

Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi: Demir Desteği Kime? Ne Zaman? Ne Kadar?

Current Information About Iron Deficiency Anemia In Pregnancy: Iron Supplementation For Whom? When? How Much?

Tayfun Vural^{*}, Aykut Özcan, Muzaffer Sancı

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

ÖZET

Demir eksikliği anemisi, gebelikte en sık görülen anemi türüdür. Gebelikte demir eksikliği anemisi; preterm eylem, düşük doğum ağırlıklı bebek gibi olumsuz perinatal sonuçların yanında, maternal mortalite ve morbidite artışı ile birlikte. Ayrıca gebelikte demir eksikliği anemisi, yenidoğan ve ileri çocukluk döneminde bilişsel fonksiyonlar üzerinde de olumsuz sonuçlara neden olur. Demir eksikliği anemisi, "iyileştirilebilir" ve "önlenebilir" özellikleri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada gebelikte demir eksikliği anemisinin maternal ve perinatal sonuçları, tanısı, önleme stratejileri, tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, demir eksikliği anemisi, demir

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common type of anemia during pregnancy. It is associated with adverse pregnancy outcomes such as low birth weight babies, pre-term deliveries and increased maternal morbidity and mortalities. In addition, it also causes negative consequences on cognitive function during neonatal and late child-hood period. Its "preventable" and "amendable" kind of properties make iron deficiency anemias an important major public health problem. In this study, we revised maternal and perinatal outcomes, diagnosis, treatment and preventionall strategies of iron deficiency anemia of pregnancy.

Key Words: Pregnancy, iron deficiency anemia, iron

Giriş

Anemi, gebelikte sık görülen medikal bir hastalıktır. Gebelikte birçok faktör anemiye sebep olur. Demir eksikliği (DE), gebelikteki aneminin en sık sebebidir. Demir eksikliği anemisi (DEA); maternal-perinatal mortalite ve morbitide artışına, yenidoğan ve ileri çocukluk döneminde de motor-mental gelişmede gerilik gibi olumsuz sonuçlara neden olur (1).

DEA tüm dünyada yaygın olan bir halk sağlığı sorunudur. Gebelikte DEA farklı toplumlarda farklı sıklık ve şiddette görülür. Amerika'da anemik gebelerin prevalansı %5.7 iken, Gambia'da %75'dir. Anemiden etkilenen 56 milyon gebenin çoğu Asya kökenlidir. Küresel olarak anemik gebelerin prevalansı %41.8 dir (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anemik ve non- anemik tüm gebelere prenatal demir desteği önermektedir (3).

Ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olan DEA'nin gebelerdeki prevalansı için yapılan farklı çalışmalarda, bölgesel özellikler ve çalışılan toplumun

demografik özelliklerine bağlı olarak %20 ile %50 arasında oranlar bildirilmektedir (4,5). Ülkemizde 1 Kasım 2005 tarihi itibariyle Sağlık Bakanlığı'nın Gebelere Demir Destek Programı (GDDP) kapsamında demirin uygulanmayacağı durumlar hariç ayırım yapılmaksızın tespit edilen her gebeye demir desteği yapılmaktadır (6).

İdeal olan ise doğurganlık dönemindeki tüm anne adaylarının prekonsepsiyonel olarak yeterli demir depolarına sahip olmasıdır.

Tanım

Gebelikte anemi, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 1989 yılında 1.ve 3.trimester gebelikte hemoglobin (Hgb) değerinin 11 g/dl'nin veya hemotokrit (Hct) değerinin %33'ün altında olması, 2. trimester için ise Hgb değerinin 10.5 g/dl'nin veya Hct değerinin %32'nin altında olması olarak tanımlanmıştır (7).

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ise gebelikte anemi, her üç trimester için Hgb değerinin

^{*}Sorumlu Yazar: Uzman Dr. Tayfun Vural, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziler caddesi, No: 468 Yenışehir, Konak/İzmir, Türkiye, Tel: 0 (232) 449 49 49, Cep: 0 (532) 395 39 99
 E-mail: tayfunvural09@hotmail.com

11 g/dl'nin altında olmasıdır. Bu tanımlama geçerliliğini günümüzde de korumaktadır (1).

Patofizyoloji

Gebelikte aneminin anlaşılabilmesi için mutlaka fizyolojik değişikliklerin bilinmesi gerekir. Gebelikte kan volümü %30-50 artar. Bu artışı sağlayan esas olarak plazma volümündeki artıştır. Eritrosit volümündeki artış ise plazma volüm artışından azdır. Eritrosit volümünde demir desteği alanlarda % 20-30'luk, demir desteği olmayanlarda ise, %10-20'lik artış olur. Buna gebeliğin "fizyolojik anemisi" denir. Gebelikte fizyolojik hemodülsiyon 20-24. haftalarda maksimumdur (1).

