \times 100 / Hct$ formülü ile hesaplanabilir.

RDW (Red Cell Distribution Width)

Eritrosit büyüklüklerinin dağılım genişliğini (anisoz) verir. RDW-CV (coefficient variation) ve RDW-SD (standart deviation) olarak iki şekilde ifade edilebilir. Örnekteki eritrositlerin eritrosit volüm heterogenitesini ortaya koyar.

Mikrositer anemili bazı hastalarda demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırımında yardımcı olabilir.

ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Anemiler morfolojik ve etyopatogenetik olarak sınıflandırılır. Pratikte daha çok morfolojik sınıflandırmadan yararlanır.

Morfolojik Sınıflandırma

Anemiler OEH (ortalama eritrosit hacmi = mean corpuscular volume - MCV) ve eritrosit morfolojisine dayanılarak üç morfolojik tipe ayrılır.

I. Normositik Anemiler

Normositik anemilerde OEH normal sınırlar içerisindedir (OEH: 80-100 fL).

Normositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler (talasemi'ler hariç)

- Aplastik anemi
- Saf kırmızı dizi aplazisi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lösemiler, lenfomalar, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
- Endokrin hastalıklar
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer hastalıkları
- Kronik hastalıklar anemisi
- Protein malnütrisyonu
- Skorbüt

II. Mikrositik Anemiler

Mikrositik anemilerde OEH azalmıştır. (OEH < 80 fL). Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi nedenleri :

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemi
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi
- Kronik hastalıklar anemisi (bazen)

III. Makrositik Anemiler

Makrositik anemilerde OEH artmıştır. (OEH > 100 fL). Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Megaloblastik anemiler

Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Çevresel kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır (ovalomakrositöz).

Megaloblastik anemi nedenleri:

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

2. Nonmegaloblastik makrositik anemiler

Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez vardır. Çevresel kanda görülen makrositler yuvarlaktır. Non-megaloblastik makrositik anemiye yol açan

hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Burada saptanan makrositoz genellikle hafiftir.

Non-megaloblastik makrositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler
- Lösemiler, özellikle akut lösemiler
- Myelodisplastik sendromlar
- Karaciğer hastalığı
- Aplastik anemi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
- Alkolizm
- Hipotiroidi
- Skorbüt

Etyopatogenetik Sınıflandırma

Anemiler etyopatogenetik olarak da üçe ayrılır.

- I. Kan kaybı,
- II. Eritrosit yapımında azalma,
- III. Eritrosit yıkımında artma.

I. Kan Kaybı

- Akut kanama anemisi

II. Eritrosit Yapımında Azalma

1. Hemoglobın sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi

2. DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler)

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.

- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler
 - Diğerleri
3. Pluripotent kök hücrede bozukluk
- Aplastik anemi
 - Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi
4. Eritroid kök hücrede bozukluk
- Saf kırmızı dizi aplazisi
 - Kronik böbrek yetmezliği anemisi
 - Endokrin hastalıklarda görülen anemiler
 - Konjenital diseritropoetik anemiler
5. Eritropoetik regülasyonda bozukluk
- Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler
6. Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar
- Kronik hastalıklar anemisi
 - Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler
 - Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)

III. Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

- Eritrosit içi bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (intrakorpüsküler hemolitik anemiler)
- Eritrosit dışı bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler)

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Tanım ve tarihçe:

Demir eksikliği anemisinin klinik belirtilerinin çok eski zamanlarda tanımlandığı anlaşılmıştır.

Günümüze kadar gelmiş en eski el yazması olan Mısır tedavi el kitabı: Papirus Ebers'de M.Ö. 1500'lerde solukluk, dispne ve ödemle karakterize bir hastalık tarif edilmiştir.

Ortaçağ tarihçileri bu eski zamanlardan kalma ancylostomal anemiyi demir eksikliğinin bir formu olarak tanımlamışlardır.

16.yy ortalarından sonra chlorosis ya da yeşil hastalık olarak Avrupalı bilim adamları tarafından çok iyi biliniyordu.

Fransa'da 17.yy'ın ortalarında bu hastalığın tedavisinde demir tuzları kullanılmaya başlandı. Çok geçmeden demir Sydenham tarafından chlorosisin spesifik tedavisi olarak önerildi.

1830–1930 yılları arasında 100 yıl boyunca chlorosis tedavisinde etkili olmayan dozlarda demir kullanıldı.

20. yüzyılın başında chlorosisin kandaki demir miktarının düşmesi ve hipokromik eritrositlerin ortaya çıkması ile karakterize olduğu saptandı.

Demir eksikliği ve demir metabolizması ile ilgili esas çalışmalar bu yüzyılda yapılmıştır.

Demir eksikliği: Vücuttaki demir miktarının normalden daha az olması durumudur.

Demir depleyonu: Demir eksikliğinin en erken safhasıdır. Bu safhada depo demiri azalmıştır ya da tükenmiştir. Fakat serum demir konsantrasyonu ve kan hemoglobin seviyesi normaldir.

Anemi olmadan demir eksikliği: Azalmış veya tükenmiş depo demiri, genellikle düşük serum demir konsantrasyonu ve transferrin saturasyonu ile karakterizedir.

Demir eksikliği anemisi: Azalmış ya da tükenmiş demir depoları, düşük serum demir düzeyi, düşük transferrin saturasyonu, düşük hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri ile karakterizedir (17). Bilinen demir kompartmanları ile değişik derecelerdeki klinik demir eksikliğinin şematik olarak görünümü Şekil 1.1'de görülmektedir (18).

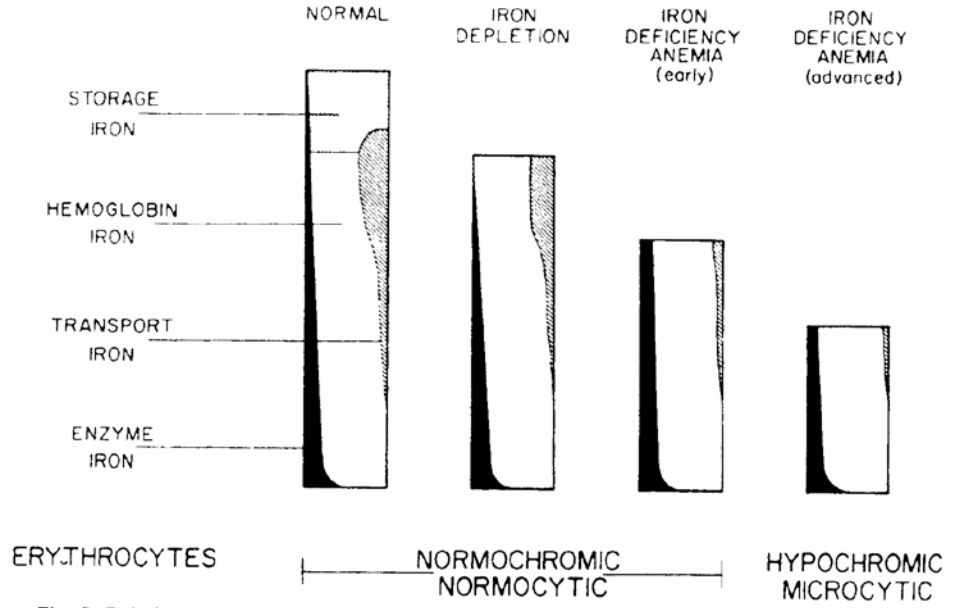


Fig. 5. Relationships of known iron compartments to various stages of clinical iron depletions as depicted in the cellular appearance of the RBC.

Şekil 1.1: Demir kompartmanları ile demir eksikliği arasındaki ilişki

Nadir durumlarda (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi) demir deplesyonu olmadan demir eksikliği anemisi oluşabilir.

İnsidans:

Demir eksikliği anemisi muhtemelen dünyada en sık görülen anemi şeklidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik gruplarda görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır (17, 19, 20).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre; demir eksikliği anemisi dünya nüfusunun %30'unu (yaklaşık 1,3 milyar insanı) etkilemektedir. Okul öncesi çocukların yaklaşık %43'ü, okul çağı çocuklarının %37'si ve gebe kadınların %51'i anemiktir.

Kadınların %50'sinde ve gebelerin %90'ında henüz anemi başlamamış olmakla beraber demir depolarının ileri derecede azaldığı (demir eksikliği) saptanmıştır (20).

Yapılan bir çalışmada demir verilen gebelerin %93' nün kan hemoglobin konsantrasyonunun 11g/dl'nin üzerinde olduğu ve plasebo alan gebelerin sadece %42'sinde bu kan hemoglobin seviyesi elde edilmiştir (17).

Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliği anemisi % 2–5 oranında görülür ve daha çok GİS kanaması ve malabsorbsiyona bağlı olarak gelişir (21).

Etyoloji:

Demir eksikliği diyetle yetersiz demir alımına, demir malabsorbsiyonuna, kronik kan kaybına, gebelikte ve emzirme döneminde demirin fetus ve infant eritropoezi için kullanılmasına, hemoglobinüri ile birlikte intravasküler hemolize ya da bütün bu faktörlerin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir (17).

Patogenezi:

Kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gereken demir miktarı yetersiz olduğu zaman demir eksikliği anemisi gelişir. Kan kaybı, artan ihtiyaç veya emilim bozukluğu nedeniyle demir eksikliği meydana geldiğinde depolardaki demirin mobilize olması ile bu eksiklik giderilir ve hemoglobin yapımı için gerekli demir sağlanmış olur.

Dokulardaki demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogenezi başlıca üç faktör rol oynar:

1. Fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı
2. Kanamalara bağlı kan kaybı
3. Yetersiz demir alımı (20).

Tablo 1.2’de demir eksikliğin gelişim evreleri serum değerlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (22).

Tablo 1.2 Demir eksikliğin gelişim evreleri

	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir eksikliği Erken dönem	Demir eksikliği Geç dönem
Serum ferritin	N	Düşük	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	Düşük	<16	<16	<16
FEP	N	N	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,düşük	Düşük
Epitelyumyal değişimi	N	-	-	-	+
İlik demiri	N	Düşük	-	-	-

FEP: eritrosit serbest protoporfirini, N: normal

Demir metabolizması:

Demir tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. En önemli görevi hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demir; ferröz (Fe⁺⁺) ve ferrik

(Fe⁺⁺⁺) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeni ile oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri birçok metabolik olayı katabolize eder.

Hemoglobindeki demirin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır. Hemoglobin dört globin zincirinden oluşan tetramerdir. Her globin zinciri bir demir atomu içeren hem grubuna bağlıdır. Hemoglobinin molekül ağırlığı 66000 daltondur. Eritrosit proteininin %95'ini hemoglobin oluşturur. Myoglobindeki demir kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu sağlar (24).

Normal erişkin bir insanda toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4gr (3-5gr) 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 (20).

Miadında doğan bebeklerin organizmasında yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktar daha düşüktür (erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35-40 mg/kg) (19, 25, 26). Erişkin bir insanda demirin vücuttaki dağılımı tablo 1.2'de gösterilmiştir (20).

Demir gereksinimi:

Demir fizyolojik olaylarda kullanılmak üzere her gün belli miktarlarda alınması zorunlu bir mineraldir. Normal günlük bir diyetle 10-20 mg demir bulunur. Diyetle alınan bu demirin ancak %5-10'u barsaklardan emilir (20,22,23,26). Tablo 1.3'te günlük diyetle bulunması gereken demir miktarları görülmektedir (22).

Tablo 1.3 Erişkindeki demir kompartmanları

Kompartmanlar	konsantrasyonları	
	Demir	
1. fonksiyonel demir	Erkeklerde	Kadınlarda
Hemoglobin	31 mg/kg	28 mg/kg
Myoglobin	5 mg/kg	5 mg/kg
Hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
Non-hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
2. transport demir		
Transferin	<1(0,2) mg/kg	<1(0,2)mg/kg
3. depo demir		
Ferritin	8 mg/kg	4 mg/kg
Hemosiderin	4 mg/kg	2 mg/kg

Tablo 1.4 Günlük besinsel demir gereksinimi

Erkek	1 mg
Kadın	2-3 mg

Reprodüktif yaştaki	2-3 mg
Gebeler	3-4 mg

Vücuda demirin sağlanması

Hemoglobin ve diğer demir içeren proteinlerin üretiminde kullanılan demir, ya gıdalar ile ya da demirin yeniden kullanıma sunulması ile sağlanmaktadır. Gıdanın içeriğine göre demir içeriği de değişmektedir.

