

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

YÖREMİZDE GEBE POPULASYONUNUN NORMAL HEMOGLOBİN İNDEKSLERİ VE ÇEŞİTLİ DEMİR SUPLEMENTLERİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru BULUT ERDEM

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sedat KADANALI

ÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-19
MATERYAL VE METOD	20-22
BULGULAR	23-34
TARTIŞMA	35-48
SONUÇ	49-52
ÖZET	53-54
SUMMARY	55-56
KAYNAKLAR	57-62

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte, kırmızı küre kitlesi ile plazma volümünün artışına yol açan bir takım fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde beslenme bozukluğu bu değişiklikleri artırmaktadır. Bu da anne ve yeni doğan için istenmeyen sonuçlara yol açmaktadır. Dünyada her yıl 500.000 maternal ölümün olduğu bununda 494.000'ninin gelişmekte olan ülkelerde olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite oranı 390/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Maternal ölümlerin en önemli sebeplerinden birinin anemi özellikle şiddetli aneminin ($Hb < 7$ g/dl) olduğu bildirilmektedir. Yine beslenme bozukluğunun düşük doğum ağırlığına sebep olduğu da bildirilmektedir (1,2,3).

Anemi, Hb değerlerinin yaş ve cinse göre normalin altında olması olarak tarif edilmektedir. Sağlıklı, yetişkin kadınlarda normal Hb değerleri;12-16g/dl olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gebelerde Hb değerinin 11g/dl'nin altında olmasını (2.trimesterde $Hb < 10.5$ g/dl) anemi olarak kabul etmektedir. Hb değeri, 7 g/dl'nin altına düşmesini ise şiddetli anemi olarak tariflemektedir (3-5).

Tek fetuslu gebeliği olanlarda total eritrosit volümü %25 artarken plazma volümündeki artış %40-45 dir. Plazma volümündeki artışın eritrosit volümündeki artışa göre daha fazla olmasından dolayı Hb. konsantrasyonu 2 g/dl kadar düşmektedir. Gebelikte ortalama eritrosit hacmi (MCV) ortalama 4 fl artar. Ancak ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri değişiklik göstermemektedir (6-9).

Normal erişkinlerde vücutta toplam 3-4g demir (Fe) bulunur. Erkeklerde demir depolarında yaklaşık 1000 mg, kadınlarda ise 500 mg demir bulunur (10,11).

Sağlıklı, yetişkin kadınlar günlük ortalama 2-3 mg Fe'e ihtiyaç duyarlar. Gebelikte maternal kan havuzunun genişlemesi ve fetal Hb sentezi için ilave ihtiyacın doğması nedeniyle günlük demir ihtiyacı 6-7 mg'a yükselir. Gebelikte yaklaşık 1g demir ihtiyacı vardır. Bu 1g demirin 450 mg'ı artan eritrosit kitlesi için, 350 mg'ı fetus ve plasenta için, 250 mg barsak yolundan zorunlu kayıp için kullanılır (10-12).

Gelişmekte olan ülkelerde maternal malnutrisyonun yaygın olmasından dolayı gebelere mikronutrisyen desteğinin sağlanması oldukça önemlidir. Çalışmalarda da mikronutrisyen desteği sağlanan gebelerde istenmeyen yan etkilerin görülme riskinin azaldığı gösterilmiştir (1,3).

Gebelik boyunca demir suplementasyonunun gerekli olup olmadığı sorusu halen cevabını bulamamıştır. Bazı çalışmalarda, gelişmiş batı ülkelerinde demir alan kadınlarda, demir alınıminin maternal, infant morbidite ve mortalitesi, gestasyonun süresi, doğumun ağırlığı üzerine faydasının olmadığı sonucuna varılmıştır (13). İyi beslenemeyen gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerde artan demir ihtiyacının diyetle karşılanması mümkün görülmemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde profilaktik demir suplementasyonlarının gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde başlanması önerilmektedir (1,12).

Yüksekliğin doku hipoksisine yol açarak eritropoetin üzerinden eritrosit sayısını arttırdığı bilinmektedir. Bundan hareketle randomize, kontrollü, prospektif bir çalışma ile yüksek rakımlı bir bölge olan yöremizde (1869 m) gebe kadınların Hb, Htc, MCV, MCHC, Fe. TDBK, ferritin ve transferrin seviyelerinin ortalama değerlerini tespit etmeyi ve çeşitli demir supplementlerinin (Fe^{+2} , Fe^{+3} ve multivitamin) etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Gebelik süresince hem enerji hem de beslenme ihtiyacı artmıştır. Çok iyi beslenen kadınlarda, artmış enerji ihtiyacına vücut çok çabuk adapte olacağından dolayı çok az ilave enerjinin eklenmesi yeterli olacaktır (1). Kabul edilen yaygın görüş, gebelikten önce ve gebeliğin 1.trimesterinde maternal beslenme ile düşük doğum ağırlığı arasında yakın bir ilişkinin olduğu yolundadır (2).Son trimesterde 2000 kcal/gün enerjinin yeterli olabileceği de bildirilmektedir. Son bulgular göstermektedir ki, düşük doğum ağırlıklı olan bireyler yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde sağlık problemleri ile daha fazla karşılaşmaktadırlar (1). Gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden birinin anemi olduğu ileri sürülmüştür (3).

Anemi

Anemi, hemoglobin (Hb) değerlerinin yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Yetişkin kadınlarda hemoglobinin normal değeri .12-16g/dl, hematokrit (Htc) %36-48, kırmızı küre sayısının normal değeri ise $4.0-5.4 \times 10^6/\mu\text{L}$ 'dir (1). Fakat yüksek rakımda düşük oksijene maruz kalarak yaşayan yetişkinlerde anemiyi tarif etmek için kabul edilen değerlerden daha yüksek değerler kullanılmalıdır (4,5).

Hb ve Htc değerleri cins ve yaşla değiştiği gibi diurnal varyasyon da gösterir. Aynı kişide sabah en yüksek değerler elde edilirken, akşam en düşük değerler bulunur. Bu diurnal varyasyon nadiren 1g/dl'yi aşar. Bu değişimlerin nedeni, çok muhtemelen plazma volümündeki fluktuasyonlardır (4).

Dolaşımdaki kırmızı kürelerin (KK) ortalama ömürleri 120/gün ve görevleri dokulara oksijen (O_2) taşımaktır. Bundan dolayı aneminin sonucu doku hipoksisidir. Aneminin sebep olduğu semptomlar doku hipoksisine bağlıdır.

Aneminin en sık ve en erken semptomları; egzersiz sonucu olan dispne, çabuk yorulma, halsizlik ve genel adele zaafiyetidir. Bunlardan başka konsantrasyon bozukluğu, libido kaybı, çarpıntı, baş ağrısı, senkop gibi semptomlarda görülebilir. Fizik muayenede tespit edilen bulgular ise; solukluk, orta derecede taşikardi, artmış nabız basıncı, sistolik ejeksiyon murmur ve hafif periferal ödemdir (4,5).

Gebelikte plazma volümü 32.haftada en yüksek değere ulaşmak üzere artar. Gebe olmayanlara göre tek fetuslu gebeliği olanlarda plazma volümündeki artış %40-45 dir. İkiz gebeliklerde ise bu oran yaklaşık % 65'dir. Gebelik süresince ekstra demir uyarısı olmaksızın total eritrosit volümü %25 (yaklaşık 300 ml) artmaktadır, fakat plazma volümündeki artışın daha fazla olmasından dolayı Hb. konsantrasyonu 2 g/dl kadar düşmektedir. Plazma volümündeki %40-45 artışa rağmen eritrosit volümündeki % 25'lik artış sonucunda dilüsyonel anemi gelişmektedir. Eritrosit volümündeki artışın nedeni olarak 2.trimesterde eritropoetinin artışı gösterilmiştir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV), gebelikte ortalama 4 fl artar. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri değişiklik göstermemektedir (6-9).

Gebelikte eritrosit yapımının artması nedeni ile periferik kanda genç hücreler artar. MCV'nin artmasının nedeni budur. Eritrosit ömrü değişmemiştir. Kemik iliği hiperplastiktir (10).

Normal erişkinlerde toplam 3-4 g demir bulunur. Bir çok kadında bu miktar 2g'dır. Demir hemosiderin ve ferritin formlarındadır. Kemik iliği, karaciğer ve dalakta depolanır. Erkeklerde demir depolarında yaklaşık 1000 mg, kadınlarda ise 500 mg demir bulunur (10,11).

Demir dengesini vücutta sürdürebilmek için , kadınlar günlük 2-3 mg elemental Fe'e ihtiyaç duyarlar. Gebelikte maternal kan havuzunun genişlemesi, fetal Hb

sentezi için ilave ihtiyacın doğması nedeniyle günlük elemental demir ihtiyacı 5-7 mg'a yükselir (9, 10). Gebelikte yaklaşık 1g demir ihtiyacı vardır. Bu 1g demirin 450 mg'ı artan eritrosit kitlesi için, 350 mg'ı fetus ve plasenta için, 250 mg barsak yolundan zorunlu kayıp için kullanılır (10, 12).

Gebelikte artan demir ihtiyacı diyetle karşılanamaz ise, aneminin gelişmesi kaçınılmazdır (10). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre gebeliğin ortalarında Hb değerinin 11 g/dl'nin altına düşmesi anemi olarak kabul edilmektedir (7). Gebelik süresince ve doğum sonrasında görülen en sık komplikasyonlardan biri anemidir, özellikle demir eksikliği anemisidir. Dünya sağlık örgütüne göre gebe kadınlarda demir eksikliği anemisinin prevalansı %51'dir (9,12,14,15). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde gebe kadınlar demir eksikliği anemisi riski ile karşı karşıyadırlar. Bu ülkelerde demir eksikliği anemisinin prevalansı %35-75'dir. Peru'da çocuk doğurma yaşında ki bayanların %35'inin gebe kadınların ise %50'sinin anemik oldukları tespit edilmiştir (12).