Aneminin etiyolojisi Tablo 1'de özetlenmiştir. DE'de önce demir depoları boşalır, sonra anemi olmaksızın DE ile beraber eritropoez devam eder (Latent DE). İlerleyen dönemde ise klinik olarak DEA oluşur. Bu nedenle DE prevalansı DEA'nın 2-2.5 katıdır (8).

DE (anemi olmaksızın), fizik ve mental performans, enzimatik fonksiyonlar, kas fonksiyonları, termoregulasyon, immün cevap ve nörolojik fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki yapar (8).

55 kg gebe bir kadının tüm gebelik boyunca yaklaşık

1000 mg ek demire ihtiyacı vardır (9). Bu demir, artan eritrosit kitlesi (450 mg), plasenta (90-100 mg), fetus (250-300 mg), genel kayıplar (200-250 mg), doğum sırasında kayıplar (150 mg) için kullanılır (8).

Demir ihtiyacı, birinci trimestirde en az iken, gebelik ilerledikçe fetal büyümeye bağlı olarak giderek artar ve üçüncü trimestirde maksimuma ulaşır. 55 kg gebe bir kadının demir ihtiyacı, birinci trimestirde 0.8 mg/gün, ikinci trimestirde 4-5mg/gün, üçüncü trimestirde > 6 mg/gün olur. Ancak bağırsaklardan demir emilimi artan demir ihtiyacını karşılayamaz (10).

Gebelik öncesi demir depolarındaki eksiklik, gebeliğin ikinci yarısında anemi riskinin artışına ve olumsuz perinatal sonuçlara neden olur. İdeal olarak gebelikteki ek demir ihtiyacını karşılamak için konsepsiyon öncesi demir depolarında en az 300 mg demir olmalıdır. ABD'de bile, doğurganlık çağındaki kadınların (15-45 yaş) yarısından fazlasında demir depolarında 300 mg altında demir bulunur. Gebelerin ise yaklaşık %40'da başlangıçta demir depoları azalmış veya boştur (Serum ferritin <30 µg/L). Bu yetersiz demir depoları gebelikte ve postpartum dönemde artan demir ihtiyacını karşılayamaz. Demir içeriği zengin beslenme tarzı da gebelikteki ek demir ihtiyacını karşılayamaz. Düşük demir deposu ile gebe

Tablo 1. Aneminin Etiyolojisi

Beslenme bozuklukları	Demir Folik asit Vitamin B12 Vitamin C, Vitamin A Protein
Hemoliz ve anormal hemoglobin sentezi	Malaria Glukoz- 6 – fosfat dehidrogenaz eksikliği Talasemi Orak hücreli anemi
Kan kaybı, demir emilim ve demir metabolizma bozuklukları	Helmintiazis Amebiasis ve Giardiazis Sistozomiazis Anormal demir metabolizması Kanamalı hemoroidler Antepartum kanama Travma Çok doğum
Kronik hastalıklar	Kanserler Tüberküloz Kronik böbrek hastalığı Cinsel yolla bulaşan hastalıklar HIV enfeksiyonu Romatizmal hastalıklar

kalan bir kadında artan ihtiyaç ve uygun olmayan beslenme koşullarının varlığında demir eksikliği anemisinin gelişimi beklenmelidir. Ayrıca gebelikteki anemi, uterin, plasental, gastrointestinal ve peripartum kan kaybına bağlı olarak ağırlaşabilir (11,12).

Tanı

Gebelikte DEA tanısı, inflamatuvar durumlar ve fizyolojik hemodülsiyona bağlı olarak her zaman kolay değildir. Yorgunluk, halsizlik, çabuk yorulma, huzursuzluk, mental performansta azalma aneminin iyi bilinen klinik semptomlarıdır. Ancak hafif ve orta düzeyde anemisi olan kadınların çoğu asemptomatiktir. Konjunktiva, palmar ve tırnak yataklarında solukluk sık rastlanan bulgulardır. Ciddi anemisi olan kadınların az bir kısmında glossit, anguler stomatit, ayak bileğinde ödem, erken dönem konjestif kalp yetmezliği bulguları saptanabilir (13).

Gebelikte anemi tanısı için, fizyolojik hemodilüsyon, sigara, rakım, etnisite gibi faktörler değerlendirildikten sonra WHO tarafından hemoglobinin değeri 11 gr/dl altında (Hgb < 11 gr/dl) olması kriteri kabul edilmiştir (1). CDC ise gebelikte anemi, birinci ve üçüncü trimesterde Hgb < 11 gr/dl, ikinci trimesterde ise Hgb < 10.5 gr/dl olarak tanımlamıştır (13). Ayrıca anemi kendi içinde hafif (Hgb 10-10.9 gr/dl), orta (Hgb 7-9.9 gr/dl), ağır (Hgb < 7 gr/dl) anemi olarak sınıflandırılmıştır (14).