Gıdalar içerisinde demir “hem” ve/veya “hem olmayan demir”(nonhem-inorganik) olarak bulunmaktadır. Hem bileşiği içindeki demirin (örneğin; kırmızı etteki demir) emilimi hem olmayan bileşikler içerisindeki demirden (örneğin ıspanaktaki demir) daha iyidir. Hem; gastrik asiditeden ve gıdalardaki kompozisyonundan etkilenmeden emilir. Mukozada demir hem’den ayrılır ve mukoza hücrelerinden doğrudan plazmaya geçer. İnorganik demirin çoğu ferrik (Fe^{+++}) iyon şeklindedir (26, 25). Az miktardaki ferro (Fe^{++}) şeklindeki demir ise hava ile hemen feri (Fe^{+++}) şekline okside olur (28).

Demirin emilimi:

Vücuttaki demir dengesinin regülasyonunda emilimin atılımdan daha büyük bir rolü vardır (30).

Gastrointestinal yolun tamamı demir absorbe etme yeteneğine sahiptir. Fakat en fazla emilim duodenumda ve jejunumun proksimal kısımlarında olur.

Demir ferro (Fe^{++}) halinde kolaylıkla emilir. Ancak besinlerle alınan demirin çoğu (%90) ferri (Fe^{+++}) şeklindedir. Ferik demir $pH > 2$ olan ortamlarda çözünemez ve biyoyararlanımı söz konusu olmaz. Mideden demir emilimi çok az düzeydedir. Ancak mide sekresyonları demiri çözümler ve Fe^{++} şekline indirgenmesini sağlayan askorbik asit ve diğer maddelerle çözülebilen kompleksler haline gelmesini sağlar (22, 27, 28, 29).

Emilebilecek demir miktarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler Fe^{+++} ile çözümler şelatlar oluşturup absorpsiyona yardımcı olurken; fitat, tannat, oksalatlar ve antiasitler demir ile reaksiyona girerek ince barsakta suda çözünmeyen (dönüşümsüz) şelatlar oluştururlar ve böylece absorpsiyonu olumsuz etkilerler (22,28,29). Pankreatik sıvılar ise demir emilimini inhibe ederler (28).

Tablo 1.5'te demir emilimini etkileyen faktörler ayrıntılı olarak gösterilmiştir (18).

Tablo 1.5 Demir emilimini etkileyen faktörler

	Emilimi artıranlar	Emilimi azaltanlar
<i>Demir içeriği</i>		
Demir formu	Hem demiri Uygun demir tuzu Demir eksikliği	enterik kaplı kapsüller
<i>İntralüminal faktörler</i>		
İntestinal sekresyon	Hidroklorik asit	Aklorhidri
Mide içeriği	Safra, intrinsik faktör	Oksalat,fitat,fosfor,kab
İntestinal motilite	Askorbik asit ve	onat
Selatör	diğer asitler Sistein,atropin	Katartikler EDTA,desferraksomin
<i>Mukozal faktörler</i>		
Hastalık durumu	İntermittan çıkış	Gastrektomi
hücreesel	darlığı Azalmış mukozal demir	Lipom Kronik diyare (sprue) Artmış mukozal demir
<i>Sistemik faktörler</i>		
Eritropoez	Akut kan kaybı	Aplastik anemi
Demir ihtiyacı	Hemolitik anemi Hipoksi Gebelik Büyüme	Transfüzyon Kemik enfeksiyon Kilo kaybı Talassemi

Demirin büyük kısmı ince barsağın üst kısmından emilir. Diğer mukoza hücreleri de demir taşıyabilirler ancak emilime uygun hücrelerin büyük bölümü duodenum ve jejunumun proksimal kısmındadır. Mukoza hücreleri bir hücre içi demir taşıyıcısı içerir.

Demirin bir kısmı taşıyıcıdan mitokondrilere verilirken kalan kısım mukozal hücrelerindeki apoferritin ile plazmadaki demir taşıyan bir polipeptit olan transferine paylaşılır.

Apoferritin; molekül ağırlığı yaklaşık 500000 olan globüler bir proteindir. Molekül ağırlığı 18000 olan 24 eş subunitten oluşmuştur. Demir bir ferrihidroksifosfat miçeli oluşturur ve ferritindeki bu alt birimler oluşan miçeli çevreler. Bir ferritin molekülü 4500 adet demir atomu içerebilir (10, 13, 15). Diğer bir çok dokuda bulunan apoferritin demir ile birleşerek ferritini yapar. İnce barsak hücrelerinde ferritine bağlı demir bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde barsağa dökülmesi ile kaybedilir ve dışkı ile atılır (28).

Demir eksikliği anemisinin nedenleri:

Artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında oluşur. Tablo 1.5'de demir eksikliği anemisinin nedenleri görülmektedir (22).

Tablo 1.5 Demir eksikliği nedenleri

1-Artmış gereksinim

Gebelik

Süt verme

Gelişme yaşları

2-Artmış demir kaybı

Reproduktif sistem

Menoraji-metroraji

İntrauterin kontraseptif aletler

Gastrointestinal sistem

Kanama
Özefajitis, özefagus varisleri
Hiatal herni
Peptik ülser
İnflamatuvar barsak hastalığı
Hemoroidler
Mide, kolon karsinomları
Hereditör anjiyodisplazi
Hemorajik telenjektazi
Divertikülozis
Parazitolar
Üriner sistem
Kronik böbrek yetmezliği
Hemoglobinüri
Paroksizmal gece hemoglobinürisi
Kronik kan verenler(donörler)
Hemostaz bozuklukları
Solunum sistemi
İdiyopatik pulmoner fibrozis
3-Yetersiz demir alımı
Besinsel
Vejetaryen
Yaşlılar
Emilim bozuklukları
Aklorhidri
Mide cerrahisi
Çölyak hastalığı
Pika

HİPOKROM ANEMİLERİN AYIRICI TANISI

Tablo 1.6

	Demir eksikliği	Kronik hastalık anemisi	Talasemi	Sideroblastik anemi
MCV	↓	N,↓	↓↓	N,↓,↑
Serum ferritin	↓	N,↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Transferin sat.	↓	N,↓	N	N,↑
İlik demiri	-	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N

HbA2, HbF	N	N	N,↑ beta	N
-----------	---	---	----------	---

N:normal, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, MCV: ortalama eritrosit hacmi

MEGALOBLASTİK ANEMİ

Megaloblastik anemiler makrositozun en sık nedenini oluştururlar ve DNA sentezinde bozukluk sonucu ortaya çıkarlar. MCV artışı saptanan anemili olguların %30-50'sinde vitamin B12, folat veya ikisinin birlikte eksikliği söz konusudur (49).

Tablo 1.7

I. Folat eksikliği

A- Alım eksikliği

1.Yetersiz beslenme

Yaşlılık, alkolizm

Hiperalimentasyon

Hemodiyaliz

Prematüre yeni doğan

Sentetik diyetle beslenme

Keçi sütü ile beslenme

2.Emilim kusuru

Non tropikal sprue

Tropikal sprue

Barsak(jejunum) rezeksiyonu

Diğer incebarsak hastalıkları

B- Folat gereksinim artışı

Gebelik

Kronik hemolitik anemi

Eksfoliyatif dermatit

Myeloproliferatif hastalıklar

Hipertiroidi

C- İlaça bağlı folat eksikliği

II. Vitamin B12 eksikliği

A- Alım eksikliği

Vejetaryen diyetle beslenme

B- Emilim eksikliği

1.Gastrik nedenler

Pernisiyöz anemi

Gastrektomi (total, parsiyel)

Kostik madde hasarı

Zollinger-Ellison sendromu

2.İntestinal nedenler

İleal rezeksiyon

Rejyonel enterit

Skleroderma

Parazitöz(Diphlobotrium latum)

Kör halka sendromu,

Divertikül,

Darlık, Anastomoz, Fistül

3.Pankreas hastalıkları

4.Disfonksiyonel intrinsek faktör

5.Ailevi selektif vitamin B12 Emilim bozukluğu (Imerslund-Gräsbeck send.)

6.İlaça bağlı Vit. B12 Emilim eksikliği

III. Kombine Folat ve Vitamin B12 eksikliği

1.Tropikal sprue

2.Gluten enteropatisi

IV. Akut megaloblastik anemi

1.Nitroz oksit anestezisi

2.Ağır hastalık ve zayıf antifolat alımı (ör. trimetoprim)

3.Diyaliz

4.Total parenteral beslenme

V. Megaloblastik anemi nedeni olan diğer ilaçlar

1.Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri

2.Purin antagonistleri

3.Pirimidin antagonistleri

4.Alkilleyiciler

5.Zidovudin

VI. Kalıtsal metabolik boz.

1.Orotik asidüri

2.Lesch-Nyhan sendromu

3.Tiamine yanıtı

Oral kontraseptifler	megaloblastik anemi
Bazı antikonvülsan ilaçlar	4. Transkobalamin II eksikliği
Triamteren	5. Homosistinüri, metil
Kolestiramin	malonik asidüri
	6. Folat metabolizması enzim
	eksiklikleri
	<i>Metiltetrahidrofolat</i>
	<i>transferaz</i>
	<i>Formimino transferaz</i>
	<i>Dihidrofolat redüktaz</i>

Tablo 1.7 nin devamı

Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 veya kobalamin eksikliği yaşlı hastalarda sık olmakla beraber sinsi olduğu için atlanır veya araştırılmaz. Buna karşın komplikasyonların, özellikle de nöropsikiyatrik ve hematolojik önemi nedeni ile tüm yaşlılarda taranması önemlidir (49).

Endüstrileşmiş toplumlarda vitamin B12 eksikliği prevalansı yaklaşık %20 (çalışmada kullanılan kriterlere göre %5 ile %60 arasında) olarak bildirilmiştir (49). Framingham çalışmasında yaşlılarda prevalansın %12 olduğu bildirilmiştir (50). Andres ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 65-98 yaş arası hastalarda %4,8'lik vitamin B12 eksikliği prevalansı tespit etmişlerdir (49).

B12 eksikliğinin en sık nedeni, besin-B12 malabsorbsiyonu ve pernisiyöz anemidir (49). Çalışmalarda besin-B12 malabsorbsiyonu B12 eksikliği olan yaşlılarda %60-70, pernisiyöz anemi (PA) ise %15-20 oranında neden olarak saptanmıştır (51). Besin-B12 malabsorbsiyonun primer nedeni atrofik gastrittir. 65-75 yaş aralığında atrofik gastrit sıklığı %33 iken, 80 yaş ve üstünde bu oran %40'a çıkmaktadır. Besin-B12 malabsorbsiyonun diğer nedenleri ise kronik Helicobacter Pylori taşıyıcılığı, intestinal mikrobiyal çoğalma ve uzun süre biguanid (metformin), antiasit, proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı; kronik alkolizm, gastrektomi, ekzokrin pankreas yetmezliği ve Sjögren sendromudur. PA'da vitamin B12 eksikliğinin diğer sık nedenlerinden birisidir. PA gastrik mukozanın otoimmün destrüksiyonunun olduğu bir hastalıktır. PA; vitiligo, tiroid bozuklukları, Addison hastalığı ve Sjögren sendromu gibi pek çok otoimmün bozukluk ile ilişkilidir. Ayrıca gastrik adenokarsinom, lenfoma ve karsinoid tümörlerin sıklığı artar. Bu yüzden bu hastalarda her 3-5 yılda bir endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Vitamin B12 eksikliğinin diğer nedenleri arasında diyetle eksiklik (<%5) ve herediter kobalamin metabolizma hastalıkları (<%1) yer almaktadır (49).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısında en duyarlı ve pratik yöntem, serumda vitamin B12 düzeyinin tespitidir. Galyum, tiroid ve kemik sintigrafisi, eritrosit kitle belirleyicileri ve radyoaktif fosfor tedavisi yanlış negatif düşük seviyelere neden olabilir. Gebelik, folat eksikliği, multipl myelom ve yüksek dozlarda askorbik asit alımının vitamin B12 düzeyini düşürdüğu bildirilmiştir. Eğer serum vitamin B12 düzeyleri normalden düşük bulunursa, serum metilmalonik asit (MMA) ve homosistein düzeyleri eksikliğin evresini belirlemek için kullanılabilir. Çalışmalarda farklı hasta popülasyonları çalışıldığı için, pek çok serum kobalamin eşik değeri tanımlanmıştır (52). Bunun sebebi kesin bir standart testin olmamasıdır.