Anemisi olan gebe kadınlarda maternal mortalite, fetal mortalite, düşük doğum ağırlıklı bebek, prematüre doğum eylemi ve perinatal mortalite riskinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (7,16,17) .Daha önce düşük doğum ağırlıklı çocuk doğuran kadınlarda, daha sonraki doğumlarında da düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2). Yetişkin dönemlerde gelişen yüksek kan basıncıda düşük doğum ağırlığına bağlanmaktadır (18).

Maternal beslenmenin (ilk trimester ve öncesinde) doğum ağırlığı ve doğum defektleri açısından önemli olduğu kabul edilmektedir (2).

Demir Eksikliği Anemisi

Gebelerde aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin en önemli nedenleri; fetus ve artmış eritrosit kitlesinden dolayı Fe ihtiyacının

artmasıdır. Reprodüktif yıllarda kadınlar, demir dengesinin sağlanması ve sürdürülmesi açısından riskli durumdadırlar. Beslenmesi kötü olan gebelerin %50 sinden fazlasında Hct değeri %32'nin altına düşmektedir. Gebelik ilerledikçe demir ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilerlemesi ile serum Fe seviyesi düşmekte, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) plazma volümünün deki artışa bağlı olarak artmaktadır. Plazma ve doku ferritini demir alan gebelerde de almayan gebelerde de azalır. Kemik iliği Fe'i demir almayan bayanlarda termde tespit edilemeyecek kadar düşük olabilir (9,19). Demir depoları boşalmış kadınlar hamile kalırsa Fe eksikliği anemisi daha hızlı gelişir. Fe eksikliği anemisi geliştiğinde ilk olarak ferritin daha sonra serum demiri düşer. Hb konsantrasyonunda düşme daha geç gerçekleşmektedir. MCV'deki düşme Hb sentezini etkileyen demir eksikliğinin gebelikte ki ileri bulgularından biridir (13).

Vücut ağırlığının %1'inin 0.01'inden daha azını oluşturan demir vücutta sadece Hb sentezi için kullanılmaz. Aynı zamanda çeşitli dokularda çeşitli enzim yapılarında da kullanılmaktadır. Fe eksikliğinde yukarıda ki nedenlerden dolayı bir çok doku ve sistem etkilenmektedir. Kas fonksiyonları bozulacağından kas zafiyeti, solunum enzimlerinin fonksiyonları bozulacağından dolayı da egzersiz dispnesi gelişmesi örnek olarak verilebilir (4,5,9).

Hafif demir eksikliği anemisinin semptomları genellikle aşıkardır. Hb konsantrasyonunda ki minimal azalma sonucu oluşan O₂ taşıma kapasitesi bozukluğu kompanze edilebilir. Fakat Fe bağımlı doku enzimlerinin fonksiyonları ve santral sinir sisteminde ki gibi hücresel fonksiyonlar üzerine oldukça önemli etkileri vardır. Doku enzimlerinin fonksiyon bozukluğu, Fe eksikliğinin çok erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir (4,5).

Gebelik döneminde Fe eksikliğinin önlenmesi çok önemlidir. Çünkü sezeryanla yada vajinal doğum sırasında oluşan akut kan kayıpları, maternal kan volümünün de dramatik değişikliklere yol açabilir. Normal gebelikte hipervolemi kan kaybına cevabı oldukça azaltır. Doğumda akut kan kaybindan dolayı kan volümü azalır. Eğer doğum öncesi kan volümünün ün %25'inden fazlası doğumda kaybedilmemişse kan volümü nispeten stabil kalır. Kan volümünün de doğumdan sonra kompensatuar bir artış olmaz hatta diürezise bağlı olarak plazma volümü yavaş yavaş azalır. Hematokrit değeri tedricen artar ve kan volümü gebelik öncesi seviyesine geri döner (13).

Hb konsantrasyonunda anlamlı bir düşmeye yol açmaksızın tolere edilebilen ortalama kan kaybı yaklaşık 1000ml'dir. Fakat bu, demir depolarına ve kan volümünün sağlıklı artışına bağlıdır. Demir desteği almayan kadınlarda demir depolarının gebeliğin sonunda önemli derece düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (13).

Demir eksikliği olan kadınlarda Hb'nin gebelik öncesi seviyesine dönmesi bir yıldan daha fazla sürede olmaktadır. Demir desteği alan kadınlarda ise Hb gebelik öncesi normal değerlerine doğumdan sonraki ilk 5-7 gün içinde dönmektedir. Doğum sırasında anemik kadınlarda daha fazla kan kaybının olduğu da unutulmamalıdır. Demir eksikliğinin, nöromusküler ileti ve myometrial kontraksiyonlar üzerine olan hayati rolü de göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Fetal Risk

Fetus demir ihtiyacını plasenta yolu ile maternal serumdan aktif transport ile karşılar. Fetal büyüme dolayısı ile de fetal hematopoezisin gelişmesine bağlı olarak plasenta aracılığı ile demir transferi özellikle gebeliğin son 4 haftasında olmak üzere artar. Kord kanındaki ferritin konsantrasyonu, demir eksikliği olsa da

olmasa da annenin serumunda ki ferritin konsantrasyonundan daha yüksektir. Fakat, demir eksikliği olan anneden doğmuş bebeklerin kord kanında ki ferritin seviyesi demir eksikliği olmayan anneden doğmuş bebeklerin kord kanında ki ferritinden anlamlı olarak daha düşüktür. Demir eksikliği olan annenin bebeğinde ki demir eksikliği, demir depolarının doldurulmasında ve oral alınının kötü olduğu yaşamın ilk bir yılında aneminin gelişmesinde oldukça önemlidir. Beyinde ki kimyasal mediyatörlerin konsantrasyonlarında ki değişikliğe bağlı olarak demir eksikliği olan çocuklarda davranışsal bozuklukların meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir. Anemi olmadan da demir eksikliğinin mental gelişmeyi engellediği gösterilmiştir (13,20).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, maternal aneminin özellikle şiddetli aneminin plasental ağırlıkta artışa, düşük doğum ağırlığına, intrauterin gelişme geriliğine ve preterm doğuma yol açtığı gösterilmiştir (21). Bunların nedeni olarak da demir eksikliğinin hücre fonksiyonları üzerine olan farklı etkileri gösterilmiştir. Bu da göstermektedir ki; maternal demir eksikliği, fetal gelişim üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Adult dönemde artmış yüksek kan basıncı riski düşük doğum ağırlığı ve artmış plasental ağırlığa bağlanmıştır. Hatta Hindistanda adult dönemde koroner kalp hastalıkları ve diabetes mellitus gibi hastalıkların prevalanslarının artmasının nedenlerinden birinin de intra-uterin gelişme geriliği olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Adult dönemdeki yüksek kan basıncı ve diğer sağlık problemlerinin önlenmesi için gebelik döneminde demir eksikliğinin profilaksisi önemlidir (22-25).

Tanı:**Hb konsantrasyonu:**

Dolaşımdaki Hb konsantrasyonunda azalma, demir eksikliği anemisinde geç gelişen bir bulgudur. İlk önce demir depolarında azalma, sonra serum demirinde azalma ve en sonunda Hb konsantrasyonunda azalma olmaktadır (11). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde 10.5 g/dl'den daha düşük Hb değerleri patolojiktir ve ileri bir araştırmayı gerektirir (13).

Kırmızı küre indeksleri:

Demir seviyeleri normal olan gebelerde fizyolojik olarak MCV ortalama 4 fl artar. Fakat bazı kadınlarda bu artış 20 fl'e kadar olabilir. Tecrübeler göstermiştir ki MCV gebelikte gelişen demir eksikliğinin iyi bir göstergesi değildir. Son dönemde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan gebelerde ortalama MCV 90.7 fl (ferritin:0.9 µg/L) iken demir eksikliği anemisi olmayanlarda ortalama MCV değeri 90.6 fl (ferritin:43.3 µg/L) olarak bulunmuştur (13). Tabi ki gebelik öncesi dönemde demir eksikliği anemisi olan ve demir depoları aşikar bir şekilde boş olan kadınlarda aşikar hipokromi ve mikrositoz (MCV, MCH ve MCHC nin normal değerlerinin altında olmaları) görülür. Bunların görüldüğü herhangi bir durumda tanının konulması da kolaydır. Gebelik oluşmadan sınırda demiri ve normal Hb değerleri olan kadınlarda ise tanının konulması zordur (25,26).

Serum Demir ve Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK):

TDBK ile birlikte serum demiri, transferrin saturasyonu hakkında bilgi verebilir. Azalmış transferrin saturasyonu, dokulara demir desteğinin azaldığını ve demir eksikliğinin geliştiğini gösterir. Erken dönem de eritropoezis ve demir-bağımlı doku enzimlerinin fonksiyonları bozulur. Gebe olmayan sağlıklı bireylerde serum demiri 9-27 µmol/L (50-150 µg/dl), TDBK 54-64 µmol/L (300-360 µg/dl) ve saturasyon

yüzdesi 30-50 arasında değişmektedir. Demir eksikliği durumlarında TDBK bu değerlerin üzerine çıkarken, saturasyon yüzdesi ve serum demiri normal değerlerin altına düşmektedirler. Kronik inflamatuvar durumlarında ise azalır. Gebelerde plasma volümünün artmasından dolayı TDBK da artar. Anemik olmayanlarda TDBK, yaklaşık demirle 1/3 oranında saturedir. Birçok çalışma gebelerde; hem demirin hem de TDBK'nın saturasyon yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda demir desteği ile bu azalmanın büyük oranda önlendiği de tespit edilmiştir. TDBK ile birlikte serum demirinin sindirim yolu ile alınan demir tarafından etkilenmesi ve diurnal bir fluktuasyon göstermesi nedeni ile depo demirinin iyi bir göstergesi değildirler. Yinede 9 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındaki serum demiri ve %15'in altındaki saturasyon yüzdesi gebelikteki demir eksikliğinin çok önemli göstergeleridir (13,26).