Gebelikte DE'nin saptanması zordur. DE tanısında serum demir düzeyi yararlı değildir. Çünkü demir düzeyi diurnal ritme bağlı olarak gün içerisinde dalgalanmalar gösterebilir. DE'nin erken döneminde hemoglobinin değeri normaldir. WHO ve birçok klavuzda DE tanısı için serum ferritin (SF) düzeyinin < 15 µg/L olması sıklıkla kullanılır. Ferritin düzeyi < 15 µg/L ise hemoglobinin düzeyine bakılmaksızın DE tanısı konur. Ancak ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için infeksiyon, inflamasyon ve malignite gibi durumlarda yükselebilir ve yalancı negatif sonuç verebilir. Bu gibi şüpheli durumlarda CRP ile korelasyonuna bakılarak karar verilir. İnfeksiyon ve inflamasyon ekarte edildikten sonra azalmış serum ferritin düzeyi DE'ni gösterir (8,11,15).

Haider ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada yüksek riskli popülasyonda demir eksikliğini saptamak için ferritin taraması önerilir. Böylece DE'nin erken tanısı ve DEA'nin önlenmesi mümkün olabilir. Serum ferritin < 30 µg/L ise demir eksikliğini gösterir (16). Ferritin bu değer üzerinde ise eritropoez için yeterli miktarda demir olduğunu gösterir.

DEA'de transferrin saturasyonu < %15'dir. Serum transferrin reseptörleri (sTfR), DE'de artar. Ancak her laboratuvarında bakılmayan pahalı bir testtir. sTfR > 8.5 mg/L olması DE gösterir (17).

DEA anemisinden şüphelenildiği zaman tanı testi olarak oral demir tüm gebelere verilebilir. DEA'de 2 hafta içinde hemoglobin yükselir. Hgb yükselmezse diğer testler yapılabilir (18).

DEA'de tam kan sayımında karakteristik olarak; Mean Corpuscular Volume (MCV) < 80 fl, Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration (MCHC) < %30, Mean Corpuscular Haemoglobin (MCH) < 30 µg/L ve Eritrosit sayısı < 4.1 mil/mm³ (18).

Maternal Olumsuz Sonuçlar: DEA, çalışma ile entellektüel kapasitede ve üretim gücünde azalmaya yol açar, enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşur. DEA, özellikle düşük gelir grubundaki ülkelerde obstetrik kanama ve infeksiyonun da etkisiyle maternal mortalitede artışa neden olur. Anemik gebede orta şiddetli bir kanama bile anne için fatal olabilir. WHO 'ya göre anemi, maternal ölümlerin %40'da direkt ya da indirekt rol oynar (19,20). Murray ve ark. (21) yaptığı çalışmada; hemogramda 1 gr/dl artış, maternal mortalitede anlamlı azalmaya neden olur. Acosta ve ark. (22) çalışmasında anemi varlığında, antepartum ve postpartum sepsis riski 3.23 kat artmış olarak bulunmuştur. Milman (23) çalışmasında DEA'de annenin peripartum kan kaybına toleransını azalttığını, kardiyovasküler yetmezlik ve hemorajik şok riskinin arttığını ayrıca yara iyileşmesi bozulduğunu ifade etmiştir.

Perinatal Olumsuz Sonuçlar: Maternal hemoglobin seviyesi ile perinatal sonuçlar arasında U şeklinde bir ilişki vardır. Yani hem yüksek, hem de düşük Hgb kötü perinatal sonuçlar ile birlikte dir. Hemoglobin değeri >11gr/dl veya <9 gr/dl ise Small for Gestational Age (SGA)-Gebelik Haftasına göre Küçük Bebek- riski 2-3 kat artar (24). Breymann'ın (8) çalışmasında ikinci trimesterin sonunda hemoglobin değeri >12 gr/dl ise plazma volümü artmadığı için preeklampsi ve SGA riski artar. Aynı çalışmada preterm doğum ve SGA'nın önlenmesi için ideal hemoglobin değeri 9.5-11.5 gr/dl olarak değerlendirilmektedir. Pavord ve ark. (25) yaptığı çalışmada maternal hemoglobin < 9 gr/dL ise preterm doğum, SGA, ölü doğum riski artar. Özellikle birinci ve ikinci trimesterde anemik gebelerin preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riski yüksektir (2,8). Anemik annenin bebeğinde ise doğum anında anemik olmamasına rağmen, ilerleyen dönemde anemik olma riski yüksektir (26).