Vitamin B12 eksikliğinin nedeni Schilling testi ile belirlenebilir. Bu test ile radyoaktif işaretli vitamin B12 Emilimi, intrinsik faktör (IF) uygulama öncesi ve sonrasında ölçülür. Eğer hastanın pernisiyöz anemisi varsa, vitamin B12 Emilimi IF öncesinde anormal iken, sonrasında normal olarak saptanır. Eğer IF uygulaması sonrasında da Emilimdeki bozukluk devam ediyorsa hastaya 8-12 hafta boyunca geniş spektrumlu antibiyotik verilip sonrasında test tekrar uygulanır. Eğer Emilim normal ise sorun bakteriyel aşırı çoğalma olarak düşünülür. Antibiyotik tedavisi Emilimde iyileşme

sağlamaz ise gıdalı Schilling testi uygulanabilir. Bu testte radyoaktif işaretli vitamin B12 gıda ile karıştırılır. Vitamin B12 emiliminin yokluğu, vitaminin besinden ayrıştırılmasında bir problem veya malabsorbsiyon olduğunu gösterir.

Vitamin B12 eksikliğinde anemi, ayrıca lökopeni ve trombositopeni de görülebilir. Periferik yaymada hipersegmente polimorfonükleer lökositler ve makrositoz görülür, trombositler büyüktür. MCV ve RDW tipik olarak artmıştır. İnefektif eritropoez nedeniyle serum bilirubin, ferritin ve LDH artabilir. Eğer anemi gelişmiş ise kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler saptanır.

Vitamin B12 eksikliğinin dört evresi vardır: 1. Negatif vitamin B12 dengesi, 2. Vitamin B12 eksikliği, 3. Vitamin B12 eksikliği eritropoezi ve 4. Vitamin B12 eksikliği anemisi (48). İlk iki evre vitamin B12 düzeyinin 300 pg/ml'nin altında olması ve holotranskobalamin II ve transkobalamin II saturasyonunun azalması ile karakterizedir. Kan hücresi ve deoksiüridin süpresyon testleri ile MMA ve homosistein düzeyleri normal sınırlardadır. Evre 3'de ise hipersegmente nötrofiller görülür ve deoksiüridin (dU) süpresyon testi anormalleşir. MMA ve homosistein düzeyleri hafif artar. Hastada bu evrede henüz anemi yoktur. MCV sıklıkla normaldir. Evre 4'de tüm bunlara ek olarak hastada anemi gelişir. Bu evrelerden hangisinde beyin ve myelin hasarı olduğu bilinmemektedir.

Vitamin B12 eksikliğinin gelişimi uzun yıllar sürdüğü için belirtileri sinsidir. Tipik olarak hastalarda glossit görülür. Dil, düz ve kırmızıdır. Buna hafif sarılık ve nörolojik değişiklikler (parestezi, anormal pozisyon ve vibrasyon hissi, ataksik yürüyüş vb) eşlik eder. Çeşitli psikiyatrik sendromlar (demans, depresyon ve mani gibi) görülür. Bu nöropsikiyatrik bozukluklar anemi olmadan da ortaya çıkabilir ve sıklıkla eksiklik tedavi edildiğinde düzelmez. Buna karşın hematolojik problemler geri döndürülebilir niteliktedir.

Pernisiyöz anemiye bağlı vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde ömür boyu vitamin B12 verilir. En sık kullanılan rejim ilk hafta 1000 mikrogram /gün, daha sonra 4 hafta veya Htc normal oluncaya kadar 1000 mikrogram/hafta ve sonrasında yaşam boyu 1000 mikrogram/ay şeklinde olanıdır. Sıklıkla ilk hafta içinde belirgin bir retikülositoz, tedaviye cevabı gösterir. Anemi bir ay içinde düzelir. Tedavi sırasında hipokalemi ve hipofosfatemisi olasılığı nedeniyle serum fosfat ve potasyum düzeyleri takip edilmeli ve

gerekirse düzeltilmelidir. Transfüzyon hacim yüklenmesine neden olabilir; eğer gerekiyse yavaş yapılmalı ve hasta monitörize edilmelidir.

Eğer vitamin B12 eksikliği, vitaminin gıdadan ayrılmasındaki sorundan kaynaklanıyor ise 1000 mikrogram/gün oral vitamin B12 mide boş iken verilmelidir. Eğer vitamin B12 eksikliği yanlılıkla folat eksikliği olarak tanı alırsa tek başına folat tedavisi hematolojik hastalıkta iyileşme sağlayabilir fakat vitamin B12 ile ilişkili nörolojik bulgularda düzelme sağlamayacaktır.

2. Folat Eksikliği

Folat eksikliği diyetdeki alım eksikliği, emilim kusuru, gereksinim artışı ve ilaçlara bağlı olarak gelişir. Folat rezervi az olduğundan nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Alkoliklerdeki megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır.

Alkoliklerde folatın alımı, emilimi, karaciğerde depolanması azalır, enterohepatik dolaşımı bozulur ve idrarla folat kaybı da artar. Tropikal sprue ve çölyak hastalığında da folat emilimi bozulur. Emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıkları arasında rejyonel enterit, Whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diabetes mellitus sayılabilir. Konjenital folat malabsorbsiyonu oldukça nadir bir durumdur.

Folat eksikliğinin bir diğer nedeni gereksinim artışıdır. Bu grupta gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksfoliyatif dermatit ve hipertiroidi sayılabilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı folik asit gereksinimini artırır. Kronik hemolitik anemilerde folat eksikliği, anemiye kemik iliği yanıtını engelleyebilir. Bazı ilaçların kullanımı sırasında serum folat düzeyleri azalmaktadır. Bunlar arasında difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptifler, sulfasalazin, kolestiramin, triamteren sayılmaktadır. İlaçlar, emilimi ve metabolizmayı etkileyerek folat seviyesinde azalmaya neden olur.

Yukarıda da belirtildiği gibi folat eksikliğinde nörolojik semptom ve bulgular hariç klinik tablo vitamin B12 eksikliğindeki gibidir. Folat eksikliğinde, megaloblastik anemi ve atrofik glossit görülür. Hastalarda nörolojik belirtiler oluşmaz. Folat eksikliğine yol açan hastalığa veya klinik duruma ait özellikler saptanır.

Folat eksikliği laboratuvar bulgularında, tipik megaloblastik anemi bulguları görülür. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Megaloblastik aneminin tipik hematolojik ve biyokimyasal bulguları yanında serum folat düzeyleri (<3 ng/ml) ve eritrosit folat düzeyleri normalin altındadır. Uzun dönemde folat eksikliğine rağmen tetkikten önceki birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri ise tetkikten önceki 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği, serum folat düzeyine göre daha iyi yansıtır. Buna karşılık hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı normal bulunabilir. Folat eksikliğinde serum homosistein düzeyleri artar. Ancak bu bulgu vitamin B12 eksikliğinden ayırım için yeterli değildir. “dU supresyon testi” metiltetrahidrofolat ile düzeliyor ise hastada folat eksikliğinden söz edilebilir. Ancak bu test çok özel koşulları gerektirmektedir.

Önerilen şekli ile tedavide oral 1 mg/gün folik asit verilir. Malabsorbsiyonlu olgularda günlük 5 mg folik asitin oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. İki-üç haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak, gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji sürekli ise idame tedaviye gerek vardır. İdame dozu 0.25-0.50 mg/gün'dür. Folik asit tedavisine hematolojik yanıt kobalamin eksikliğindeki gibidir. Kobalamin eksikliğinde folik asit verilmesi ile tedaviye yanıt görülmesine rağmen burada farmakolojik dozlara (ör: 5 mg/gün) gerek vardır. Bu önerilmez, çünkü kobalamin eksikliğinde folik asit verilmesi nörolojik semptomları uyarabilir. Folat eksikliğinde kobalamin verilmesi ise ancak kısmi bir yanıtı neden olabilir. Eğer hastada folat veya kobalamin eksikliği arasında bir ayırım yapılamamış ise, test için gerekli kan örnekleri daha sonra incelenmek üzere ayrılıp her iki vitamini birlikte uygulamak gerekir (48, 52).

ANEMİLERDE KLİNİK SEMPTOMLAR

Anemi semptomlarının ortaya çıkmasında eritrosit miktarının azalması değil hemoglobin miktarının düşüşü rol oynar (11).

DOLAŞIM SİSTEMİ

Aneminin meydana geliş hızı, hastanın yaşı ve dolaşım sisteminin anemiyi regüle edip edememesine bağlıdır. Aneminin seyri ağır ve derin ise yani hızlı seyretmiş ise şok meydana gelebilir.

Eforla gelen dispne, çarpıntı görülür. E.K.G.' de koroner iskemisi ve angina pectoris görülebilir. Dolaşım sisteminin anemiye adaptasyonu ile taşikardi görülür. Nabız pulsasyon basıncı artar. Bu sebepten venöz dolaşım hızlanır. Kalp daha fazla yüklenerek dilatasyona uğrar. Böylece hemoglobinin oksijen afinitesi azalır.

Bütün bu solunum ve dolaşıma ait semptomlar hemoglobinin total miktarının 7.5 gr' ın altına düştüğü zamanda görülürse de, semptomların ortaya çıkışında kanamanın hızı, aneminin cinsi ve şahsın genel durumuna bağlıdır. Orta ve ağır şiddetteki bir anemide mitral ve pulmoner odaklarda üfürüm duyulur. Bu üfürüm sistolik olup diastolik üfürüm nadirdir. Orak hücreli anemide mitral stenoza ait kalp yetmezliği bulguları klinik ve radyolojik olarak mevcuttur.

SOLUNUM SİSTEMİ

Total kan hacmi ve kanın oksijen taşıma gücü azaldığı durumlarda eforla veya istirahatle gelen nefes darlığı görülür. Vital kapasite azalmış ve solunum derinliği artmıştır. Dispne şikayetleri kısmen miyokard ve dolaşım sistemindeki bozukluklarla ilgilidir.

SİNDİRİM SİSTEMİ

Gastro intestinal sistem şikayetlerine anemilerde sık rastlanır. Dispeptik şikayetler artar. Demir eksikliği ve megaloblastik anemilerde dilde yanma ve yutma güçlüğü vardır. Dil papillaları silinmiştir.

MERKEZİ SİNİR SİSTEM

Baş dönmesi, baş ağrısı (migren tarzında), kulak çınlaması, göz önünde sinek uçuşması, konsantrasyon ve hafıza azalması, uyuklama hali, ellerde pareteziler ve periferik neurit görülür (11, 13, 16).

GENİTAL SİSTEM

Özellikle demir eksikliği anemilerinde menstürüel bozukluklar sık görülür. Amenoreler de sık görülür. Bazen de menometroraji, hipermenore ve menorajiye rastlanır. Erkeklerde libido kaybı görülür.

ÜRİNER SİSTEM

Ağır anemilerde hafif proteinüri ve böbreklerin konsantrasyon yeteneğinde azalma görülebilir. Orak hücre anemisinde hipostenüri saptanabilir. Önceden mevcut bir böbrek fonksiyonları bozuk ise anemi bunu artırabilir ve azot retansiyonu gelişebilir. Anemi tedavisi sonrasında kan üresi düşer. (14,16)

ANEMİLERDE GENEL MUAYENE BULGULARI

SOLUKLUK:

En belirgin semptom solukluktur. Hastanın soluk rengi uzaktan dahi tespit edilir. Çoğu kez inspeksiyon teşhise yeter.

Solukluk bilhassa demir eksikliğinden kaynaklanan pigment bozukluğuna bağlı kirli soluk renk hakimdir.

SUBİKTERİK GÖRÜNÜM:

Eritrosit ve hemoglobinin yıkıntı ürünü olan bilirubinin neticesi deri ve skleralar sarı renge boyanır. Subikter hemolitik anemilerin semptomudur.

Mongoloid yüz, Talasemia ve orak hücreli anemide karakteristik bir semptomdur.

SUBFEBRİL ATEŞ:

Anemide vücut direnci düştüğünden enfeksiyonlara direnç azalmıştır. Bu yüzden enfeksiyon ateşi de sık görülür. Ayrıca B12 vitamini eksikliğine bağlı anemilerde en belirgin semptomdur.

HEPATOSPLENOMEGALİ:

Konjenital hemolitik aneminin başlıca semptomudur.

TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİ:

Tırnak kırılması, kaşık tırnak (koilonichie) demir eksikliğinde dikkati çeken bir bulgudur (9, 10, 14, 16).

GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik sırasında oluşan hematolojik değişikliklerin en göze çarpanı kan hacmi ve koagülasyon mekanizmasındaki değişikliklerdir (32).

Kan hacmi ve eritrosit kitlesi:

Gebelik boyunca kan hacmi belirgin oranda yükselir. Terme yakın normal gebelerde kan hacminin gebelik öncesine göre %40-45 oranında arttığı gözlenmiştir. Kan hacmindeki artış her kadında değişiklik gösterebilir. Bazı kadınlarda orta derecede artış olurken, bazı kadınlarda önceki kan hacminin iki katı kadar bir artış söz konusu olabilir.