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP):

Protoporfirin, demirin hem yapısına katılmasını sağlayan ve mitokondride sentezlenen bir moleküldür. Hem yapımı için eritroid prekürsörlerine sunulan demir miktarının düşük olduğu durumlarda protoporfirin artar. Normalde eritrositlerde 0.53 $\mu\text{mol/L}$ (30 $\mu\text{g/dl}$) değerinin altında bulunurken demir eksikliği durumlarında 1.77 $\mu\text{mol/L}$ (100 $\mu\text{g/dl}$) seviyesinin üzerine çıkar. Fakat, infeksiyon, malignensi ve kronik inflamatuvar durumlarında aldatıcı bir artış olabilir (13, 26).

Ferritin:

Demir, ferritin yada hemosiderin olarak depolanır. Ferritin; yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki seviyesi 15-50 $\mu\text{g/L}$ arasında değişir. Demir eksikliğinde ferritin 15 $\mu\text{g/L}$ veya bu seviyenin altında düşer. Ferritin, sindirim yolu ile alınan son demir ile etkilenmez, stabildir ve inflamasyon yokluğunda demir depolarını hem doğru hem de kantitatif olarak

gösterir. Demir eksikliğinde, ilk anormal laboratuvar testi serum ferritininin düşüklüğüdür (13,26).

Transferrin Reseptörleri (TfR):

Serum TfR, hücrel demir durumunun değerlendirilmesinde yeni ve güvenli bir göstergedir. Hücrelerin hepsinde demir-transferrin kompleksini bağlayan transmembranöz protein, demiri hücre içine alır. Demirde oluşan herhangi bir azalma, TfR sentezinde artışa neden olur. Sensitif immünolojik metodlarla, ferritine benzer şekilde TfR'ninde insanların tümünün plazmasında vücuttaki toplam TfR ile de orantılı bir şekilde küçük miktarlarda dolaştığı gösterilmiştir. İmmünoassay metodlarla TfR'nin normal değerlerinin 4-9 µg/L arasında olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği olan bireylerde plazma reseptörleri diğer dokulardakine göre 3 kat artmaktadır. Demir eksikliğinin erken döneminde TfR konsantrasyonu demir eksikliği derecesi ile orantılıdır. Kronik inflamatuvar hastalığa bağlı olarak serum ferritini normal yada yüksek olanlar ile gerçek serum ferritini düşük olanların ayırımında oldukça faydalıdır.

TfR, hem gebelerde hemde kronik hastalıklar anemisinde dokuların demir eksikliğini doğru olarak yansıtır. TfR ve ferritin demir depoları hakkında çok doğru bilgiler verirler. Ferritin depo demirini, TfR ise dokuların demir depolarını yansıtır (11, 26).

İlik Demiri:

Gebelerde depo demirinin değerlendirilmesinde en hızlı ve en güvenilir metod, kemik iliğinden yapılan yaymaların Prusya mavisi ile boyandıktan sonra skorlanarak kalitatif olarak değerlendirilmesidir. Demir desteği almayan termdeki kadınların %80'inden fazlasında doku boyama yöntemi ile demirin olmadığı gösterilmiştir. Demir depoları dolu olsa bile akut veya kronik inflamasyonlarda,

özellikle üriner enfeksiyonlarda demirin Hb içine girmesinde bir engel oluşur. Bunun ayırıcı tanısı, ya kemik iliği aspirasyonunun demir boyasıyla boyanması ile yada TfR, ferritin ve CRP değerlerine bakılarak yapılabilir (11, 26).

Tedavi seçenekleri:

Gebelik Öncesi: Gebelik düşünenlerde eğer varsa demir eksikliği anemisi tanısı konmalı ve mutlaka konsepsiyon öncesi tedaviye başlanmalıdır. Gebelik süresince tedaviye devam edilmesi önerilmelidir (13).

Prenatal: Gebelerde demir eksikliğine yaklaşımın ana prensibi, oral supplementlerle demir eksikliğini önlenmesidir. Gebeliğin erken dönemlerinde başlanan 60-80 mg/gün elemental demir, Hb'nin normal sınırlarda tutulmasını sağlar, fakat demir depolarını restore etmez. Amerikan Jinekolojist ve Obstetrisyenler birliği ile WHO demir depoları yeterli olan gebe kadınlarda 30-60 mg/gün elemental demir alınmasını önermişlerdir (9).

Gebe kadınların tamamının demire ihtiyaçları olup olmadıkları tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, ferritini düşük olan gebe kadınlarda plasental yolla fetusa demir transportunun azaldığı gösterilmiştir. Bundan dolayı demirin gerekli olduğu da kabul edilmektedir. Yan etkilerinden yada tolere edilememesinden dolayı Fe'i oral yolla alamayan gebelere gebelikte süresince ihtiyaç duyulan 1000 mg Fe kas içine (i.M) verilebilir. Oral demirin yan etkileri, alınan miktarla ilişkili görülmektedir. Günlük 100 mg'a indirilip, tedavi de 16. gebelik haftasına kadar geciktirilirse bu yan etkiler oldukça nadir görülür. En fazla şikayet edilen semptomlar; konstipasyon, bulantı, mide yanması, ishal, dışkının siyah gelmesidir. Genellikle basit bazı önlemlerle şikayetler önlenabilir (9,24).

Demir eksikliği anemisi riski olan kadınların serum ferritin seviyesine gebeliğin ilk 3 ayında bakılmalıdır. Serum ferritin seviyesi 50 µg/dl den daha düşük ise

günlük demir verilmelidir. Buna karşın serum ferritini 80 µg/dl'nin üzerinde ise demir desteğine gerek yoktur (13). Oral demir preperatı olarak hem iyi tolere edilmesinden hem de absorpsiyonunun iyi olmasından dolayı ferros-sulfat önerilmektedir. Oral demir alımına uyum göstermeyenlere demir-sorbitol-sitrat İ.M olarak verilebilir. Demir-dextran İ.M yada total dozu İ.V yolla verilebilir. Demir eksikliği anemisinde ,eğer başka bir bozukluk yoksa, tedavinin başlanmasından 3 gün sonra retikulosit sayısı artmaya başlar ve 10.günde pik yapar Yine hemoglobinin haftada 0.8 g/dl artışı tedavinin yeterli olduğunu gösterir (4,5). Eğer doğuma kısa süre kalmışsa ve hasta semptomatikse kan transfüzyonu da yapılabilir (9,13).

Gebelik boyunca demir supplementleri gerekli midir? Sorusu halen cevabını bulamamıştır. Gelişmiş batı ülkelerinde gebelik süresince yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, demir alan kadınlarda, demir alınınının maternal, infant morbidite ve mortalitesi, gestasyonun süresi, doğumun ağırlığı üzerine faydasının olmadığı sonucuna varılmıştır (13). Fakat, demirden fakir diyetle beslenen gelişmekte olan ülkelerde gebelikte artan demir ihtiyacının diyetle karşılanması mümkün görülmemektedir. Hatta yazarların çoğu iyi bir diyetle beslenen gelişmiş ülkelerin sağlıklı bayanlarının diyetle aldıkları demirin, gebelikteki fizyolojik demir ihtiyacının daha aşağısında olduğunu kabul etmektedirler (1,6,12). Bu günkü kabul gören görüş, gebelik süresince demir supplementlerinin seçilmiş gebelerde verilmesi yönündedir (27).

Folat Eksikliği:

Folik asit; DNA, RNA ve proteinlerin sentezi için gerekli olan suda eriyen bir vitamindir. Folik asit, çeşitli bitki ve bakteriler tarafından sentez edilir. Günlük minimum ihtiyaç gebe olmayanlarda 50-100 µg'dır. Fakat gebelik gibi artmış

metabolik durumlarda günlük ihtiyaç birkaç katına, minimum 150 µg/gün, çıkabilir. Sağlıklı bireylerde 5-20 mg folik asit başta karaciğer olmak üzere çeşitli organlarda depo edilir (9,28).

Gebelerin beslenmesinde demir ile birlikte folik asitin hayati bir önemi vardır. Folik asit, hücresel seviyede önce dihidrofolik asite (DHF) daha sonra hücrelerin bölünme ve gelişmesi için önemli olan tetrahidrofolik asite (THF) dönüşür. Gebelerde; artmış maternal kırmızı küre kitlesi, uterus hipertrofisi, plasenta ve fetus nedeniyle günlük alınması gereken folik asit miktarı da artmıştır. Folat, plasenta aracılığı ile fetusa aktif olarak taşınır. Gebelik ilerledikçe plazma folat seviyeside düşer ve termde normal seviyesinin yarısına kadar iner. Gebeliğin 8. haftasında böbrek yoluyla atılan folik asit miktarı da iki katına çıkar (13).

Gebelikte görülen anemilerin en sık 2. nedeni, megaloblastik aneminin ise en sık nedeni folat eksikliğidir (6,9).

WHO, prenatal dönemde 800 µg/gün, laktasyon döneminde ise 600 µg/gün folik asit alınmasını önermektedir. Diyetle günlük ihtiyacın karşılanması zordur. Çünkü İngiltere'de bile yiyeceklerle günde 129-300 µg folik asit alınmaktadır. Doğal yiyeceklerin hemen hepsinde folik asit bulunmasına rağmen dünyada tüm gebelerin yaklaşık 1/3'de diyetteki folik asit eksikliğinden dolayı megaloblastik anemi gelişmektedir. Bununda en önemli nedeni yiyeceklerin pişirilmesi ile folik asitin %90'dan fazlası yok olmasıdır (13).