Amin ve ark. (27) çalışmasında, inutero demir eksikliğine maruz kalan infantlarda işitsel nöronlarda myelinizasyonun bozulduğunu bildirmiştir. Lukoswki ve ark. (28) çalışmasında, bu bebeklerde motor-mental gelişmede gerilik, çocukluk döneminde ise öğrenmede zorluk gibi sorunlar bildirmiştir.

Tablo 2. Gebelikte anemiyi önlemek için demir ve folik asit desteği

Hedef grup	Program	Süre
Demir eksikliği anemisinin yaygın olduğu toplumlardaki tüm gebe kadınlar (Adolesan gebeler dahil)	Günlük 60 mg demir + 0.4 mg folik asit	Mümkün olan en erken gebelik döneminde başlanır ve tüm gebelik boyunca devam eder.
Demir eksikliği anemisinin yaygın olmadığı toplumlardaki tüm gebe kadınlar (Adolesan gebeler dahil)	Günlük 30 mg demir + 0.4 mg folik asit	Tüm gebelik boyunca
Pospartum dönem (Adolesanlar dahil)	Antenatal oral demir ve folik asit desteğinin devamı	6 ay
Menstruasyon gören tüm kadınlar (Adolesanlar dahil)	Haftalık (haftanın bir günü) 60mg demir + 2.8 mg folik asit	3 ay, 6 ay ara ile tekrarlanır.

Önleme

Goonewardene ve ark.'nın (17) çalışmasında gebelikte anemiyi ve olumsuz etkilerini önlemek için değişik stratejiler önerilmiştir. Bunlar arasında; alta yatan hastalığın tedavisi, tüm kadınlara ve adet gören adolesanlara haftalık demir ve folik asit takviyesi, gebelere ve postpartum dönemde loğusalara günlük demir ve folik asit takviyesi, göbek kordonunun geç klemplenmesi sayılabilir.

Gebelikte helmintiazis enfeksiyonları için mebendazol ve albendazol kullanımı güvenli ve etkilidir (29). Adolosan gebelikler ve grand multipariteyi önlemek için uygun kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Küresel olarak 460 milyon 15-49 yaş grubu kadının anemik olduğu bildirilmektedir (3). Gebeliğe adım atmadan önce anne adaylarının demir depolarını tamamlamak uygun olabilir. Bu amaçla 2011 yılında WHO, Weekly iron folic acid supplementation (WIFS) programı kapsamında 10-19 yaş grubunda haftanın bir gününde 60 mg ferrous sulphate ve 3 mg folik asit birlikte önermektedir. Bu protokol 3 ay devam etmeli ve 6 ayda bir tekrarlanmalıdır (30).

WHO, tüm gebelere en kısa zamanda günlük 60 mg elemental demir ve 400µg folik asit birlikte başlamayı önermektedir. Bu protokol tüm gebelik boyunca ve postpartum 6 ay devam etmelidir (1). Gebelerde özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde demir ihtiyacı diyetle alınan miktarın üzerindedir. Bu protokol maternal hemoglobin seviyesini ve yenidoğan doğum ağırlığını artırır. Ayrıca termde maternal anemiyi ve düşük doğum ağırlıklı bebek sayısını azaltır. Bothwell ve ark. (9) ile Pena ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada prenatal demir desteği ile preterm doğum, SGA'lı bebek doğumlarında ve neonatal ölümlerde azalma saptanmamıştır.

Tablo 3. Birinci trimesterde (<12 hafta) serum ferritin değerine göre demir desteği

Serum ferritin (µg/L)	Tedavi
>60	Demir desteğine gerek yok
20-60	20. haftadan sonra demir desteği
15-19	12. haftadan sonra demir desteği
<15	Demir eksikliği tedavisi

Goonewardene ve ark.'nın (17) çalışmasında (Tablo 2) aneminin yaygın olduğu toplumlarda tüm gebelere gebelik süresi boyunca ve postpartum 6 ay demir ve folik asit desteği önerilmektedir.

Gebelerde DE'nin tedavisi ve doğum zamanında yeterli hemoglobin seviyesinin sağlanması önemlidir. Çünkü demir depoları yetersiz olan gebelerde eş zamanlı oluşabilecek obstetrik hemoraji ve sepsis ile birlikte maternal morbidite ve mortalite artar. İdeal olan ise özellikle yüksek risklilerde gebelik öncesi demir depoları değerlendirilmeli ve eksik ise demir desteği verilmelidir. Hemoglobin değeri normal, ferritin < 30 µg/L ise anemi gelişimini önlemek günde 65 mg elemental demir verilmelidir. Goonewardene ve ark.'nın (17) çalışmasında gebenin ilk başvurusunda (<12 hafta) serum ferritin (SF) düzeyine bakılarak (Tablo 3) demir desteği ayarlanması önerilmiştir.