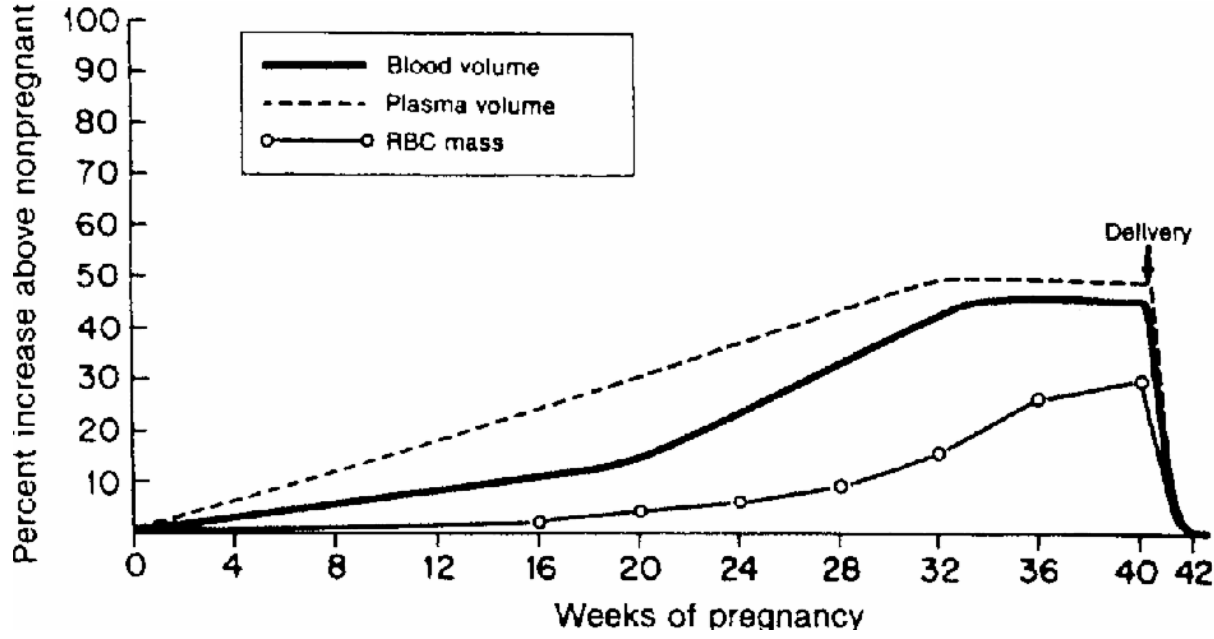
Hipervoleminin gelişimi için fetusun bulunması şart değildir. Bazı mol hidatiform vakalarında da kan volümü artışı gösterilmiştir (31, 32, 33). Plazma hacmindeki bu artış fetus ağırlığı ile orantılıdır ve çoğul gebelikte daha fazladır (23).

Gebeliğin indüklediği hipervoleminin birçok önemli fonksiyonu vardır:

1. Vasküler yapıları ile birlikte hipertrofiye uğramış gebe uterusun taleplerini karşılar,
2. Supin pozisyonda ve ayakta fetusu ve anneyi yetersiz venöz dönüşün etkilerine karşı korur,
3. Anneyi doğum sırasında meydana gelen kan kaybının yan etkilerinden korur (31).

Maternal kan hacmi ilk trimesterde artmaya başlar, en fazla artış ikinci trimesterde olur. 3. trimesterde daha yavaş artarak gebeliğin son haftalarında plato çizer (31,32,34). Grafik 1.1'de gebeliğin başlangıcından sonuna kadar meydana gelen kan volümü değişiklikleri gösterilmiştir (31).

Normal bir gebeliğin seyri sırasında kan volümü %47 ve eritrosit miktarı %17 artar. Bunun sonucunda hemodilüsyon meydana gelir. Hemodilüsyon 22-34. haftalarda maksimum düzeye ulaşır (32,33). Bu dilüsyonel anemi gebeliğin fizyolojik anemisi olarak kabul edilir.



Grafik 1: Gebelik boyunca kan volümü değişiklikleri

Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı azalır. Ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda (MCHC) değişiklik gözlenmez. Bu iki ölçüm dilüsyonel anemi ile demir eksikliği anemisinin ayırımı için kullanılır (23,34). Demir desteği yapılmayan gebelerde termde eritrosit kütleindeki toplam artış ortalama (250-450 ml) %18'dir. Yeterli demir desteği yapılan gebelerde eritrosit kütlesi daha fazla (%30) artar (32).

Normal bir gebelikte kemik iliğinde orta derecede eritroid hiperplazi vardır. Retikülosit miktarı ve genç eritrosit oranı artmıştır. Bunun esas nedeni 2-3 kat artan maternal eritropoetin düzeyidir. Eritropoetin düzeyindeki bu artış 23. gebelik haftasından sonra görülür. Eritrosit ömrü değişmemiştir. Maternal eritrosit difosfogliserat aktivitesi artmıştır. Bu durum, maternal fizyolojik alkalozu rağmen fetüse oksijen geçişini kolaylaştırır (32,36).

Gebelik sırasındaki kan volüm değişikliklerinin regülasyonunda renin anjiyotensin- aldosteron sistemi ile kompetitif olarak çalışan atrial natriüretik peptid adı verilen ve atrial miyositlerden salınan alfa, beta ve delta olmak üzere üç ayrı formu izole edilmiş olan bir peptidin önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Normal gebelerde

termde atrial natriüretik peptit ortalama %40 artmaktadır. Doğumu izleyen ilk haftada artış %150 olmaktadır. Bu postpartum diürez artışını açıklamaktadır (32).

GEBELİK ANEMİLERİ

50–60 kg. ağırlığında olan bir gebede ortalama 4 litre kan bulunur. Bu da kilogram başına 72 ml. kan demektir. Sağlıklı olan bir kimsede bu denge sabit olarak tutulmaktadır. Bu dengenin sağlanmasında hormonal sistemin rolü büyüktür (1, 5).

FİZYOLOJİK GEBELİK ANEMİSİ

Anemi gebelikte sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Irk, iklim, sosyal yaşantı, hijyenik şartlar gibi bir takım faktörler gebelerin hemopoetik sistemleri üzerinde bir takım değişiklikler yaparlar.

Sosyo-ekonomik şartları hangi düzeyde olursa olsun memleketimizde gebe olan kadınların özellikle gebeliğin ikinci yarısında anemi görüldüğü çeşitli istatistiklerde saptanmıştır.

Anne fizyolojik olarak gelişmekte olan fetus ve plasentanın kan ihtiyacını temin etmek için 4. aydan itibaren plazma volümünü arttırmaya çalışır. Ve 32. haftada en yüksek değerini alır. Bu fizyolojik yükleme hali gebeliğin sonlanmasında 8 hafta sonra ancak gebelikten önceki şeklini alır. Bu durumda kan volümü en çok 1200 ml artar (11,15, 37).

Tedavi görmeyen gebelerde artan kan volümü ile eritrositler arasındaki denge hemoglobin aleyhine %10 fark gösterdiğinden gebe kanı normal bir kişiye göre daha dilüedir (GEBELİK HEMODİLÜSYONU). Bu fizyolojik hemodilüsyondan dolayı gebeliğin ikinci yarısında 11gr/dl hemoglobin normal kabul edilebilir.

Gebelik anemilerinin büyük bir kısmı demir eksikliği anemileridir. Gebeye yeterli miktarda demir, folik asit, C vitamini ve aminoasitler verildiğinde kemik iliğinde plazma artışına denk eritrosit sentez edecektir. Ve bu hızla hemodülasyon ve anemi olmayacaktır.

Plazma artışına rağmen kan elementlerinin normokrom ve normositer olması şartıyla gebelikte görülen hemodülasyon anemisi fizyolojik olarak kabul edilir.

KLİNİK BELİRTİLER

Her anemi cinsine göre bir takım spesifik semptomlar olmakla beraber bütün gebelik anemilerinde ortak klinik semptomlar vardır.

Hastalar halsiz ve yorgundurlar.

Devamlı baş ağrısı ve baş dönmesinden şikayet ederler.

Mide yanması, hazımsızlık hali mevcuttur.

Kalp debisi artmış olup sistolik üfürüm duyulur (apexte). Buna ilaveten kalpte organik bir lezyon varsa o zaman kalp yetmezliği gelişir.

Malleollerde ödem gelişir.

Albuminüri normaldir. Hastalar enfeksiyona ve tromboflebite yatkındır.

Görülen kapiller ve prekapiller dolaşımdaki spastik olaylar sebebiyle tetkikler parmak ucundan alınan kanla değil venöz kandan yapılmalıdır (11,15).

GEBELİKTEKİ ANEMİ TİPLERİ

A- BESLENME BOZUKLUĞUNA BAĞLI ANEMİLER

1-Normoblastik kemik iliği gösteren anemiler

a) Demir yetmezliği anemisi

b) Protein yetmezliği anemisi

2-Megaloblastik kemik iliği gösteren anemiler

a)Kemik iliği yetmezliği anemisi

b)Pernisiyoza anemisi (Addison)

c)İlaç zehirlenmesi ile meydana gelen anemiler

3-Hipoplastik kemik iliği gösteren anemiler

a) Aplastik anemi

b) Sekonder refrakter anemi

B- HEMOLİTİK ANEMİLER

1-Akut hemolitik anemi (Lederer anemisi)

2-Konjenital sferositoz

3-Enfeksiyöz anemiler

C- ANORMAL HEMOGLOBİN BULUNAN ANEMİLER

- 1-Sickle cell anemi (orak hücreli anemi)
- 2-Sickle cell hemoglobin C hastalık anemisi(11).

GEBELERDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (Hipokrom mikrositer anemiler)

Demir eksikliği anemilerinde hemoglobin sentezi yeterli olmadığından, eritrositler normal değerlere çok yakın olmasına rağmen hücreler normalden küçük ve az hemoglobin ihtiva ederler. (Mikrositer Hipokrom Anemi)

Plazmadaki demir azalmıştır. (Hiposideremi)

Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu % 30'un altına düşer.

Etyolojisi ne olursa olsun patogenezinde demir eksikliği mevcuttur

Demir organizmada:

- a) Hemoglobin demiri.
- b) Plazma demiri (Transport demir).
- c) Depo demiri
- d) Fonksiyon demiri (dokularda oksido redüksiyonu sağlar).

Demirin kaslarda bulunan şekline Miyoglobın denir.

Demir eksikliğinde sebep olan faktörler şunlardır:

- 1- Diyetle yetersiz demir alınması
- 2-Demir absorpsiyonun bozulması
- 3- Organizmanın demir ihtiyacının artması
- 4- Demir kaybına yol açan patolojik hadiseler (kanamalar)
- 5- Demir kullanım bozukluğu

1- Diyetle yetersiz demir alınması(Alimenter demir eksikliği):

Normal bir beslenme günde 10–20 mg. demir alınır. Demirin en çok bulunduğu gıdalar yumurta , karaciğer, böbrek, et, ıspanak ve meyvelerdir. Bu besinlerin yetersiz alınması sonucunda ve demirden fakir toprakta yaşayan köylülerde görülür. Demir eksikliği anemileri en çok inek sütü ile beslenen süt çocuklarında görülür (11,38).

2- Demir absorpsiyonunun bozulması:

Barsak tümörleri, dizanteri, spru, barsak tüberkülozu, mide ve barsak rezeksiyonlarından sonra demirin rezorbsiyonu bozulduğundan demir eksikliği anemileri meydana gelir. Midedeki hidroklorik asidin demir rezorbsiyonunda önemli bir rol oynadığı bugün bazı çevreler tarafından kabul edilmektedir. Radyoaktif demir ile yapılan incelemelerle demir rezorbsiyonunda hidroklorik asidin eskiden sanıldığı gibi anemi oluşumunda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Ancak aklorhidri diğer anemi faktörleriyle beraber bulunduğu takdirde bir değer kazanmaktadır.

3-Organizmanın demir ihtiyacının artması:

Gelişim çağında menstürasyonla ilgili olarak ve gebelikte fetusa ait demirin anne organizması tarafından sağlanmasından dolayı bu grup anemiler kadın organizmasını ilgilendiren bir patogeneze olarak karşımıza çıkar (11,45).

Gebelik ve doğum için annenin ekstradan 1130 mg demire ihtiyacı vardır.

Bu demirin:

270 mg'ı fetus

90 mg'ı plasenta ve korda

150 mg'ı travay esnasındaki normal fizyolojik kanamaya

450 mg'ı artan eritrosit kitlesine gereklidir.