Fetal Risk:

Gebeliğin başlangıç döneminde folat eksikliği olan gebelerin 3.trimesterinde megaloblastik aneminin (MBA) gelişmesi kaçınılmazdır. Folat eksikliği olan anneden doğan bebeklerde özellikle prematüre bebeklerde MBA riski artmıştır. Gebelik öncesi folik asit eksikliği ile yarık dudak, yarık damak ve en önemlisi nöral

tüp defekti hatta abrupsiyo plasenta, gebeliğe bağılı hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğum arasında bir ilişkinin olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (9,13).

Konsepsiyondan önce ve sonra hiçbir multivitamin kullanmayan veya sadece konsepsiyondan önce multivitamin kullanan kadınlar arasında nöral tüp defekti 3.5/1000'dir. Gebeliğin ilk 6 haftası boyunca folik asit içeren multivitamin kullanan kadınların bebekleri arasında nöral tüp defekti prevalansı ise %0.09'dan daha düşüktür. Gebeliğin 7. haftasından sonraki haftalarda folik asit içeren multivitamin kullanan kadınlar ile gebeliğin ilk 6 haftası boyunca folik asit içermeyen multivitamin kullanan kadınlar için nöral tüp defekt prevalansı aynıdır (29).

Perikonsepsiyonel folik asit içeren multivitaminlerin alınmasının konjenital anomali prevalansını azalttığı gösterilmiştir (30).

Tanı:

Folik asit eksikliğinde ishal başta olmak üzere şeilozis ve glossit sık görülür. Anlamli makrositozis (özellikle $MCV > 110fl$), megaloblastik aneminin en önemli laboratuvar bulgusudur. Fakat demir depoları dolu olan sağılıklı gebelerde MCV'de ortalama 4fl bazen 20fl'ye kadar varan bir artış vardır. Folat verilmesi ile bu artış önlenemez. Bazen de demir eksikliği MCV'nin artışını maskeleyebilir. Megaloblastik anemide Hb'deki azalmanın yanı sıra retikülosit sayısı, beyaz küre, trombosit sayıları da azalmış olabilir. Periferik yaymada; anizositozis, poikilositozis, nötrofillerde hiper segmentasyon görülür. Açlık serum folat seviyesinin 3 ng/ml'den, eritrosit folat aktivitesinin ise 20 ng/ml'den düşük olması folik asit eksikliğine bağılı megaloblastik anemiye gösterir (9,13,28).

Tedavi Yaklaşımları:

Folat eksikliğine yaklaşım: Gelişmiş ülkelerde profilaksi nedeni ile aşikar folat eksikliğine rastlanması olağan değildir. Prenatal dönemde folik asit eksikliğine bağlı MBA tanısı konursa günde 5 mg pteroyl-glutamik asit başlanmalı ve doğum sonrasına kadar devam edilmelidir. Eğer cevap alınamıyorsa folik asit parenteral verilebilir. Prenatal dönemde MBA gelişmesini önlemek için profilaktik olarak folik asit verilmelidir (13).

Gebelik öncesi: Diğer anemilerde olduğu gibi konsepsiyon öncesi tanı için dikkatli bir değerlendirme yapılmalı ve tedavi başlanmalıdır. Nöral tüp defektinin önlenmesi için reproduktif dönemde yeterli folat alınımı gereklidir. ABD’de; hastalık kontrol merkezi, ya diyetle yada farmakolojik suplementasyonla günlük 400 µg folik asit alımını reproduktif yaştaki tüm kadınlara önermektedir (13).

Prenatal: Gebelik süresince profilaktik amaçlı folat supplementlerinin verilmesi gereklidir ve günlük folik asit ihtiyacı 200-300 µg’dır. Hatta folik asit demirle birlikte verilmelidir. ABD’de günde 0.4 mg folik asit profilaksisi ile yılda oluşan 2500 nöral tüp defekti %50 azaltılmıştır (9,13).

B12 vitamin eksikliği:

Kas,kırmızı küre ve serum vitamin B12 konsantrasyonu gebelik süresince düşer. Gebelik öncesi B12’nin 205-1025 µg/L olan seviyesi, gebeliğin sonunda 20-510 µg/L’ye düşer (12). Multpl gebeliklerde ise bu daha fazla düşer. Vitamin B12’nin dieter kaynağı hayvansal gıdalardır. Vücutta sentez edilemez (28).

Fetal Risk:

Gebelikte vitamin B12 absorpsiyonu değişmez. Fakat estrogenin etkisi ile dokular tarafından alınımı artırılır. Kord kanındaki serum B12 vitamini seviyesi normal kandakinden daha yüksektir. Gebelik vitamin B12 değerleri üzerine fazla

bir etki yapmaz. Yetişkinlerde depo edilen B12 vitamin miktarı 3000 µg veya daha üzeri iken, yeni doğanlarda 50 µg'dır. Gebelikte vitamin B12 eksikliğinin nedenlerinden biri tropikal sprue'dur. Bu vakalarda MBA'nın nedeni uzun süren hem B12 hem de folik asit eksikliğidir (13).

Tedavi:

Gebelikten önce tanı doğrulanmalı ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Bu yaklaşım ile fertilitede düzelecektir.

Prenatal: Gebe olmayanlarda günde 2 µg, gebelerde ise 3 µg vitamin B12 alınması önerilmektedir. Vitaminin tek kaynağı da hayvansal gıdalardır. Vejeteryanlarda B12 vitamin eksikliği olabilir bunlarda gebelik boyunca günlük suplementasyon önerilir (13).

Gebelikte Multivitamin Kullanımı

Şavaş sonrasında Almanya, Hollanda ve İngiltere'de kötü diyet ile nöral tüp defekti arasında artmış bir ilişkinin olduğu ve bu ilişkinin özellikle düşük sosyal sınıflarda olduğu gösterilmiştir (29).

Perikonsepsiyonel bakım, hem prekonsepsiyonel hemde erken post konsepsiyonel periyodu kapsar. Bazı majör genetik defektler konsepsiyonun durumu ile belirlenir. Gebeliğin ilk 3-8 haftaları fetal gelişim için en değerli en sensitif dönemlerdir (30). Perikonsepsiyonel multivitamin-folik asit içeren suplementasyonun nöral tüp defektinin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada, perikonsepsiyonel vitamin suplementasyonunun nöral tüp defekti ve bazı diğer konjenital anomalilerin (VSD, renal agenezis...gibi) insidansını azalttığı gösterilmiştir (30-32).

Folik asit veya multivitamin suplementasyonunun konjenital anomalileri azaltıp azaltmayacağıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir (31).

Cezeizel A.E ve arkadaşları, konsepsiyondan 1 ay önce çalışmaya aldıkları hastaları 2 gruba ayırmışlardır. Bir gruba multivitamin, diğer gruba ise düşük miktarda element vermişler. Düşük miktarda element alan grupta konjenital malformasyonu (22/1000) vitamin alan gruptan (13.3/1000) anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (32,33).

Multivitamin suplementasyonunun faydalarından biride gebeliğin erken dönemlerinde şiddetli bulantı ve kusmayı azaltmasıdır. Multivitamin alan grupta sabah bulantısı %3.4 iken düşük miktarda element alanlarda bu oran %7.4 dür. Yüksek doz B1 ve B6 vitaminleri veya genel B kompleks tedavisi hiperemesis tedavisi olarak tavsiye edilmişlerdir (30,34).

Fetusun iskelet gelişimi için gebelik süresince diyetle alınması önerilen kalsiyum (Ca) miktarı gebe olmayan kadınlara göre %122-%167 daha fazladır. Gebelik boyunca Ca suplementasyonu güvenlidir ve tolere edilebilir maksimum miktar 2500 mg/gün'dür. Gebelik süresince ekstra alınması gereken total Ca miktarı 30 g'dır. Ca düşüklüğü ile gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, postnatal depresyon arasında bir ilişkinin varlığından bahsedilmektedir (1,31). Kalsiyumun faydalı etkileri yanında özellikle demir preparatları ile birlikte kullanıldığında demirin absorpsiyonunu bozması gibi istenmeyen etkileride mevcuttur. Aynı zamanda Ca, çinko, fosfor, Magnezyum ile de etkileşmektedir. Fakat fazla miktarda Ca alımının bu 3 mineral eksikliğine yol açtığına dair çok az bulgu vardır. (1,9,35).

Fetusun ekstra ihtiyaçları nedeni ile gebelik süresince serum vitamin C progressif olarak yaklaşık %50 azalır. Gebe kadınlarda diyetle alınması önerilen vitamin C miktarı gebe olmayan kadınlara göre %67 daha fazladır. Suda eriyen vitaminlerin maternal mortalite ve morbidite üzerine herhangi bir etkisi

gözükmemektedir. Sadece preeklampside vitamin C konsatrasyonunun düşük olduğu tespit edilmiştir (1). Sitrik asit ve Vitamin C'den zengin yiyecekler demir absorbsionunu artırmaktadır. Hatta demir preperatları ile birlikte kullanılmaları tavsiye edilmektedir (1,9).

Çinko, bakır, krom, molibden, manganez, magnezyum ve kalsiyum gibi mineraller, çay, kahve gibi içecekler demir elimini bozmaktadırlar. Bu nedenle demir suplementasyonu düşünüldüğünde, demir preperatlarının tek başına aynı zamanda yemek aralarında verilmesi önerilmektedir (1,35).

Yukarıdaki bilgiler ışığında bizde 1869 m yükseklikte yaşayan yöremizdeki gebe popülasyonunda anemi prevalansını, farklı destek tedavilerinin cevap oranlarını ve hematolojik parametrelerin ortalama değerlerini tespit etmek amacı ile bu çalışmayı planladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD polikliniğine 01.06.2001 ile 01.08.2001 tarihleri arasında başvuran 160 gebe kadın dahil edildi. Olguların yaşları 16-41 arasında idi. Çalışmaya alınan gebe kadınların tümünde gestasyonel yaş, son adet tarihi ve USG ile tespit edildi.

Gestasyonel yaşı 18-23. haftalar arasında olan,

Gestasyonel yaş ile son menstruasyon tarihi uygun olan,

Tek fetuslu gebeliği olan kadınlar çalışmaya alındı.