Düşük gelirli ülkelerde günlük demir ve folik asit replasmanına rağmen anemi prevalansının hala yüksek olmasının nedeni, yan etkilere bağlı olarak hasta uyumu ve motivasyonun azalması yanında demir tedavisinin önemi hakkında farkındalığın olmamasıdır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından demir destek programı kapsamında klinik anemi olmasa da günlük demir gereksinimi göz önüne alınarak tüm gebelere, ikinci trimesterden başlayarak 6 ay ve doğum sonu 3

ay olmak üzere toplam 9 ay süre ile günlük 40-60 mg demir önerilmektedir (6).

Haftalık demir + folik asit replasmanı: Günlük oral verilen demir, gastrointestinal sistem mukozal hücrelerinde ve lümeninde yüksek konsantrasyonda birikerek yan etkileri oluşturur ve demir emilimi giderek azalır. İntestinal mukozal hücrelerinin yenilenmesi 5-6 gündür. Bu nedenle haftalık (haftanın bir veya üç günü) demir tedavisinde emilim ve hastanın uyumu daha iyi olduğu, ayrıca günlük demir tedavisi kadar etkili olduğu bildirilmektedir (31). Ancak bazı yayınlarda haftalık demir tedavisinin etkinliği konusu tartışmalıdır. Haftalık demir tedavinin günlük demir tedavisine göre etkinliğini saptamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (31).

İntrapartum Yönetim: Doğum için başvuran hastada Hb > 10 gr/dl olmalıdır. Hb < 7 gr/dl ise; postpartum hemoraji (PPH), kardiyak yetmezlik, sepsis nedeniyle maternal ölüm riski artar. Doğum eylemi sırasında hasta sırtını yaslayarak ve yarı oturur pozisyonda iken gerekli antibiyotik, yeterli analjezi, aralıklı oksijen verilebilmelidir. Hasta zorlanmamalı ve doğumun ikinci evresi gereksiz yere uzatılmamalıdır. Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi PPH riskini azaltır (32). Göbek kordonunun 1-2 dakika geç klemplenmesi yenidoğanın demir depolarını artırır (33). Bu basit işlem yenidoğanı ileride demir eksikliğine bağlı sekellerden korur.

Postpartum Yönetim: Postpartum Hb < 8 gr/dl ise kan transfüzyonu gereklidir (17).

Tedavi

Oral demir tedavisi

Gebelikte anemi tedavisinin temeli; alta yatan sebebin bulunması ve uygun bir şekilde tedavi edilmesidir. Gebelikte DEA'nin tedavisinde altın standart oral demir verilmesidir (8).

Oral demir uygun doz ve yeterli sürede verilmelidir. Oral demir, ucuz, etkili ve ilk seçilecek ilaçtır. Oral demir anemiyi düzeltmek için 6-8 hafta, demir depolarını doldurmak için ise 6 ay devam edilmelidir.

Oral demir, inflamatuvar barsak hastalığında (Crohn hastalığı, Ülseratif Kolit) ve emilim bozukluğunda (Celiac hastalığı, Whipple hastalığı) etkisizdir. Oral demir, günlük (her gün) veya haftalık (haftanın bir veya üç günü) verilebilir. Haftalık demir tedavisinin, günlük demir tedavisi kadar etkin olup-olmadığı açık değildir. Breymann'ın (8) çalışmasında haftalık tedavide ideal doz kesin belli değildir. Oral demir tedavisi alan hastaların yaklaşık % 50 kadarında bulantı, midede ekşime-yanma, konstipasyon gibi yan etkiler görülebilir. Oral alınan demirin gastrointestinal

yan etkileri doz ile ilişkilidir ve aç karnına alınınca artar. Tok karnına alınınca yan etkiler azalır, ancak dolu midedeki phytate ve polyphenole bağlı olarak demirin emilimi bozulur ve etkinliği azalır (31).

Bu yan etkiler oluştuğunda ya doz azaltılmalı ya da başka bir preparat tercih edilmelidir. Bilgilendirilmiş olmalarına rağmen, gebelerin sadece %36'sı düzenli oral demir almaktadırlar. Oral demir tedavisine cevap vermeyen hastalarda şunlar düşünülmelidir; yanlış tanı (talasemi v.b), hastanın ilacı kullanmaması, demir emilimini engelleyen ilaçların birlikte kullanılması (antiasitler v.b), malabsorpsiyon (Celiac hastalığı, otoimmün atrofik gastrit v.b), gastrointestinal hastalıklar (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit v.b), alta yatan hastalık (böbrek yetmezliği), kanamaya bağlı demir kaybının devam etmesi, eritropoezi inhibe eden ilaçlar (sitotoksik ilaçlar, immunsupresifler), kalıtsal hastalıklar (demir rezistan DEA) gibi olasılıklar araştırılmalıdır (8).