Normal gebelik süresini 280 gün olarak kabul edersek 1130 mg'lık total demirin günlük ortalaması 30 mg dir.

Laktasyon ile günde 1 mg demir çocuğa geçmektedir.

Çeşitli yaş ve cinsiyete göre ortalama demir ihtiyacı şöyledir:

Günlük ihtiyaç

Erişkin erkek 1.2 mg

Gelişim çağındaki kadın 2 mg

Laktasyonda 3 mg

Gebelik esnasında 4 mg

Gelişim esnasındaki çocuklarda bütün dokularda olduğu gibi kan hücreleri ve kan hacmi arttığından demir ihtiyacı da ileri yaşlardakine oranla daha fazladır.

4- Demir kaybına yol açan patolojik hadiseler(kanama):

Akut veya kronik olaylar nedeniyle organizma kaybettiği kanı gerek beslenme ve gerekse de tedavi ile temin edemiyorsa o zaman demir eksikliği anemisi meydana gelir. Bu kan kaybı menstürasyon ve gebelikte olduğu gibi fizyolojik bir nedenle meydana gelebildiği gibi peptik ülser, hemorajik diyatez, hemoroid, kolitis ülseroza ve paraziter enfeksiyonlar gibi olaylar neticesi meydana gelen kanamalar sebebiyle de görülür.

5-Demir kullanım bozukluğu:

Enfeksiyonlar ve bunlara ilave edilen bazı faktörler sebebiyle kemik iliğinde anemi gelişebilir.

GEBELERDE MEGALOBLASTİK ANEMİLER

Gebelik ve laktasyonda görülen bu anemi tipi folik asit yetmezliğinden veya folik asidin metabolize edilememesinden ileri gelir.

Folik asidin eksikliği sonucunda nükleik asit sentezi bloke olur. Kemik iliğinde eritrositlerin normal olgunlaşmasını tamamlayamaz.

Eritrositler de olgunlaşmadığı için kemik iliğinde normoblast ve eritrosit safhaları gelişemez. Böylece megaloblastlar kemik iliğinde değil periferik kandadırlar. Bazen büyüyen fetusun folik asit ihtiyacı annenin günlük gıdalarla aldığı folik asit miktarının üstünde olur . Böylece özellikle gebeliğin 6 . ayından itibaren megaloblastik bir anemi ortaya çıkar.

Rutin olarak kan ve kemik iliği tetkikleri yapılmayan kliniklerde megaloblastik anemiyi teşhis etmek çok zordur. Bu sebepten megaloblastik anemi vakalarına rastlanma oranı oldukça düşüktür (11,15).

Gebelik esnasında megaloblastik anemi görülen vakalar çoğunlukla yaşlı gebelerdir. Multiparlarda primiparlara oranla 5 kat daha fazla görülür.

Klinik :Megaloblastik anemi yavaş seyreden bir anemi cinsi olduğundan gebeliğin 28-30. haftalarında ortaya çıkarlar. Çok defa postpartum ve lohusalığın ilk haftasında teşhis edilir.

Bütün anemilerin ortak semptomları yanında megaloblastik anemilerde gebeliğin geç devrelerinde dil ağrısı, mide yanması, bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler görülür. Özellikle dil ağrısı çok karakteristik olup vakaların 1/3'ünde görülür.

Purpura ve gastrointestinal kanamalara nadir olarak rastlanmıştır. Karaciğer normal olmakla beraber dalak palpabldır.

Gebeliğin son aylarında ve lohusalıktaki mide yanmaları demir eksikliği anemisinin bir belirtisidir. Megaloblastik anemilerde görülün kusma, bulantı, ödem ve albüminüri gebelik toksikozları ile karıştırılmamalıdır.

Megaloblastik anemi ve vakalarının %20'si preeklampiktirler %60 vakada perinatal fetus ölümüne rastlanmıştır.

Kemik iliği tetkiklerinde megaloblast ve ara megaloblastlar sahaya hakimdir.

Demir yetmezliği ile birlikte folik asit eksikliği de mevcutsa periferik kan tablosu teşhis için bilgi vermez. Hafif anizositoz ve hipokromi mevcuttur. Gebeliğin son üç ayında hemoglobin %50'nin altında ise mutlaka megaloblastik bir aneminin mevcudiyeti düşünülmelidir. Demir tedavisine cevap vermeyen vakalarda, folik asit ile periferik kanda retikülosit krizinin görülmesi megaloblastik aneminin teşhisine yardım eder.

Megaloblastik anemisi olan gebelerin 1/3'ünde aklorhidri tespit edilmiştir. Folik asit tedavisi ile bu gebelerde midedeki parietal hücrelerden HCL Asit sekresyonu başlar (14, 38).

TEDAVİ

a) Profilaktif

b) Küratif

Profilaktif Tedavi: Pseudo pernisiyöz anemi diye bilinen megaloblastik anemi beslenme yetmezliğine bağlı bir anemi cinsi olduğundan hastalığın husule gelmesinden önce bütün gebelere oral yoldan belirli dozda folik asit vermek uygun olur.

Gebeliğin 29 uncu haftasından sonra günde 15 mg. folik asidin verilmesiyle hiçbir komplikasyon ve megaloblastik anemiye rastlanmamıştır. 30 yaşını geçen gebelere profilaktik olarak verilen folik asit neticesi bazı periferik neurit ve nadir olarak omurilik dejenerasyonuna ait belirtilere rastlanmıştır. Fakat günlük folik asit dozu 1 mg'ın üstüne çıkmazsa bu komplikasyonlara rastlanmaz.

Küratif Tedavi: Karaciğer preparatları eskiden megaloblastik anemilerde tedavi yönünden mühim bir yer işgal ediyordu.

Cyanocobalamin (B12)'in keşfinden sonra tedavi kesin rasyonel bir şekil aldı. B12 vitamini ile C vitaminini kombine kullanılmasıyla kati şifa temin edilmiştir.

Co 60 ile megaloblastik anemilerde B12 vitamini imtisası ve itrahi tetkik edilmiş ve imtisas bozukluğu tespit edilmemiştir. Keza imtisasın azalması ile kandaki B12 vitamini seviyesinde azalmaya sebep olmamaktadır (Mertz).

Saf megaloblastik anemi vakalarında, serumdaki B12 vitaminin %40 azaldığı ve demir noksanlığı olan anemi vakalarında absorbsiyona ait bir düşüş kaydedilmemiştir.

Buna göre megaloblastik anemileri:

1- Saf megaloblastik anemiler

2- Demir eksikliği ile birlikte olan diye iki grupta inceleyebiliriz.

Demir eksikliği ile birlikte olan megaloblastik anemilerde tedavide folik asitin yanı sıra demir preparatlarının da eklenmesi gerekmektedir.

B12 vitaminiyle başlanan tedavilerde, tedaviden 5–8 gün sonra retikülosit krizi görülür.

Askorbik asit (C vitamini) folinik asidi, folik asit haline çevirir bunu içinde 100 mg. askorbik asit günlük tedaviye ilave edilmelidir (14,11).

GEBELİKTE ADİSON (PERSİNÖZ) ANEMİSİ **(Biermer-Adison hastalığı):**

Biermer anemisi denilen hakiki Persiniyöz anemiye gebelikte nadir rastlanır. Bu tip anemide anizositoz, makrositoz ve lökopeniye, folik asit yetmezliğine bağlı anemiden daha bariz bir şekilde rastlanır.

Ayrırcı teşhis için serumdaki B12 vitamini dozajını yapmak veya cyanocobalamin emilimini ölçmek gerekir.

Persiniyöz anemi şüphe edilen gebeye 1000 mikrogram B12 vitamini verilir. Dört gün sonra kanda retikülosit krizi ve kemik iliğinde normoblastik reaksiyon incelenir. Eğer teşhis doğru ise bu Persiniyöz tipte bir anemidir. Teşhis doğru değilse megaloblastik bir anemidir o zaman derhal folik asid tedavisi uygulanmalıdır.

Megaloblastik anemi barsak parazitleriyle de meydana gelebilir. Paraziter ilaçlar gebelikte kontrendikedir. Buna rağmen aneminin şiddetine göre anti amemik ve anti helmintik ilaçların gereklilik durumunda kullanılabilir.

Antikonvülsif ilaçlar fenobarbutal, primidone ve fenitoin megaloblastik bir anemiye sebep olabilir.

Hawkins ve Meynell antikonvülsif ilaç alan gebelere 10 mg folik asit vermekle bu ilaçlara devam etmenin bir sakıncası olmadığını göstermişlerdir.

Persiniyöz anemi Hiperkrom- Megablastik cinste bir anemi şeklidir. Anemi gastrointestinal sistem bozukluklarıyla birlikte. Kemik iliğinin disfonksiyonundan dolayı eritrositlerin prodüksiyonunda bozukluk mevcuttur. Bu durum hemoglobin sentezine etkiler.

Karaciğer ekstrelerinin tedaviye girmesinden önce bu hastalık daima eksitus ile neticelendiğinden Persinioza (Malign) adı verilmiştir.

Bu anemi cinsi kuzey bölgelerinde yaşayan beyaz ırkta görülür.

Hastalık 35–40 yaşlarının üstündeki erişkinlerde görülür.

Erkek ve kadınların hastalığa yakalanma oranları aynıdır.

Persiniyöz aneminin etyolojisinde heredite önemlidir. Aynı aile fertlerinde aklorhidri daha yüksek oranda bulunmuştur (14).

Persiniyöz aneminin , eritropoezde rolü olan bir veya birkaç maddenin eksikliği sebebi ile eritrositlerin olgunlaşmasındaki bir kusurdan ileri geldiği bilinmekle beraber bu

maddelerin eksikliğinin eritropoezin hangi safhasında ve hangi mekanizma ile meydana geldiği kesin olarak bilinmemektedir.

Persiniosozalı hastalara oral yoldan verilen B12 vitaminin etkisi çok azdır. B12 vitamini mide suyu ile birlikte verilirse etkisi çok daha fazla olur. Bundan da anlaşıldığına göre intrensek faktör B12 vitamininin absorpsiyonunu kuvvetlendiren bir faktördür. B12 vitamini kobalt içeren tek biyolojik maddedir.

Karaciğer, et, süt ve yumurtada çok az miktarda bulunur. Nükleik asit sentezinde önemli bir rol oynar. Hücre metabolizması için B12 vitaminine ihtiyaç vardır (11,38).

KLİNİK TABLO

Hastalık sinsi başlar, ay dede yüzü, soluk kirli sarı renk, subikter hali ilk bakışta dikkati çeker. Dil kırmızı renkte ve papillalar silinmiştir (Hunter dili). Dile ait ilk şikayet ekşi gıdalarla dilin yanmasıdır. Hepatomegali saptanır. Dalak normal boyutlar içinde palpe edilir. Kabızlık ve meteorizme sık rastlanmasına karşılık diyareye nadiren rastlanabilir. Kalpte konjestif yetmezlik tablosu meydana gelir. Koroner skleroza bağlı ağrılar hissedilir. Aortta diastolik üfürüm duyulur.

Sinir sistemine ait belirtiler bazen ilk semptom olarak karşımıza çıkar. Çabuk yorulma, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, mental depresyon ilk plandadır.

Nörolojik bulgular medulla spinalis ve periferik sinir uçlarına aittir. Refleks kaybı, yürüme güçlüğu mevcuttur. Babinski pozitif bulunur.

Kan tablosu: Makrositer cinste bir anemidir. Renk indeksi 1,3-2 ‘ nin üstündedir. Eritrosit sayısı 1.000.000 ‘ un altına düşer. İndeksin 1 ‘ den büyük olmasına rağmen hakiki bir hiperkromi yoktur.

Kemik iliği ponksiyonunda sadece makrositer anemiler için spesifik olan megaloblastların görülmesi tanı için yeterlidir.

Persiniozadaki bulguları şöyle özetleyebiliriz:

- a) Histamine refrakter aşili
- b) Glossit
- c) Nörolojik belirtiler
- d) Makrositer anemi
- e) Megaloblastik kemik iliği

Bu anemi için teşhiste Schilling testi uygulanır. Co60 ile işaretlenmiş radyoaktif B12 preparatları oral yoldan hastaya verilir. Normalde 24 saatte çıkan miktarı %15 iken persiniozada bu miktar %3'ün altındadır.

TEDAVİ

Karaciğer ekstrelerinin tedaviye girmesiyle önceleri sürvileri 1-3 sene olan persiniozalı anemik hastaların normal ömürlerini sürdükleri bir gerçektir. Karaciğer ekstreleriyle tedavi idame tedavisi olup B12 vitaminini kullanmak uygun olmaktadır.