Vak'aların tümüne hemogram çalıştırıldı. Özellikle Hb değerleri 8-14 mg/dl arasında olanlar çalışmaya dahil edildiler. Bu değerlerin altında ve üzerinde Hb değerleri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Gestasyonel diabetes mellitusu olanlar,

Gebelik toksemisi olanlar ve kronik hipertansif hastalar,

Kronik hastalığı olanlar,

Anamnezlerinden ağır sigara içicisi(10 sigara/gün ve üzeri) olduğu öğrenilenler,

Rutin USG takiplerinde plasental anomali tespit edilenler (Plasenta previa ve ablasyo plasenta) çalışmaya dahil edilmediler.

Çalışmaya alınan gebe kadınlarla birebir görüşülerek verilen tedavinin yan etkileri, tedaviye cevap oranı hakkında bilgi verildi. Bu çalışma ile ilgili olarak etik kurula başvuruldu. Etik kurulun 01.06.2001 tarihinde yapılan 25. oturum sayılı toplantısının 4 nolu kararından ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmaya alınan 160 gebe kadının tümü rutin aylık kontrollere çağrıldılar ve her kontrolde hastaların Hb değerlerine, kan şekerlerine ürogramlarına, ve

obstetrik USG'lerine bakıldı. Bu hastalar 40'ar kişilik 4 gruba ayrıldı. Gebeliğin 18-23. haftalarında 1.gruba multivitamin (60 mg ferrous, 0.8 mg folik asit, 125 mg calcium, 100 mg magnesium, 100 mg C vitamini) 1x1, 2.gruba Fe⁺³ (ferro III hydroxyde polymaltose 100 mg+0.35 mg folik asit) 1x1, 3.gruba Fe⁺² (ferroglycin sulphate 225 mg) 1x1 oral olarak başlandı, 4.grup ise kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir tedavi verilmedi. Çalışmaya alınan gebe kadınlardan Fe, TDBK, ferritin ve transferrin için;

18-23. haftalarda (tedavi öncesi, 1.kontrol),

36-40. haftalarda (2.kontrol),

Doğum sonrasında (3.kontrol) kan alındı. Kanlar saat 10-12 arasında, ortalama 8 saatlik açlık sonrasında, turnike yardımı ile ön koldaki yüzeyel bir venden alındı. Kanlar 4000 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar hemen -80 °C'de donduruldu.

Serumlar toplanıp ilgili laboratuvarında çalışılacağı gün -80 °C'den çıkarılarak oda ısısında çözdürüldü. Rutin hemogram (Hb, BK, Htc, MCV, MCHC, Plt) hematoloji laboratuvarında Coulter STKS cihazında EDTA'lı tüpte çalıştırıldı. Fe ve TDBK biyokimya laboratuvarında mega otoanalizatörde, transferrin Beckman nefelometrik otoanalizatörde, ferritin Liason otoanalizatörde çalıştırıldı.

Laboratuar normal değerleri: Fe; 49-167 mg/dl, TDBK; 350-450 mg/dl, transferrin; 212-360 mg/dl, ferritin; 4-104 ng/ml idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme "SPSS 10.0 for windows" paket programında yapıldı.

Gruplar arası değerlerin karşılaştırılmasında one-way Anova testi, bu test için anlamlı çıkan değerlere post hock (tukey) testi, grup içi tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde varians analizi testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 160 gebe kadın çalışmaya alındı. 4 hasta takiplere gelmedikleri [1 hasta 4.grup (kontrol), 3 hasta 3.grup (Fe^{+2})], 2 hasta 23. ve 27. haftalarda intrauterin ölü fetus geliştiği [3.grup (Fe^{+2})], 1 hastada ise 19. haftada missed abortus [3.grup (Fe^{+2})] geliştiği için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm gruplar arasında yapılan varians analizinde (Anova) yaş, ferritin, demir, transferrin, hemoglobin, Htc, TDBK, saturasyon, MCHC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). MCH, MCV açısından ise 2. (Fe^{+3}) ve 3. (Fe^{+2}) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$).

Sonuçta çalışmaya alınan 153 hastanın çalışma başlangıcındaki yaş, Hb, Htc, ferritin, demir, transferrin, TDBK, MCV, MCH ortalamaları sırası ile; 27.2 ± 4.8 (16-41), 12.47 ± 1.2 (9.4-16.4) g/dl, 36.55 ± 3.26 (29.1-48.7), 16.57 ± 16.19 (3.10-131.7) ng/ml, 81.23 ± 34.67 (20.0-199.0) mg/dl, 382.4 ± 71.54 (178-613) mg/dl, 368.5 ± 51.13 (113-491) mg/dl, 88.47 ± 5.94 (61.97-99.3), 30.25 ± 2.63 (18.2-36.1) idi. Çalışmaya dahil olan gebe kadınların 17 (%11.1) tanesinde Hb değerleri 11 g/dl'nin altında idi. Hiçbir vak'anın Hb değeri 7g/dl'nin altında değildi.

Multivitamin verilen 1. grupta 40 gebe mevcuttu ve bu gebelerin yaş ortalaması 26.9 ± 4.1 (20-39) yıl, parite ortalaması ise 0.75 ± 0.95 (0-4) idi. Fe^{+3} verilen 2.grupta da 40 gebe mevcuttu ve bu gebelerin yaş ortalaması 27 ± 5.3 (17-39) yıl, parite ortalaması ise 1.175 ± 1.238 (0-4) idi. Bu 2 gruba giren gebelerin ortalama değerleri ve standart deviasyonları tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo1: 1. (Multivitamin) ve 2. (Fe⁺³) grubun grup içi ortalama değerleri ve standart deviasyonları

	GRUP1 (MULTİVİTAMİN)			GRUP2 (Fe ⁺³)		
	1.kontrol	2.kontrol	3.kontrol	1. kontrol	2.kontrol	3.kontrol
Hb	12.85±1.24	12.89±0.96	13.06±1.13	12.6±0,94	12.3±1.13	12.4±1.3
Htc	37.2±3.22	38.08±2.42	39.2±3.7	37.8±2.50	37.03±2.8	37.2±3.4
MCV	89.2±6.77	89.06±6.1	90.5±6.3	89.9±4.58	86.5±5.17	86.3±7.34
MCH	30.8±2.80	30.15±2.4	30.15±2.8	30.89±1.92	28.9±2.25	28.6±2.83
MCHC	34.5±1.32	33.8±1.18	33.2±1.36	34.2±1.47	33.2±0.98	33.17±1.38
Fe	91.4±30.2	66.9±20.2	69.04±30.06	78.13±32.38	55.7±27.5	62.6±32.4
TDBK	366.9±43.8	324.6±35.5	328.9±60.2	355.5±50.9	336.2±50.9	326.9±61.03
Satur.	25.15±8.2	22.17±6.68	21.6±9.2	22.4±10.4	18.1±7.2	19.9±9.1
Ferritin	23.26±20.6	17.01±8.5	35.7±22.06	17.1±13.9	10.5±7.07	16.2±13.4
Transfe	355.4±48.1	386.5±74.5	346.08±76.01	381.8±85.6	433.1±67.6	400.3±79.6

Multivitamin verilen ilk 40 hastanın yapılan grup içi istatistiksel analizinde; Doğum sonrası (3.kontrol) Hb, Htc ve ferritin değerleri başlangıç değerlerine (1.kontrol) göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). MCH, MCHC, Fe, değerleri ise 1.kontrole göre 3.kontrolde daha düşüktü ve bu düşüklük de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Fe⁺³ verilen 2. grupta ise Hb, Htc, MCV, MCHC, MCH, Fe, 3.kontrolde 1.kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0.001$) Ferritin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.1$). Multivitamin ve Fe⁺³ gruplarının grup içi değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo2: 1.grubun (multivitamin) ve 2. grubun grup içi değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Tekrarlayan ölçümlerde varians analizi)

	GRUP1 (MULTİVİTAMİN)			GRUP2 (Fe ⁺³)		
	1-2 p değ	1-3 p değ	2-3 p değ	1-2 p değ.	1-3 p değ	2-3 p değ
Hb	0.290	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0.297
Htc	<0,001	<0,001	P<0,001	0.085	<0,001	0.028
MCV	0,024	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0.111
MCH	<0,001	<0,001	0.970	<0,001	<0,001	<0,001
MCHC	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0.019
Fe	<0,001	<0,001	0.035	<0,001	<0,001	<0,001
TDBK	<0,001	<0,001	0.072	<0,001	<0,001	<0,001
Satur.	<0,001	<0,001	0.077	<0,001	<0,001	<0,001
Ferritin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0.099	<0,001
Transfe	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Fe⁺² verilen 3.grupta 34 gebe mevcuttu ve bu gebelerin yaş ortalaması 28±4.9 (20-39) yıl, parite ortalaması 0.76±1.207 (0-4) idi. Kontrol grubu olarak alınan 4.gruba giren gebelerin sayısı ise 39 idi ve bu gebelerin yaş ortalaması 27±4.8 (16-41) yıl, parite ortalaması ise 1.64±1.81 (0-7) idi. Fe⁺² verilen 3. grupta Hb, Htc ve MCV değerleri doğum sonrasında tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001, p<0.001, p=0.03). Fe, MCH, MCHC değerleri ilk kontrole göre doğum sonrası kontrolde istatistiksel olarak daha düşüktü (p<0.001). Ferritin ise ilk kontrole göre son kontrolde istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.001). Kontrol grubunda ise transferrin hariç tüm değerler doğum sonrasında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak daha düşüktü (p<0.001). Bu grupların çalışılan ortalama değerleri ve standart deviasyonları tablo 3'de, istatistiksel karşılaştırmaları da tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo3: 3. (Fe⁺²) ve 4. (kontrol) grubun grup içi ortalamaları ve standart deviasyonları