Oral demir preparatları: En sık kullanılan oral preparat demir (II) tuzlarıdır:

- Demir (II) sülfat (ferrous sülfat)—65 mg elemental demir/tab
- Demir (II) glukonat (ferrous glukonat)—28-36 mg elemental demir/tab
- Demir (II) fumarat (ferrous fumarat)—106 mg elemental demir/tab
- Demir (II) süksinat (ferrous süksinat) sayılabilir.

Bunlar arasında en sık kullanılan demir (II) sülfattır (8). Oral günlük önerilen doz 150-200 mg elemental demirdir. Daha yüksek doz daha etkili değildir. Oral tablet demire karşı gastrik intolerans gelişirse demir içeriği daha düşük preparatlara (örneğin ferrous sülfattan ferrous glukonata) yada likit formlara (44 mg elemental demir / 5 ml) geçilebilir.

Demir (III) tuzlarının ise biyoyararlanımı daha düşüktür. Oral kullanımı bu nedenle kısıtlıdır. Ortiz ve ark.'nın (34) çalışmasında demir (III) polimaltoz kompleksi ise yavaş salınımlı yeni bir demir preparatı olarak belirtilmiştir. Polimaltoz, trivalan demirin etrafını sararak yavaş salınımını sağlar. Bu preparatın demir (II) tuzlarına göre avantajları; yavaş salınımına bağlı olarak yan etkisi daha az, yemekle birlikte alınabilir, toksitesi daha az ve biyoyararlanımı demir (II) tuzlarına yakındır.

Parenteral Demir Tedavisi

IV demir kullanım endikasyonları: Oral demire yetersiz veya hiç cevap vermeyen vakalar, ağır anemi, yetersiz emilim (ince barsak hastalığına bağlı), inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser hastaları, aneminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi ihtiyacı, oral demire karşı intolerans, hastanın oral tedaviye uyumunun olmaması (kötü kompliyans),

kanamanın devam ettiği (kan kaybı gastrointestinal sistemden emilen miktarın üzerindedir) durumlarıdır (34).

Oral verilen demirden günlük maksimum 25 mg emilebilmesine rağmen parenteral tek dozda 1000 mg demir infüzyon ile verilebilmektedir. Parenteral demir, intestinal emilim ve serumda proteine bağlanma etaplarını atlamış olur. Dolayısıyla serumda proteine bağlanmadan serbest olarak dolaşan demir toksiktir. Çünkü serbest demir, hidroksit ve oksijen radikalleri oluşturarak hücre ve dokulara peroksidasyon yoluyla zarar verir. Bu nedenle parenteral demir, depolarının durumu iyi bilinen hastalara verilmeli ve aşırı demir yüklemekten kaçınılmalıdır (8).

Parenteral demir preparatları

Demir dekstran: Demir dekstran 50 mg/ml elemental demir içerir. IM/IV kullanılabilir. Ancak IV kullanımı önerilir. Gebelikte düşük molekül ağırlıklı dekstran (LMWD), yüksek molekül ağırlıklı dekstrana (HMWD) göre daha güvenli ve etkilidir. Auerbach ve ark. 'nın (36) çalışmasına göre, ilk kullanımda 25 mg LMWD IV yavaş (5 dakikada) test dozu olarak verilmeli, 15 dakika gözlemeden sonra IV infüzyon şeklinde 1000 mg 250 ml serum fizyolojik içinde 1 saat içinde verilir. Başlangıçta 25 ml yavaş verilmeli ve hasta allerjik reaksiyonlar için gözlenmelidir. HMWD kullanımı yan etkilerinden dolayı Amerika'da yasaklanmıştır.

Ferrik glukonat: Ferrik glukonat, sadece IV (yavaş IV puşe / 100 ml serum fizyolojik içinde, 30-60 dakikada, IV infüzyon) kullanılır. Demir dekstrana göre daha az allerjiktir. Maksimum tek doz 125 mg'dır. Test dozuna ihtiyaç yoktur (37).

Demir sukroz: Demir sukroz sadece IV kullanılır. Güvenli ve etkilidir. Tek doz 300 mg'ı aşmamalıdır. 200 mg IV infüzyon şeklinde 60 dakikada verilir (38). Test dozu (25 mg, IV yavaş) yapılmalıdır.

Ferrik karboksimaltoz (FCM): Yeni bir demir kompleksidir. Macdougall ve ark. (39) çalışmasına göre; haftada bir, tek doz, 1000 mg 15 dakikada IV infüzyon olarak verilebilir. Etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Gebelikte iyi tolere edilir. Ciddi bir yan etki (anafilaksi) gözlenmemiştir. Avrupa, Asya, Yeni Zelanda'da kullanılmasına rağmen Amerika'da hiposfosfatemik ve kardiyovasküler yan etkilerine bağlı FDA (Food and Drug Administration) onayı alamamıştır (40). Pels ve ark. (41) çalışmasında FCM'nin etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu, ciddi bir yan etkisinin izlenmediği belirtilmektedir.