Birinci ay üç günde bir 100 mikrogram B12 vitamini İ.M verilir. Hastalar 48 saatte sübjektif iyilik hissi duyarlar. Birinci haftanın sonunda retikülosit krizi meydana gelir.

Eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ilk ay sonunda normal değerleri bulur.

Nörolojik belirtilerin geriye dönmesi uzun sürer.

Kan bulguları normal değerlere erişince günde 1-2 mikrogram B12 vitamini eklenir.

Bazı gebeliklerde rastlanan makrositer anemilerde ve spru da B12 vitaminiyle kombine olarak verilen folik asit (5-10 mg.) ile iyi neticeler alınmıştır (38).

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu tez çalışmasında, Mayıs 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Gebe Polikliniği'ne başvuran, yaş aralığı 17-44 arasında değişen toplam 237 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda, gebelerde anemi ve etiyoloji ilişkisi kesitsel olarak araştırılmıştır. Başvuran tüm gebelere risk faktörlerini sorgulayan anket formundaki sorular araştırmacı (FBP) tarafından hastalara sorulmuş ve hastalardan alınan cevaplar yine aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Anket formunun tamamlanmasının ardından, hastalardan gebeliğe ilişkin istenen kan tetkiklerine ek olarak hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit, vitamin B12 tetkikleri istenmiştir. Anket formundaki sorular sırasıyla şu demografik parametreleri sorgulamakta idi: yaş, doğum yeri, sağlık güvencesi, obstetrik anamnez (Gravida, parite, abortus, küretaj sayısı), sezaryen doğum sayısı, vajinal yolla doğum sayısı, yaşadığı bölge, öğrenim durumu, meslek, gelir düzeyi (500 YTL ücretin altında geliri olanlar düşük, 500-1000 YTL arası geliri olanlar orta, 1000-2000 YTL geliri olanlar iyi, >2000 YTL geliri olanlar çok iyi ekonomik düzeyde olarak gruplandı). On üç hastanın anket formu doldurmalarına karşın hiç kan örneği vermedikleri tespit edildi. On bir hastanın hemogram tüplerinde hemoliz olması nedeniyle hemogramları değerlendirilemedi. Hemogramlar XT2000İ Sysmex cihazı ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Demir, Ferritin, Folat, B12 vitamin hormon laboratuvarında Modularanalytics E170 yöntemiyle Cobas® (Roch, Almanya) kitiyle çalışıldı. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 programı ile değerlendirilerek tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizleri yapıldı. Karşılaştırmalı istatistiksel analizlerde, normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında parametrik bir test olan Ki-kare testi ve normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise nonparametrik karşılığı olan Fisher's Exact testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemiz gebe polikliniğine başvuran 237 gebeye ait yaş, gravida, gebelik haftası parite, abortus verileri Tablo 1.7’de gösterilmektedir. Ayrıca çalışma popülasyonuna ait vitamin B12, folik asit, demir, TDBK ortalama değerleri Tablo 1.8 de gösterilmiştir.

Tablo 1.7 Gebelere ait demografik veriler

Yaş	27,14 ± 5,40
Gravida	2,15 ± 1,13
Parite	0,90±1,01
Abortus	0,26±5,84
Gebelik haftası	21,09±7,96

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 1.8 Gebelere ait hematolojik parametreler

Hematokrit (%)	35 ± 5,31
Hemoglobin (gr/dl)	12,0 ± 1,24
Demir (ugr/dl)	81,39 ±40,31
Ferritin (ng/dl)	48,13±164,94
Folik asit (ng/ml)	18,33±62,89
Vitamin B12 (pg/ml)	224,5±92,47

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Polikliniğe başvuran toplam 237 gebenin 35’inde anemi saptanmış olup, kliniğimize çalışma döneminde başvuran gebelerde prevalansı %14,7 olarak bulunmuştur. Anemik hastaların 15’inde demir eksikliği anemisi (%42,9), 16’sında vitamin B12 eksikliği (%45,7), yalnızca birinde folik asit eksikliği (%2,9) olarak bulunmuştur. Toplam dokuz hastada ise vitamin B12 ve demir eksikliği bir arada bulunmuştur.

Hastaların anemik olup olmama durumlarının doğum yeri, yaşadığı bölge, sağlık güvencesi, meslek, gelir düzeyi gibi sosyo-demografik faktörlerle bir ilişki göstermediği demografik faktörlerle bir ilişki göstermediği saptanmıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılan gebelerin büyük çoğunluk 20-29 yaş arasında bulunmaktaydı. Tablo 1.9 de gösterilmiştir.

Tablo 1.9 Gebelerin yaş aralıklarına göre gruplandırılması

Yaş	Sayı	Yüzde (%)
<19	12	5,1
20-24	73	30,8
25-29	94	39,7
30-34	29	12,2
>35	28	11,8
Toplam	236	99,6

Gebelerin büyük bir çoğunluğunun gravidası iki ve üzeri olarak tespit edildi (%62,9). Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Gebelerin gravida değerlerine göre gruplandırılması

Gravida	Sayı	Yüzde (%)
0	3	1,3
1	84	35,4
2-5	149	62,9
5 ve üzeri	0	0
Toplam	236	99,6

Gebelerin %77,6’sının önceki doğum şekillerinin vajinal doğum, geri kalanının ise sezaryen sectio olduğu öğrenildi (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Gebelerin sezaryen doğum sayılarına göre gruplandırılması

Sezaryen	Sayı	Yüzde (%)
Yok	184	77,6
1	30	12,7
2	9	3,8
3	1	0,4
Bilinmeyen	13	5,5
Toplam	237	100

Hastalar gebelik haftaları açısından incelendiğinde gebelerin çoğunun ikinci trimesterde (13. - 28. gebelik haftaları arasında) olduğu tespit edildi (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Gebelerin gebelik haftasına göre gruplandırılması

Gebelik haftası	Sayı	Yüzde (%)
6-12	39	16,5
13-28	141	59,5
28-37	42	17,7
Bilinmeyen	15	6,3
Toplam	237	100

Hastalar hematokrit değerlerine göre incelendiğinde %30'un altında hematokriti olan hastaların %4,2 oranında, %30-%33 arasında olanların %19,8 oranında olduğu görülürken geri kalan hastaların hematokritinin %34 ve üzerinde olduğu tespit edildi. Tablo 2.4 de gösterilmiştir

Tablo 2.4 Gebelerin hematokrit değerlerine göre gruplandırılması

Hematokrit	Sayı	Yüzde (%)
%30'dan az	10	4,2
%30-33	47	19,8
%34-39	126	53,2
%40 ve üzeri	16	6,8
Bilinmeyenler	38	16,0
Toplam	237	100

Hastalar hemoglobin değerlerine göre incelendiğinde hastaların %77,6 sı 11gr/dl ve ¼zeri olduğu tespit edildi. Tablo 2.5 de gösterilmiştir.

Tablo 2.5 Gebelerin hemoglobin değerlerine göre guruplandırılması

Hemoglobin (gr/dl)	Sayı	Y¼zde (%)
0-11	28	11,8
11 ve ¼zeri	184	77,6
Bilinmeyen	25	10,5
Toplam	237	100

Hastaların yarısında fazlasında 500 ile 1000 YTL arasında olduğunu tablo 2.6 çoğunluğunun Kartal ve Pendik bölgesinden olduğu tablo 2.7 ve b¼y¼k çoğunluğunun (%84) ev hanımı olduğu tespit edildi. Tablo 2.8 de gösterilmiştir.

Tablo 2.6 Gebelerin gelir d¼zeylerine göre guruplandırılması

Gelir d¼zeyi	Sayı	Y¼zde (%)
<500 ytl d¼ř¼k	64	27,0
500-1000 ytl orta	131	55,3
1000-2000 ytl iyi	31	13,1
>2000 ytl y¼ksek	10	4,2
Bilinmeyen	1	0,4
Toplam	237	100

Tablo 2.7 Gebelerin yaşadığı bölgeler göre gruplandırılması

Yaşadığı bölge	Sayı	Yüzde (%)
Kartal	99	41,8
Pendik	69	29,1
Tuzla	21	8,9
Maltepe	36	15,2
Kadıköy	2	0,8
Gebze	7	3,0
Diğer	2	0,8
Bilinmeyen	1	0,4
Toplam	237	100

Tablo 2.8 Gebelerin mesleklerine göre gruplandırılması

Mesleği	Sayı	Yüzde (%)
Ev hanımı	199	84,0
Öğretmen	5	2,1
Sağlık personeli	10	4,2
İşçi	10	4,2
Diğer	12	5,1
Bilinmeyen	1	0,4
Toplam	237	100

Hastaların büyük çoğunluğunun sağlık güvencesi olduğunu (ağırlıklı olarak SSK) tablo 2.9 doğum yerinin ise Marmara, Karadeniz, İç Anadolu bölgeleri olduğu gözlemlendi.

Tablo 2.9 Gebelerin sağlık güvencelerine göre guruplandırılması

Sağlık güvencesi	Sayı	Yüzde (%)
Emekli sandığı	76	18
SSK	179	75,5
Yeşil kart	31	13,1
Bağ-kur	7	3,0
Ücretli	1	0,4
Bilinmeyen	1	0,4
Toplam	237	100

Tablo 3.1 Gebelerin doğum yerlerine göre guruplandırılması

Doğum yeri	Sayı	Yüzde (%)
Marmara bölgesi	57	24,1
Karadeniz bölgesi	59	24,9
Ege bölgesi	3	1,2
Akdeniz bölgesi	2	0,8
Doğuanadolu bölgesi	45	19,0
Gneyanadolu bölgesi	15	6,3
İçanadolu bölgesi	53	22,4
Yurtdışı	2	0,8
Bilinmeyen	1	0,4
Toplam	237	100

Serum demir düzeylerinin çalışmaya katılan gebelerin %73,8' inde 37 ugı/dl değerinin üzerinde olup, %10,1 de demir eksikliği tespit edildi (Tablo3.2).

Tablo 3.2 Gebelerin demir değerlerine göre gruplandırılması

Demir (ugr/dl)	Sayı	Yüzde (%)
<37	24	10,1
>37	174	73,8
Bilinmeyen	38	16,0
Toplam	237	100

Çalışmaya katılan gebelerin %23,2 sinde ferritin düzeyinin 13 ng/ml 'nin altında olduğu tespit edildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3 Gebelerin ferritin değerlerine göre gruplandırılması

Ferritin (ng/ml)	Sayı	Yüzde (%)
<13	55	23,2
>13	143	60,3
Bilinmeyen	39	16,5
Toplam	237	100

Çalışmaya katılan gebelerin %79'unda folik asit düzeylerinin 3,1 ng/dl in üzerinde tespit edildi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4 Gebelerin folik asit değerleri göre gruplandırılması

Folik asit (ng/dl)	Sayı	Yüzde (%)
<3,1	3	1,3
>3,1	189	79,7
Bilinmeyen	45	19,0
Toplam	237	100

Çalışmaya katılan gebelerin %47,3'ünde B12 vitamin düzeyleri 197 pg/ml'nin üzerinde tespit edildi. Tablo 3.5

Tablo 3.5 Gebelerin B12 vitamin değerlerine göre guruplandırılması

B12 vitamini (pg/ml)	Sayı	Yüzde (%)
<197	82	34,6
>197	112	47,3
Bilinmeyen	43	18,1
Toplam	237	100

Hematokrit değerleri %33 ve altında olan gebelerin %45,7'sinin 20-25 yaş aralığında olduğu, % 45,7 sinin gravidasının 3-5 arasında olduğu ve %77,1'i ikinci trimesterde olduğu tespit edildi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5 Anemik gebelerin yaş, gravida, gebelik haftası yüzdeleri

Yaş	Hematokrit değeri ≤%33
≤19	% 5,7
20-24	% 45,7
25-29	% 28,6
30-34	% 11,4
>35	% 8,6
Gravida	
1	% 40
2	% 14,3
3-5	% 45,7
≥5	% 0
Gebelik haftası	
≤12	% 2,9
13-28	% 77,1
28-37	% 20

Hematokrit değerleri %33'ün üzerinde olan gebelerin %41,8'i 25-29 yaşlarında olduğu, %35,6 sının gravida 1 olduğu ve %60,5 nin ikinci trimesterde olduğu tespit edildi (Tablo3.6)

Tablo 3.6 Anemik olmayan gebelerin yaş, gravida, gebelik haftası yüzdesi

<i>Yaş</i>	Hematokrit değeri >%33
≤19	% 5,1
20-24	% 29,4
25-29	% 41,8
30-34	% 11,9
>35	% 11,9
<i>Gravida</i>	
1	% 35,6
2	% 31,6
3-5	% 3,2
≥5	% 0,6
<i>Gebelik haftası</i>	
≤12	% 19,8
13-28	% 60,5
28-37	% 19,2

Anemik olan ve anemik olmayan gebeler demografik veriler açısından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3.7). Anemik olan ve olmayan gebelerin hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında ise anemik olan gebelerde serum demir ortalamasının istatistiksel anlamlı oranda daha düşük, TDBK'nın anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (Tablo 3.8).