	GRUP 3(Fe+2)			GRUP 4(KONTROL)		
	1.kontrol	2.kontrol	3.kontrol	1.kontrol	2.kontrol	3.kontrol
Hb	11.9±1.34	12.2±1.34	12.9±1.47	12.2±1.02	11.6±1.08	11.3±1.24
Htc	35.2±3.10	35.9±3.96	38.8±4.85	36.2±3.10	34.8±2.93	34.3±3.83
MCV	86.34±7.27	85.6±7.85	86.6±7.91	89.10±3.59	85.8±5.4	82.9±6.68
MCH	29.18±3.29	28.3±3.15	28.3±3.45	30.23±1.72	28.6±2.46	27.1±2.71
MCHC	33.7±1.52	33.0±1.19	32.8±1.26	33.8±1.12	33.5±1.14	32.7±1.16
Fe	77.4±36.2	65.6±42.8	68.8±36.5	69.8±29.4	44.49±24.7	20.7±12.4
TDBK	367.06±33.4	325.5±59.4	320.6±70.9	370.05±52.01	334.4±63.2	353.6±76.2
Satur.	20.17±9.41	19.4±11.4	24.1±14.1	18.72±7.32	13.6±6.4	12.47±5.96
Ferritin	19.06±29.3	14.1±8.06	23.08±14.1	13.8±12.8	7.9±5.7	9.66±9.38
Transferrin	373.8±65.7	396.9±67.9	401.5±64.4	409.6±78.4	475.5±61.8	474.1±71.2

Tablo4: 3.Grubun (Fe⁺²) ve 4. grubun (Kontrol) grup içi değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Tekrarlayan ölçümlerde varians analizi)

	GRUP3(Fe+2)			GRUP4(KONTROL)		
	1-2 p değ	1-3 p değ	2-3 p değ	1-2 p değ	1-3 p değ	2-3 p değ
Hb	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Htc	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MCV	<0.001	0,030	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MCH	<0.001	<0.001	0,888	<0.001	<0.001	<0.001
MCHC	<0.001	<0.001	0,006	<0.001	<0.001	<0.001
Fe	<0.001	0,001	0,026	<0.001	<0.001	<0.001
TDBK	<0.001	<0.001	0,090	<0.001	<0.001	<0.001
Satur.	0,058	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Transfer.	<0.001	<0.001	0,082	<0.001	<0.001	0.462
Ferritin	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

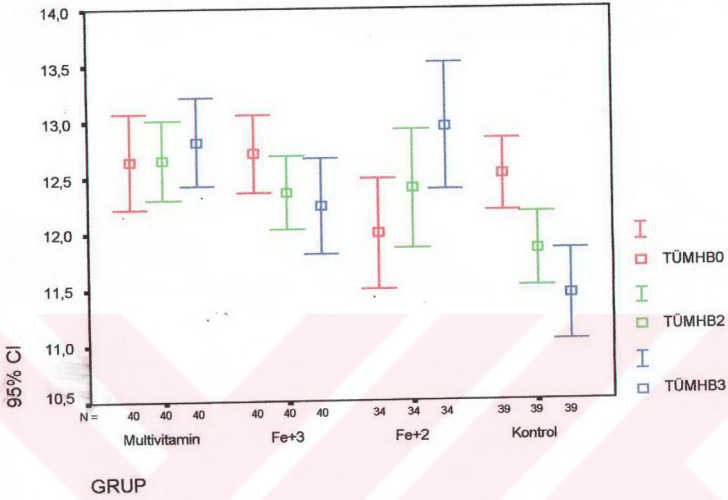
Tedavi etkinliğini değerlendirmek için çalışılan tüm değerlerin gruplar arası karşılaştırması yapıldı. 2.kontrolde Hb değerleri 1.grupta (multivitamin) 4. gruba (kontrol) göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p=0.01$) olmasına karşın, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 3.kontrolde (doğum sonrası) Hb açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmada 1., 2., 3. grupların Hb değerleri 4. grubun Hb değerlerine göre daha yüksek ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$, $p=0.04$, $p<0.001$). Fakat 3. kontrolde (doğum sonrası) 1-2., 1-3. ve 2-3. gruplar arasında Hb. değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Doğum sonrasında Htc açısından yapılan karşılaştırmada 1.ve 3. grubun Htc değerleri 4. gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0.001$, $p<0.001$). Buna karşın 3.kontrolde (doğum sonrası) 2.-4.gruplar arasında Htc açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 3.kontrolde MCV, MCH değerleri 1.grupta 4. gruba göre daha yüksek olarak bulundu ($p=0.003$, $p=0.005$). 2.kontrolde serum Fe seviyesi grup 4'e göre grup 3'de istatistiksel olarak daha yüksek ($p=0.01$) olmasına karşın diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 3.kontrolde ise serum Fe seviyesi grup 1, 2, 3 de grup 4'e göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). TDBK ve MCHC değerleri açısından 2. ve 3. kontrollerde gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). 2.kontrolde grup 1 ve grup 3'n saturasyon değerleri grup 4'n saturasyon değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$, $p=0.01$). 3.kontrolde 1., 2., 3. grupların saturasyon değerleri 4. grubun saturasyon değerine göre yüksek ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$, $p=0,02$, $p<0,001$). 2. kontrolde serum ferritin seviyesi 1. ve 3. gruplarda 4. gruba göre daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0.007$, $p=0.03$). 3.kontrolde de 1. ve 3. gruplarda serum ferritin seviyesi 4. gruba göre

istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$, $p=0.003$). 2. ve 3. kontrollerde serum transferrin seviyeleri 1. ve 3. grupta 4. gruba göre ($p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$, $p=0.002$) ve 1. grupta da 2. gruba göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0.02$). Gruplar arası yapılan istatistiksel analiz tablo 5’de gösterilmiştir. Gruplara göre Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, Fe, TDBK, Saturasyon, Ferritin ve Transferrin değerlerinin kontroller arası grafiksel karşılaştırmaları grafik 1-10’da gösterilmiştir.

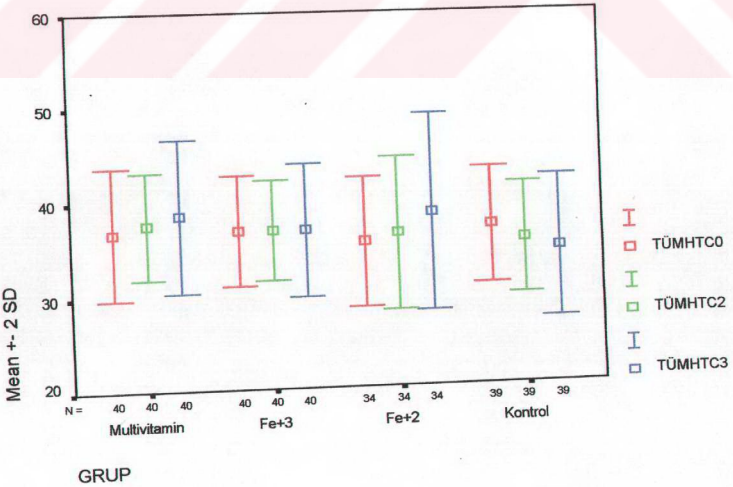
Çalışmaya alınmış olan ve doğumu servisimizde gerçekleştiren 90 hastanın plasental ağırlıkları ölçüldü. Bu hastaların 27 tanesi multivitamin grubunda, 27 tanesi Fe^{+3} grubunda, 14 tanesi Fe^{+2} grubunda ve 22 tanesi ise kontrol grubunda yer almaktaydı. Plasental ağırlıkların gruplara göre yapılan varians analizinde istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0.993$).

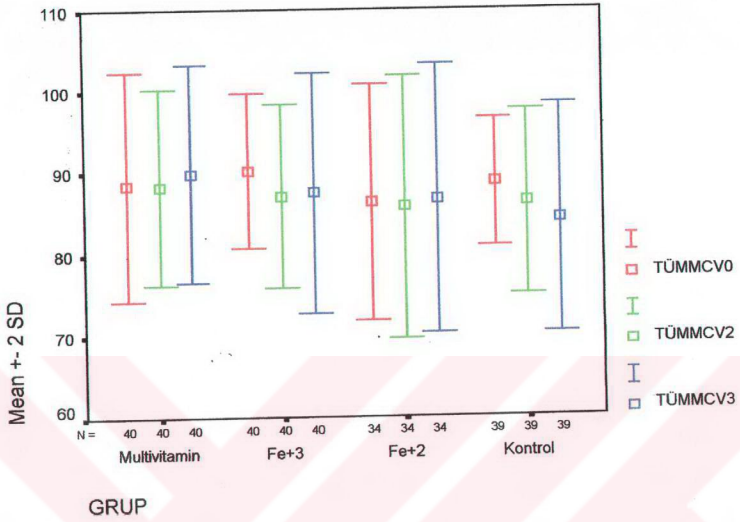
Tablo5: Parametrelerin gruplar arası karşılaştırması (Anova varians analizi ve post hock Tukey testi)