Eskiden sık kullanılan demir dekstran ve demir sorbitol yerine demir sukroz kompleksi ve ferrik karboksimaltoz kompleksi, özellikle oral demire cevap vermeyen, intolerans gelişen veya hızlı bir şekilde

düzeltilmek istenen ağır anemik vakalarda etkilidir (41).

Gurusamy ve ark. (42) çalışmasına göre, LMWD, demir sukroz, ferrik glukonatın güvenilirlikleri birbirine yakındır. Ancak hangisinin daha güvenilir olduğunu söylemek zordur.

IM demir tedavisinde kalça kaslarında ağrı, deride renk değişikliği, gluteal sarkom riski ve demir emiliminin iyi olmaması gibi nedenlerden dolayı artık uygulanmamaktadır. Parenteral demir tedavisinde en uygun IV yoldur (43).

IV demir tedavinin yan etkileri: Düşük moleküler ağırlıklı dekstranın (LMWD), yüksek moleküler ağırlıklı dekstrana (HMWD) göre yan etkileri, özellikle anaflaksi riski daha azdır. Avni ve ark. (44) IV demir tedavisinin güvenilirliği hakkındaki metaanalizinde; IV demir tedavisinde ciddi yan etki, mortalite ve infeksiyon açısından risk artışı olmadığı saptanmıştır (44). Ateş, artralji, myalji çoğu kez kendiliğinden iyileşir.

Artık IV demir tedavisinin etkili ve güvenilir olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle oral tedaviye cevap vermeyen, hızlı bir şekilde düzeltilmek istenen ağır anemik vakalarda eritrosit tranfüzyonuna alternatif olarak tercih edilmelidir.

DEA 'de parenteral demir dozunun hesaplanması: Demir defisiti (mg) = hastanın ağırlığı (kg) x (14 - hastanın Hgb) x 2.145 + depo demiri (5mg/kg)

Demir emilimini bozan ilaç ve besinler: Antikonvülzanlar, sülfonamidler, antiasitler, kalsiyum içeren besinler, çay, kahve, ıspanak, pancar, soya ürünleri, kepek ve tahıllardaki phytatlardır.

Bothwell ve ark.'nın (9) yaptığı bir çalışmada prenatal demir desteği ile maternal anemi ve düşük doğum ağırlığı riskinde belirgin azalma saptanmıştır. Ancak demir desteği ile preterm doğum riskinde azalma saptanamamıştır. Günlük demir alımında her 10 mg artış; bebeğin doğum kilosunda 15 gr artışa, düşük doğum ağırlığı riskinde ise %3 azalmaya neden olur. Üçüncü trimestir veya doğumda Hb konsantrasyonunda 1gr/dl lik artış, doğum kilosunda 143gr artışa neden olmaktadır.

Diyet

Proteinden zengin dengeli diyet önerilmelidir. Kırmızı et, karaciğer, tavuk, balık, yumurta hem demiri için mükemmel kaynaklardır. Demir emilimini artırmak için C vitamininden zengin besinler (portakal suyu) ile birlikte tüketilmelidir.

Sonuç olarak; gebelikte DEA, önemli halk sağlığı sorunudur. İdeal olan, bir anne adayının demir depolarının prekonsepsiyonel dönemde yeterli olmasıdır. Adölesanlar dahil adet gören tüm kadınlara

periyodik olarak demir ve folik asit desteği ile bu başarılabılır.

Pratik noktalar;