Tablo 3.7 Anemik olan ve olmayan gebelerin demografik verilerinin karşılaştırılması

	Anemik (N=35)	Anemik olmayan (N=176)	p
Gebelik yaşı	22,65 ± 6,62	20.80±8,16	0,153
Anne yaşı	26,05 ± 5,49	27,20±5,38	0,250
Gravida	2,28±1,22	2,09±1,12	0,401
Parite	0,91±0,68	0,23±0,50	0,861
Abortus	0,34±0,68	0,23±0,50	0,366

Tablo 3.8 Anemik olan ve olmayan gebelerin hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Anemik (N=35)	Anemik olmayan (N=176)	p
Demir	63,05±47,58	85,15±37,90	0,015
TDBK	437,31±106,1 4	394,22±82,88	0,014
Folik asit	25,19±87,47	16,80±16,80	0,449
Vitamin B12	210,11±128,6 6	228,29±83,12	0,328

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada %51 oranında görülen, en sık rastlanılan beslenme problemidir. DSÖ'ne göre dünya kadınlarının %21-80'i anemiktir. Bunun %40-89'u da demir eksikliği anemisidir. Bu oran DSÖ'ne göre Avrupa'da %14, Türkiye'de %25'dir (71). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %30'unu etkileyen demir eksikliği anemisi okul öncesi çocukların %43'ünü ve gebe kadınların %51'ini etkilemektedir (17). Gebelikte aneminin en önemli sebebi yetersiz beslenme ve sık gebelikler nedeniyle vücuttaki demir depolarının boşalmasıdır (Konuralp3, 4, 5). Özellikle 3. dünya ülkelerinde aneminin derecesi çok daha ciddidir ve anemi daha yaygındır. Hindistan ve çevresindeki ülkelerde gebe kadınlar arasında anemi sıklığı %40-90 olarak bildirilmiştir. Malhotra ve arkadaşlarının 2002'de yaptığı çalışmada Hindistan'da gebelikte anemi %72,5 olarak tespit edilmiştir (53). Choi ve arkadaşları 2000'de Kore'de yaptıkları çalışmada gebelikte anemi oranını %35,3 bulmuşlardır (54). Gelişmiş ülkelerde yapılan ise anemi oranları %7-16 oranında bildirilmektedir (55,56).

Biz de yaptığımız çalışmada hastanemiz gebe polikliniğine başvuran gebelerdeki anemi oranlarını saptamayı amaçladık. Çalışma grubumuzdaki gebelerin hemoglobin ortalamasının $12,0 \pm 1,24$ gr/dl, hematokrit ortalamasının $35 \pm 5,31$, serum ferritin ortalamasının $48,13 \pm 164,94$ ng/ml, serum demir ortalamasının $81,39 \pm 40,31$ ugr/dl, serum vitamin B12 ortalamasının $224,5 \pm 92,47$ pg/ml, serum folik asit ortalamasının $18,33 \pm 62,89$ ng/ml olduğunu bulduk. Bu bulgular eşliğinde gebelerin %14,7'sinin (n=35) anemik olduğunu tespit ettik. Anemi etyolojisini araştırdığımızda, %42,8'inin (n=15) yalnız demir eksikliğine, %25,7'sinin (n=9) demir eksikliği beraberinde vitamin B12 eksikliğine, %20'sinin (n=7) yalnız vitamin B12 eksikliğine ve %2,9'unun (n=1) folik asit eksikliğine bağlı olduğu saptandı. Böylece anemik gebelerin %68,5'unda etyolojinin demir eksikliğine bağlı olduğu ve bu hastaların % 37,5'unda eşlik eden vitamin B12 eksikliği olduğu saptandı. Tüm çalışma grubumuzda toplam 24 gebede demir eksikliği anemisi olduğu saptanmış olup, bu da % 10,1 prevalansa denk gelmektedir. Ayrıca toplam 7 gebede vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi (%2,9) saptanmıştır.

Gebelikte anemi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda etyolojiye yönelik parametrelerin (serum demir, demir bağlama, ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri) değerlendirmeye alınmadığını, çoğunlukla hemoglobin ve hematokrit değerlerinin çalışıldığını tespit ettik. Bu parametrelerin değerlendirildiği nadir çalışmalardan biri Al Khatib ve ark tarafından yapılmıştır (66). Bizim çalışmamıza benzer olarak Lübnan'da yapılan bu çalışmada, doğurganlık çağıında gebe olmayan kadınların %7,7'sinde demir eksikliği anemisi saptanırken, %25,9'unda folik asit eksikliği, %39,2'ünde ise vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. Bu nedenle, doğurganlık çağıındaki kadınlarda anemi etyolojisinde demir eksikliği kadar folik asit eksikliğinin de rolü olabileceğinin altı çizilmiştir. Afrika'da yapılan başka bir çalışmada ise çalışma grubunu %23'ünde yalnız demir eksikliğine bağlı anemi görülürken, %32'sinde demir eksikliğiyle beraber diğer mikrobelerin (folik asit, vitamin B12, vitamin A) eksikliğine bağlı olduğu, %26'sında ise demir eksikliği olmayıp, yalnızca mikrobelerin eksikliği olduğu saptanmıştır (67). Bizim çalışmamız da Türkiye'de anemi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar arasında, anemi ile diğer mikrobelerin arasındaki ilişkiyi araştıran nadir çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır ve gebelikte görülen aneminin etyolojisinde demir eksikliği kadar vitamin B12 eksikliğinin de görülebileceğini vurgulaması açısından önemli gözükmektedir.

Ülkemizde gebelerde anemi prevalansı ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmaları taradığımızda, ülke evrenini temsil edecek boyutta geniş ölçekli bir araştırmaya rastlayamadık. Ülkemizde aneminin tespit ve tedavisi, doğum öncesi bakım hizmetlerinin bir parçası olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarının görevi olduğundan dolayı, ülkemizde yapılan araştırmaların çoğunun sağlık ocağına başvuran gebelerin anemi prevalansını saptamaya yönelik olduğunu ve nispeten küçük ölçekli çalışmalar olduğunu gördük. Bu çalışmalara göz atıldığında, ülkemizdeki anemi prevalansı bölgelere göre varyasyon göstermekte olup; oranlar %29,4-%42,4-%50-%51,2-%54,2-%73,9-%87,9-%95,2 olarak verilmiştir (57,58,59,60,61,62,63,64). Bu çalışmalara göre en düşük anemi prevalansı Afyon bölgesinde, en yüksek prevalans ise Diyarbakır ve Karadeniz bölgesi'nde bulunmuştur (57,63). Bu oranlara bakıldığında bizim tespit ettiğimiz anemi prevalansı düşük bir orandır.

Beslenme tarzındaki ve doğurganlık oranındaki bölgesel farklılıkların, gebelikte anemi prevalansında görülen varyasyonlara yol açabileceğini düşünmekteyiz. Örneğin,

gebelik döneminde pekmez tüketmeyenlerde anemi görülme sıklığı pekmez tüketenlere göre 3,5 kat fazla bulunmuştur (61). Ayrıca, yapılan bir diğer çalışmada, gebelik sayısı artışı ve anemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (60). Bizim çalışmamızda, gebelik sayısı ile anemi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer olarak, Pirincci ve ark, Toksöz ve ark ile Mersin ve ark tarafından yapılan çalışmalarda da gebelik sayısı ile anemi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır (58,61,63). Araştırmamıza katılan gebelerin %67,2'sinin çocuk sayısının iki ve altında olması nedeniyle gebelik sayısı ile anemi arasında anlamlı ilişki saptanamadığını düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızda gebelerin beslenme durumuna yönelik olarak bir sorgulama yapılmamıştır. Bu nedenle, anemi sıklığı ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi yönelik bir yorum yapamadık. Ancak, gebelerin beslenme durumunu indirekt olarak yansıtabileceğini düşündüğümüz sosyoekonomik düzey göstergeleri (gelir düzeyi, meslek, yaşadığı bölge, mensup olduğu sosyal güvenlik kurumu, eğitim durumu) ile ilgili bilgileri araştırdık. Çalışmamızda, sayılan parametreler ile anemi sıklığı arasında bir ilişki gösteremedik. Ancak, çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu birbirine yakın sosyoekonomik düzeyde olduklarından, iyi ve kötü sosyoekonomik düzeyin anemi sıklığı üzerine olan etkisini araştıramadık. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar ile sosyoekonomik statü ile anemi prevalansı arasındaki ilişkinin daha iyi araştırılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılan diğer Türkiye verilerine bakıldığında ise, hastaların daha çok eğitim durumu ile anemi sıklığı arasındaki ilişkinin incelendiğini ve çalışma örneklemelerinin ağırlıklı olarak ilkökul mezunu gebelerden oluştuğu görülmüştür (61). Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde, hastalarımızın ağırlıklı olarak (%72) ilkökul mezunu veya okuryazar olmayan gebelerden oluştuğu görüldü. Çalışma grubundaki gebelerin yaş ortalaması $27,15 \pm 5,39$ olduğu ve hastaların %82,72'sinin 20-35 yaş arasındaki gebeler olduğu görüldü. Hastalarımızın yalnızca %5,2'sinin 19 yaş altı yani adolesan gebeliği olduğu görüldü. TNSA1998'e göre Türkiye'de adolesan gebelik sıklığı %14,6'dır (65).

Maternal anemi intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi fetal; preeklampsi, eklampsi gibi de maternal komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (68-70). Farklı çalışmalarda ise kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur (71). Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre, ciddi

anemi anne ölümlerinde 5 kat artışa yol açmaktadır. Anemik annelerde doğum veya gebelik kayıpları sırasındaki düşük düzeylerdeki kan kayıpları ciddi sonuçlara hatta kalp yetmezliği gelişmesi ile maternal mortaliteye yol açabilir. Anemi ayrıca annenin genel sağlığını bozarak kendiliğinden düşük, preterm eylem, postpartum kanama ve puerperal sepsis riskini arttırır. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) gebelerde anemi prevalansı %40'dan az saptandığında ulusal demir desteği önerisi şöyledir; gebelikte ikinci trimesterden itibaren 6 ay süre ile günlük 60 mg elementer demir verilmesi ülke deneyimlerine bağlı olarak önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün gebelerde anemi prevalansı %40 ve üzerinde saptandığında ulusal demir desteği önerisi ise şöyledir ; gebelikte ikinci trimesterden itibaren 6 ay ve postpartum 3 ay olmak üzere toplam 9 ay süre ile günlük 60 mg elementer demir verilmesi ülke deneyimlerine bağlı önerilmektedir. Ülkemizde de bu öneriler doğrultusunda anne ve bebek sağlığı açısından önemli bir neden olan anemiye bağlı oluşabilecek komplikasyonları önleyebilmek amacıyla Sağlık Bakanlığına ve AÇSAP Genel Müdürlüğü gebelerde demir destek tedavisi programı başlatılmıştır. Buna göre, gebelerde klinik anemi olmasa da günlük demir gereksinimi göz önüne alarak tüm gebelere ikinci trimesterden başlayarak 6 ay ve doğum sonu 3ay olmak üzere toplam 9 ay süre ile günlük 50-60 mg elementer demir verilmesi uygun görülmüştür.

Ancak, ülkemizde anemi ile ilgili olarak yapılan sağlık araştırması verileri geniş epidemiyolojik çalışmalara dayanmamaktadır. Ülke bazında, geniş ölçekli ve tüm toplumun gebelikte beslenme durumu ile demir dahil olmak üzere diğer mikrobeyinlerin gebelikte alımı ve kan düzeyleri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaptığımız çalışmada, gebelikte anemi prevalansı beklenenden daha düşük bulunmuş olup; demir eksikliğinin yanı sıra vitamin B12 eksikliği de gebelerde anemiye yol açan önemli bir etken olarak tespit edilmiştir. Gebelikte anemiye etkileyen faktörlerin ve ülke genelindeki anemi prevalansı ile bölgesel farklılıkların ortaya konmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ülke genelindeki sağlık kuruluşları, başta sağlık ocakları, eğitim ve araştırma hastaneleri ile üniversite hastanelerin katılımı ile oluşturulacak bir hasta veritabanı ile geniş hasta sayılarına ulaşılması mümkün olabilir.