	G1-2P	G1-3P	G1-4P	G2-3P	G2-4P	G3-4P
lb1	0.993	0.098	0.9680	0.052	0.888	0.252
b2	0.679	0.772	0.01	1.000	0.199	0.188
lb3	0.233	0.975	<0.001	0.115	0.046	<0.001
ltc1	0.998	0.270	0.996	0.193	1.000	0.182
ltc2	0.798	0.295	0.023	0.815	0.211	0.757
ltc3	0.299	1.000	<0.001	0.354	0.069	<0.001
ICV1	0.491	0.443	0.994	0.023	0.660	0.309
ICV2	0.861	0.353	0.545	0.809	0.947	0.984
ICV3	0.446	0.245	0.003	0.972	0.203	0.470
ICH1	0.556	0.128	0.947	0.003	0.257	0.353
ICH2	0.707	0.228	0.657	0.819	0.119	0.015
ICH3	0.404	0.249	0.005	0.984	0.282	0.530
ICH1C1	1.000	0.059	0.300	0.056	0.288	0.848
ICH1C2	0.471	0.118	0.437	0.838	1.000	0.869
ICH1C3	0.933	0.958	0.535	1.000	0.877	0.861
e1	1.000	0.453	0.656	0.505	0.710	0.984
e2	0.827	0.871	0.099	0.387	0.471	0,016
e3	0.460	0.949	<0,001	0,211	<0,001	<0,001
DBK1	0.568	1.000	1.000	0.541	0.622	0.998
DBK2	0.901	0.807	0.463	0.995	0.867	0.957
DBK3	0.987	0.840	0.242	0.956	0.415	0.769
SAT1	0.805	0.463	0.688	0.093	0.189	0.979
SAT2	0.273	0.900	0,001	0.731	0.177	0,016
SAT3	0.289	0.994	<0,001	0.212	0,021	<0,001
Ferritin1	0.934	0.910	0.942	1.000	1.000	0.999
Ferritin2	0.248	0.979	0,007	0.513	0.511	0,035
Ferritin3	0.317	1.000	0,002	0.319	0.247	0,003
Transfer1	0.875	0.411	0.073	0.845	0.339	0.860
Transfer2	0.026	0.455	<0,001	0.613	0.118	0,005
Transfer3	0.337	0.443	<0,001	0.999	0,002	0,002

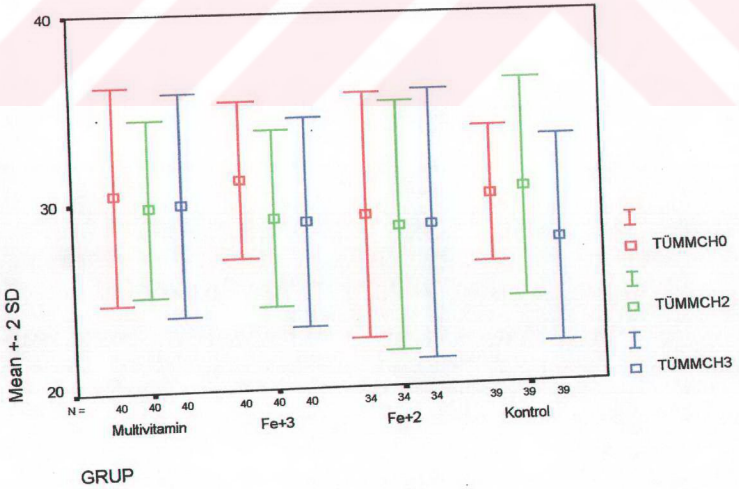


Grafik 1: Başlangıç ve kontrol Hb. değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

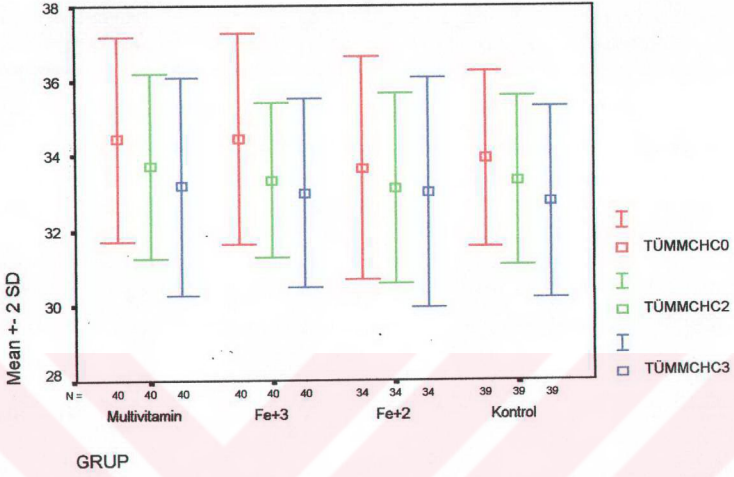




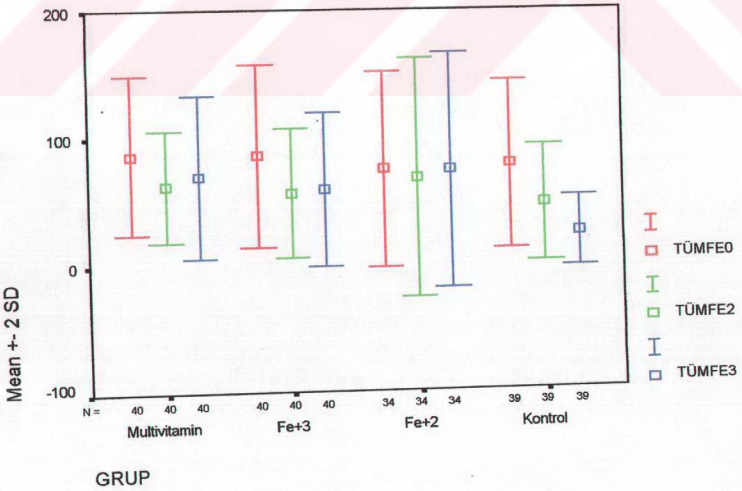
Grafik 3: Başlangıç ve kontrol MCV değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



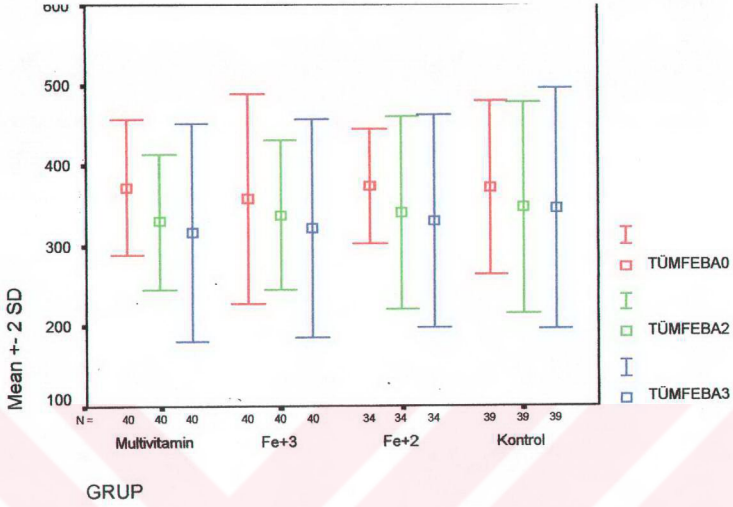
Grafik 4: Başlangıç ve kontrol MCH değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



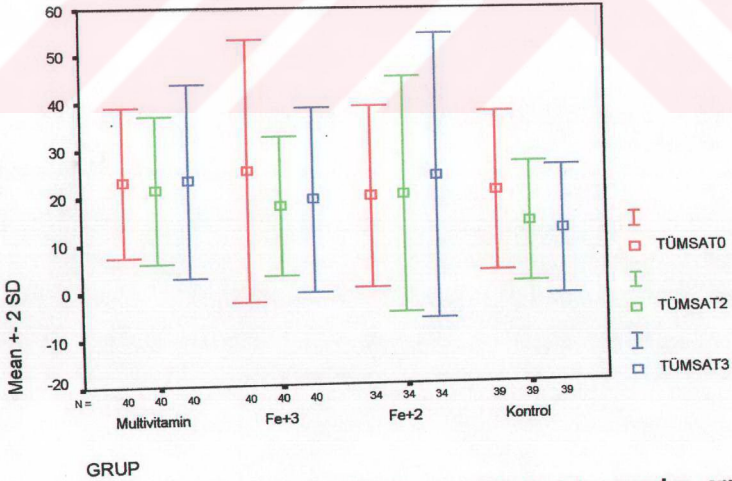
Grafik 5: Başlangıç ve kontrol MCHC değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



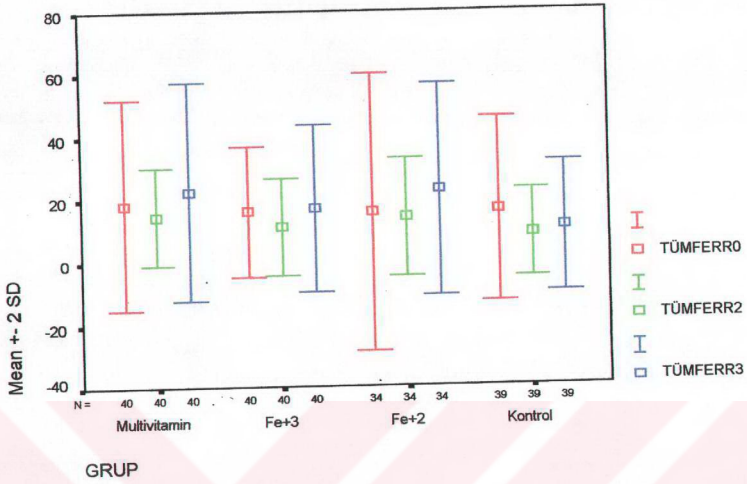
Grafik 6: Başlangıç ve kontrol Fe değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



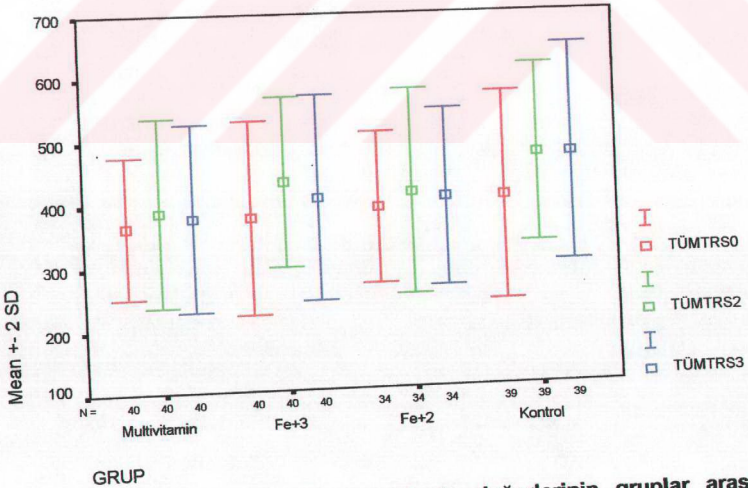
Grafik 7: Başlangıç ve kontrol TDBK değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