- Gebelikte anemi Hgb < 11 gr/dl olarak tanımlanmıştır.
- Multigravida, multiparite, adolesan gebelik, anemi için risk faktörleridir.
- İkinci trimesterde fizyolojik hemodilüsyona bağlı Hgb değerinde düşme olur.
- Gebelikte beslenme bozukluğuna bağlı DEA sıktır, ancak diğer anemi sebepleri de ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.
- Periferik yayma, gebelikte nutrisyonel aneminin ayırıcı tanısında yararlıdır.
- MCV < 80 fl ise DEA, MCV > 100 fl ise folat eksikliği (nadiren vitamin B12 eksikliği).
- SF < 30 µg/L DE gösterir. SF inflamasyonda yükselebilir (yalancı negatif).
- Konsepsiyon öncesi ve termde DEA, fetüs ve yeni doğanda olumsuz etki yapar ve uzun vadeli komplikasyonlara yol açar.
- Anemik gebede orta şiddetli bir kanama bile fatal olabilir.
- DEA yaygın olduğu toplumlarda adet gören tüm kadınlara (adolesanlar dahil) haftalık (haftanın bir günü) 60 mg demir + 2.8 mg folat takviyesi 3 ay süreyle yapılmalı ve 6 aylık periyotlarla tekrarlanmalıdır.
- Bir kadın gebe kalır kalmaz en kısa zamanda günlük oral 60 mg demir + 0.4 mg folik asit takviyesine başlanmalı ve postpartum 6 ay devam edilmelidir. DE yok ise demir dozu 30 mg'a düşülebilir.
- Yenidoğanı DEA'den korumak için umbilikal kordon 1-2 dakika geç klemlenebilir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment prevention and control: a guide for program managers. Geneva: World Health Organization, 2001. 132 (WHO/ NHD 01.3)
2. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3443.
3. World Health Organization. Ind Benoit B, Mclean E, Egli I, Cogswell M(eds.). Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: World Health Organization, 2008 (NLM: WH 155).
4. Telatar B, Comert S, Vitrinel A, Erginoz E, Akin Y. The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J* 2009; 30(3): 409-412.
5. Yıldız Y, Özgü E, Unlu BS, Salman B, Eyi Yapar EG. The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(7): 729-732.
6. Gebelerde demir destek programı uygulaması yönergesi 2007/6. Sayı: B100AÇS0120000/010.06.01.122. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
7. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 339-347.
8. Goonewardene IMR, Deeyagaha Waduge RPK. Adverse effects of teenage pregnancy. *Ceylon Med J* 2005; 50(3): 116-120.
9. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1): 257-264.
10. Fernandez-Ballart J. Iron metabolism during pregnancy. *Clin Drug Inves* 2000; 19(Suppl. 1): 9–19.
11. Hallberg L. Perspectives of nutritional iron deficiency. *Annu Rev of Nutr* 2001; 21: 1-21.
12. Breymann C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med* 2011; 39(2): 113-121.
13. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38(22): 400-404.
14. Milman N, Byg KE, Agger AO. Haemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Scand* 2000; 79(2): 89-98.
15. Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr* 2004; 134(10): 2586-2591.
16. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3443.
17. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012; 26(1): 3-24.
18. Abbassi – Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians. *Obstet Gynaecol* 2009; 114(6): 1326-1331.
19. Brabin BJ, Hakimi M, Palletier D. An analysis of anaemia and pregnancy – related maternal mortality. *J Nutr* 2001; 131(25-2): 604-615.

20. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9516): 1066-1074.
21. Murray-Kolb L. Maternal mortality, child mortality, peri- natal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. Baltimore: CHERG; 2012
22. Acosta C, Bhattacharya S, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG* 2012; 119(4): 474-483.
23. Milman N. Anemia-still a major health problem in many parts of the world! *Ann Haematol* 2011; 90(4): 369-377.
24. 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(8488): 992-995.
25. Pavord S, Myers B, Robinson B, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156(5): 588-600.
26. Singla PN, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anemia. *Acta Paediatr* 1996; 85(11): 1327-1330.
27. Amin SB, Orlando M, Wang H. Latent iron deficiency in utero is associated with abnormal auditory neural myelination in ≥ 35 weeks gestational age infants. *J Pediatr* 2013; 163(5): 1267-1271.
28. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010; 13(2): 54-70.
29. de Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, Ismail MM, de Silva HJ. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet* 1999; 353(9159): 1145-1149.
30. World Health Organization .In Vir SC, Cavalli-Sforza T (eds.). Weekly iron folic acid supplementation (WIFS) program for women of reproductive age (WRA): an analysis of best program practices. Geneva: World Health Organization, 2011.
31. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron and folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Issue 4. Art.No: CD004736. DOI: 10.1002/14651858. CD004736 pub 3.
32. Prendiville WJ, Elbuorne D, Mc Donald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. Issue 3. Art. No.: CD 000007. DOI:10.1002/14651858
33. Van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord – clamping as an intervention of reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialized countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24(1): 3-16.
34. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(11):1347-1352.
35. Breyman C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev* 2002; 13(1): 1-29.
36. Auerbach M, Pappadakis JA, Bahrain H, Auerbach SA, Ballard H, Dahl NV. Safety and efficacy of rapidly administered (one hour) one gram of low molecular weight iron dextran (INFeD) for the treatment of iron deficient anemia. *Am J Hematol* 2011; 86(10): 860-862.
37. Miller HJ, Hu J, Valentine JK, Gable PS. Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in the treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(12): 1327-1328.
38. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5): 988-991.
39. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(11): 2075-2084.
40. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 Pt 1): 267-278.
41. Pels A, Ganzevoort W. Safety and Efficacy of Ferric Carboksymaltose in Anemic Pregnant Women: A Retrospective Case Control Study. *Obstet Gynecol Int.*2015;2015:728952. doi: 10.1155/2015/728952.
42. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD010640.
43. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007; 369 (9572): 1502-1504.
44. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafer-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(1): 12-23.