ÖZET

Demir eksikliği anemisi dünya nüfusunun yaklaşık %30'unu yani 1,3 milyar insanı etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi özellikle gebe kadınlar açısından önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran gebelerde anemi prevalansı ile etiyolojinin saptanması ve bunu etkileyen bazı faktörlerin tanımlanmasıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kliniğimize başvuran gebelerin %14,7'sinin anemik olduğunu tespit ettik. Anemi etyolojisini araştırdığımızda, %42,8'inin yalnız demir eksikliğine, %25,7'sinin demir eksikliği beraberinde vitamin B12 eksikliğine, %20'sinin yalnız vitamin B12 eksikliğine ve %2,9'unun folik asit eksikliğine bağlı olduğu saptandı. Böylece anemik gebelerin %68,5'unda etiyolojinin demir eksikliğine bağlı olduğu ve bu hastaların % 37,5'unda eşlik eden vitamin B12 eksikliği olduğu saptandı. Tüm çalışma grubumuzdaki demir eksikliği anemisi oranı % 10,1, vitamin B12 eksikliği oranı ise %2,9 olarak saptanmıştır. Ülkemizde aneminin tespit ve tedavisi, doğum öncesi bakım hizmetlerinin bir parçası olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarının görevi olduğundan dolayı, ülkemizde yapılan araştırmaların çoğunun sağlık ocağına başvuran gebelerin anemi prevalansını saptamaya yönelik olduğunu ve nispeten küçük ölçekli çalışmalar olduğunu gördük. Bu çalışmalara göz atıldığında, ülkemizdeki anemi prevalansı bölgelere göre varyasyon göstermekte olup; oranlar %29,4 ila %95,2 olarak verilmiştir. Yaptığımız çalışmada, gebelikte anemi prevalansı beklenenden daha düşük bulunmuş olup; demir eksikliğinin yanı sıra vitamin B12 eksikliği de gebelerde anemiye yol açan önemli bir etken olarak tespit edilmiştir.

Ancak, ülkemizde anemi ile ilgili olarak yapılan sağlık araştırması verileri geniş epidemiyolojik çalışmalara dayanmamaktadır. Ülke bazında, geniş ölçekli ve tüm toplumun gebelikte beslenme durumu ile demir dahil olmak üzere diğer mikrobeyinlerin gebelikte alımı ve kan düzeyleri ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ülke genelindeki sağlık kuruluşları, başta sağlık ocakları, eğitim ve araştırma hastaneleri ile üniversite hastanelerin katılımı ile oluşturulacak bir hasta veritabanı ile geniş hasta sayılarına ulaşılması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization (WHO). December 2000. Essential Care Practice Guide: Pregnancy, Childbirth and Newborn Care. Draft.
- 2- Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Oct;78(9):749-57.
- 3-Economides DL, Kadir RA, Lee CA. Inherited bleeding disorders in obstetrics and gynaecology. Br J Obstet Gynaecol. 1999 Jan;106(1):5-13.
- 4- Milman N, Bergholt T, Byg KE, et al: Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 78:749, 1999.
- 5- Nelson-Piercy C. Handbook of obstetric medicine. Martin Dunitz LTD.2003:250-268
- 6- William F. Kern, MD. Hematology PDQ, 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal yayıncılık , 2005;1-15
- 7- Berliner n,Duffy TP, Abelson H. Approach to the adult and child with anemia. In Benzn EJ, Cohen HJ, Furie B, et al (eds): Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1994, pp 468-483.
- 8- Rose M, Berliner N.Red blood cells. In Fred J. Schiffman (ed): Hemotologic Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott-Raven,pp 49-96.
- 9- Thomas E. Andreoli ,M.D.,M.A, Carpenter C.C.J, Griggs R.C, Loscalzo J:Cecil essentials of medicine, Çeviri ed: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti, İstanbul, 2002

- 10- Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. & McGraw-Hill Comp. Inc 2004 , 351-352
- 11- Bunn HF, Anemia Harrison's Principles of Internal Medicine'de Ed. Isselbacher KJ. Braunwald E. Wilson JD ve ark. 13. Baskı, Cilt 1. New York, McGraw-Hill, Inc. 1994 : 313.
- 12- Viteri F, The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy. Nutrient Regulation During Pregnancy. Lactation, and Infant Growth'da Ed. Allen L, King J, Lönnerdal B. New York, Plenum Press, 1994.
- 13- WHO : Maternal Health And Safe Motherhood, Divison of Family Health, Geneva, 1991.
- 14- Bridges RK. Anemias with disturbed iron metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine' de Ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD ve ark. 3. Baskı Cilt 2, New York, McGraw-Hill, Inc, 1994 : 1722.
- 15- Arıoğul S. Gebelikte hematolojik değişiklikler. Hacettepe Tıp Dergisi. 1996;(3-4):31-4.
- 16- Çakaloğlu Y, Kaysı A, Koçyiğit E, Molvalılar S, Oram A, Ökem A, Özdoğan E, Selekler K, Tunalı A, Yazıcı H; İç Hastalıkları Semiyoloji ed: Molvalılar S, 2. Baskı Alfa Basımevi, 1997
- 17- Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA McGraw-Hill. 1995;46:490-506
- 18- Gookin K, Morrison JC. Anemia Associated with pregnancy Gynecology and Obstetrics: Vol.3 Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1985;16:1-41

- 19- Soner G, Kurdoğlu G, Beslenme ve Beslenme Bozuklukları-Mineraller. Pediatri CiltI. Nobel Tıp Kitabevi. 1993;7:369–376
- 20- Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716
- 21-Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000 Jun;46 Suppl 3-4:IV1-IV5
- 22- Ülkü B, Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Anemiler Sempozyumu. 2001
- 23-. Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar Obstetrik; Maternal-Fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001;682–696
- 24- Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. 1974. Nutrition. 1992 Nov-Dec;8(6):443-7; discussion 448.
- 25- Charles C.J.Carpenter, M.D, M.A.C.P, Robert C. Griggs, M.D, Joseph Loscalzo,M.D,Ph.D. Cecil Essentials of Medicine ,4. Edition ,Pennsylvania, W.B. Saunders company,2001;48:421–422
- 26- Beşışık SK. Klinik Hematoloji .Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2003;4:47–62
- 27- Torunoğlu M. Kan Hastalıkları fizyopatolojisi. Fizyopatoloji 2.Baskı, Ankara: Palme Yayın Dağıtım, 1990;225–263
- 28- Ganong WF, Digestion and Absorption. Review of Medical Phyorology. 15th Edition. Applelen And Lange 1991;25:437–447
- 29- Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. JAMA 2000; 284: 2611-7.
- 30- Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood. 1994 Sep 15;84(6):1697-702.

- 31- Cunningham FG, Bont NF, Leveno KS, Gilstrap LC, Houth JC, Wenstrom KD. Maternal Adaptations to Prepnancy. Williams Obstetries 21st edition. USA: Th McGrow-Hill Companies. 2001;8:167–200
- 32- Kimya Y, Cengiz C. Gebeliğe Bağlı Annede ki Sistemik Değişiklikler. Obstetrik; Maternal-Fatal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:676–681
- 33- Aban M. Gebelik ve Anemi. Obstetrik; Maternal-Fatal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:702–710
- 34- Yenicesu İ. Gebelik ve Anemi. Obstetrik; Maternal-Fatal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:697–701
- 35- Kurtay G, Özpak E. Hematolojik Hastalıklar ve Gebelik Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004;35:375–376
- 36- Cengiz C, Kimya Y. Maternal fizyoloji, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş kitabevi. 1996;3:239–251
- 37- Günalp S, Tuncer S. Kadın hastalıkları ve doğum tanı ve tedavi. Ankara, Pelikan yayıncılık, 2004:273-291
- 38- Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood. 1994 Sep 15;84(6):1697-702.
- 39- Viteri F, The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy. Nutrient Regulation During Pregnancy. Lactation, and Infant Growth'da Ed. Allen L, King J, Lönnerdal B. New York, Plenum Press, 1994.
- 40- Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Am J Clin Nutr. 2005 May;81(5):1218S-1222S

- 41- Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1994 Feb;59(2 Suppl):492S-500S discussion 500S-501S.
- 42- Cook DJ, Skikine SB, Baynes RD. Iron deficiency : The global perspective, progress in iron research' de Ed. Hershko C. New York. Plenum Press,1994; 219-28.
- 43-Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harisson's principles of internal medicine. fifteenth edition,1,McGraw-Hill campanies, 2001;451-5.
- 44- Food and Nutritient Board, Commissionon Life sciences, National Research Council: Recommended Dietary Allowences, 10 th ed, Washington, National Academy Press, 1989.
- 45- Paiva Ade A, Rondo PH, Pagliusi RA, Latorre Mdo R, Cardoso MA, Gondim SS. Relationship between the iron status of pregnant women their newborns. *Rev saude Publica.*2007 Jun;41(3):321-7.
- 46- Standing Commitee on the Scientific Evaluation of Dietary Referance İntakes, Food and Nutrition Board, İnstitute of Medicine : Dietary Referance İntakes for Calcium , Posphoras , Magnesium , Vitamin D and Flouride. Washington, National Academy Press, 1997.
- 47- Şatiroğlu H. Gebelikte beslenme *The Health News* 2005; 1-3.
- 48- Mark H. Beers, Thomas V. Jones, Michael Berkwits, et al. Hematologic Disorders and Cancer. In: *Merck Manual of Geriatrics*, Chapter 69: Anemias. 3rd Edition, Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 2000; 852-870
- 49- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):251-9.

- 50- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jul;60(1):2-11.
- 51- Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1154-9.
- 52- Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277-83.
- 53- Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Nov;79(2):93-100.
- 54- 1: Choi JW, Kim CS, Pai SH. Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. *Acta Paediatr.* 2000 Jun;89(6):675-9.
- 55- Massot C, Vanderpas J, A. survey of iron deficiency anaemia during pregnancy in Belgium: analysis of routine hospital laboratory data in Mons. *Acta Clin Belg.* 2003 May-Jun;58(3):169-77.
- 56- Meier PR, Nickerson HJ, Olson KA, Berg RL, Myer JA. Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin Med Res.* 2003 Jan;1(1):29-36.
- 57- Beştepe G, Bilgin N, Afyon ili 2 ve 4 No'lu sağlık ocaklarındaki gebelerde anemi prevalansı ve anemiyi etkileyen bazı faktörlerin incelenmesi, *Sağlık ve Toplum* 2002; 12(2): 43-53

- 58- Pirinçci E, Açık Y, Bostancı M , Eren S, Beritanlı H. Elazığ il merkezinde yaşayan gebelerde anemi prevalansı, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp) 2001, Cilt 15, Sayı 3, Sayfa(lar) 449-454
- 60- Oruç O, Tuncer A, Apan E, Adana Yenibaraj Sağlık Ocağı Bölgesinde Gebelerde Anemi Prevalansı, V. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul, 1996;374-378.
- 61- Mersin S, Kuş C, Yeşildal N, Mayda A,S, Şerifi B,A: Konuralp Kamil Furtun Sağlık ocağı Bölgesi Gebelerde Anemi Araştırması
- 62- O. Türkiye 1974 Beslenme-Sağlık ve Gıda Tüketimi, Unicef, Ankara,1974, s. 430.
- 63- Toksöz P, İçlin E, Özcan M, Diyarbakır Bağlar Sağlık Ocağı Bölgesinde Gebe Kadınlarda Anemi Prevalansı, Beslenme ve Diyet Dergisi 1990; 19 (1): 61-69
- 65- Türkiye Aile Sağlığı ve Planlaması Vakfı .Türkiye’de Ana Sağlığı, Aile Planlaması Hizmetleri ve İsteyerek Düşükler, 1998- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Sonuçları. Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu, Ocak 2000.
- 66- Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, Adra N, Hwalla N. Folate deficiency is associated with nutritional anemia in Lebanese women of childbearing age, Public Health Nutr, 2006 Oct; 9 (7): 921-7.
- 67- Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in South Malawi. Am J Clin Nutr. 2000 Jul;72(1 Suppl):247S-256S.
- 68- Huisman A, Aarnoudse JG. Increased 2nd trimester hemoglobin concentration in pregnancies later complicated by hypertension and growth retardation. Early evidence of a reduced plasma volume. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986; 65: 605-8.
- 69- Murphy JF, O’Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. Lancet 1986;1:992-5.

70- Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 122(2):182-6.

71- The Prevalence of Anemia in Women: A Tabulation of Available Information. 2nd edition, WHO, Geneva, 1992.