Grafik 8: Başlangıç ve kontrol Saturasyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



Grafik 9: Başlangıç ve kontrol Ferritin değerlerinin gruplar arası karşılaştırması



Grafik 10: Başlangıç ve kontrol Transferrin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

TARTIŞMA

Şüphesiz ki gebelikte demir ihtiyacı artmaktadır. Özellikle 3. trimesterde demir ihtiyacı en fazladır. Bu dönemde günlük 8-10 mg kadar demire ihtiyaç vardır. 3.trimesterde net demir absorpsiyonundaki kompensatuar artışa rağmen demir supplementasyonu almayanlarda demir eksikliğini önlemekte yetersiz kalınmaktadır. Çalışmalarda demir supplementasyonu almayan hamile kadınların demir depolarının boşaldığı gösterilmiştir(19). Bunlara karşın gebelik süresince demir supplementasyonunun olumlu etkisi ve klinikal faydaları ispatlanmamıştır. Yüksek Hb konsantrasyonu ile artmış perinatal morbidite ve distres arasındaki ilişkiden dolayı birçok yazar ya düşük doz demir supplementasyonu yada selektif demir profilaksisi önermektedirler (19,35). Yinede bazı yazarlar özellikle gelişmekte olan ülkelerde demir supplementasyonun verilmesini önermektedirler (36-38).

Thomsen ve arkadaşları; 16. gebelik haftasında, tek fetuslu ve sağlıklı 43 gebe üzerinde randomize olarak yaptıkları çalışmada, 22 hastaya 100 mg demir içeren multivitamin, 21'ine ise 18 mg demir içeren multivitamin vermişlerdir. Gebeliğin 16, 30, 38. haftalarında kırmızı küre indekslerine, serum demiri, serum transferrini, transferrin saturasyonu ve serum ferritin değerlerine bakmışlardır. İki grup arasında kırmızı küre indeksleri açısından bir fark tespit edememişlerdir. 100 mg demir alan grupta gebelik süresince serum demirinde anlamlı bir değişiklik olmamasına karşın 18 mg demir alan grupta hem 30.haftada hem de 38.haftada (30.haftada 23.2 $\mu\text{mol/L}$ 'den 15.6 $\mu\text{mol/L}$ 'ye, 38.haftada 17.0 $\mu\text{mol/L}$) anlamlı bir düşüş gösterilmiştir. 38.haftada 18mg alan grupta serum demiri 17.0 $\mu\text{mol/L}$ olmasına karşın 100 mg demir alan grupta serum demiri 23.2 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Her iki grupta da serum transferrin konsantrasyonu birbirine eşit olarak artmıştır. Serum

transferrin saturasyonu her iki grupta 16.haftadan 30.haftaya kadar anlamlı olarak azalmıştır. Başlangıçta transferrin saturasyonu 100 mg alan grupta %15.4, 30.haftada % 10.6, 38.haftada % 11 olmasına karşın 18 mg demir alan grupta 16. haftada %14.5, 30.haftada % 8, 38.haftada %8.1 olarak tespit edilmiştir. Sadece 38. haftada her iki grup arasında transferrin saturasyonu açısından anlamlı fark bulunmuştur. Serum ferritini 100 mg demir alan grupta 30.haftada 38.9 µg/L'den 28.5 µg/L'ye, 38.haftada 28 µg/L'ye düşmüştür. 18 mg demir alan grupta 30.haftada serum ferritini 48.5 µg/L'den 12 µg/L'ye, 38.haftada 10 µg/L'ye düşmüştür. Her iki düşüşte anlamlı olarak kabul edilmiştir. 30.haftada 100 mg demir alan gruptaki kadınların %14'nün demir depoları boş olmasına karşın 18 mg demir alan gruptaki kadınların %52'nin demir depolarının boş olduğu gösterilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda da serum ferritin konsatrasyonu gebeliğin 36-40. (2.kontrol) haftalarında grupların hepsinde istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır ($p<0.001$). Her 4 grupta da doğum sonrasında serum ferritin konsantrasyonu 2. kontrole göre artmıştır ($p<0.001$). Fakat ferritindeki artış 1.(multivitamin) ve 3.(Fe⁺²) gruplarda kontrol grubuna göre daha anlamlı olmuştur ($p=0.002$, $p=0.003$). 2.grup ile 4.grup arasında ise ferritin artışı açısından bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Yukarıdaki çalışmada doğum sonrası değerler olmamasına karşın her iki çalışmada da 38. haftada serum ferritin seviyesi düşmüştür. Bizim çalışmamızda 60 mg demir içeren multivitamin alan grupta serum ferritinindeki azalma ile 100 mg Fe⁺³ ve 225 mg Fe⁺² alan gruplardaki azalma arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p=0.24$, $p=0.97$). Bizim çalışmamızda da multivitamin verilen grupta kırmızı küre indekslerinden MCV, 2.kontrolde 1.kontrole ($p=0.02$) 3.kontrolde 2.kontrole ($p<0.001$) ve 3.kontrolde 1.kontrole ($p<0.001$) göre

istatistiksel olarak yükselmiştir. Buna karşın 2.kontrolde 2. (Fe^{+3}), 3 (Fe^{+2}) ve 4. (kontrol) gruplarda MCV istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). MCH ve MCHC 2.kontrolde 1.kontrol değerine göre 4 grupta da istatistiksel olarak düşmüştür ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Kırmızı küre indekslerindeki bu farklılıkların temel nedeni yukarıdaki çalışmada her iki gruba da multivitamin verilmesi olabilir. Serum demiri, 4 grupta da 2.kontrolde düşmüş ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), 4.grup hariç diğerlerinde 3. kontrolde 2.kontrole göre daha yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0.03$, $p<0.001$, $p=0.02$). 4.grup ta ise 3.kontrolde 2.kontrole göre serum demiri düşmeye devam etmiştir ($p<0.001$). 2.kontrolde serum demirindeki azalma açısından sadece 3. Fe^{+2}) grup ile 4.grup (kontrol) arasında istatistiksel bir fark tespit edilmiştir ($p=0.01$). Yani Fe^{+2} alan grupta serum demiri kontrol grubuna göre daha az azalmıştır. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Yukarıdaki çalışmada 100 mg demir alan grupta serum demirinde bir değişiklik olmamasına karşın 18 mg demir alan grupta serum demiri düşmüştür. Bizim çalışmada ise 4 grupta da serum demiri düşmüştür. Buda yukarıdaki çalışma ile uyumsuzdur, bunların nedeni bahsedilen çalışmanın vak'a sayısının az olması veya tedaviye daha erken başlamaları olabilir. Transferrin konsantrasyonu, her 4 grupta da 2. kontrolde 1.kontrol değerlerine göre artmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). 2.kontrolde saturasyon, 3.grup (Fe^{+2}) hariç diğer gruplarda azalmıştır (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.06$, $p<0.001$). Yukarıdaki çalışmada her iki grupta da saturasyon düşerken bizim çalışmada sadece Fe^{+2} alan grupta anlamlı bir düşüş olmamıştır. Bunun da nedeni bizim verdiğimiz demir miktarının daha fazla olması olabilir.

Milman N. ve arkadaşları 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında; 9-18.gebelik haftasında olan 206 kadın üzerinde çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya başlangıçta 248 kadın girmesine karşın değişik nedenlerle 42 kadın çalışma dışı bırakılmış ve geri kalan 206 hastanın 107 tanesine plasebo, 99 tanesine ise 66 mg ferros demiri başlanmış ve bu kadınlar doğumdan 8 hafta sonrasına kadar gebelik süresince takip edilmişlerdir. Plasebo alan grupta 14-18. haftalarda ortalama Hb değeri 118.8 g/L iken demir alan grupta ortalama Hb değeri 121.9 g/L ($p<0.02$), 31-34. haftalarda plasebo grubunda ortalama Hb değeri 114.4 g/L buna karşın demir alan grupta 120.9 g/L ($p<0.0001$), 39-43 haftalar arasında ise plasebo grubunda ortalama Hb değeri 118.9 g/L, demir alan grupta 128.9 g/L($p<0.0001$)olarak bulmuşlar ve demir alan grubun Hb değerlerinin plasebo alanlarındakinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada; demir alan grubun ortalama MCV (89 fl) değerleri 39-43. haftalarda plasebo grubunun ortalama MCV (85 fl) değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat MCH değerleri (30.1 pg) arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir. 2.trimesterin sonunda MCHC değerlerinin plasebo grubunda demir alan gruba göre daha düşük bulmalarına karşın 35-38.haftalarda demir alan grupta 32.2 g/dL, plasebo grubunda ise 31.1 g/dL olarak bulmuşlardır. Doğumdan 8 hafta sonra plasebo grubunda ortalama Hb 128.9 g/L, MCV 89.6 fl, MCH 29.1 pg, MCHC 33.1 g/dl olmasına karşın demir alan grupta ortalama Hb 134.2 g/L, MCV 91.4 fl, MCH 30.2 pg, MCHC 33.1 g/dl olarak bulunmuş ve bu değerler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (15).

Bizim çalışmamızda Fe^{+2} alan grubun başlangıç Hb değeri 11.9 ± 1.34 g/dl iken doğum sonrası Hb değeri 12.9 ± 1.47 g/dl olmuş, buna karşın kontrol grubunun başlangıç Hb değeri 12.2 ± 1.02 g/dl iken doğum sonrası 11.3 ± 1.24 g/dl olmuş ve

bu aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$). Doğum sonrasında her iki grubun Hb ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş ve Fe^{+2} alan grubun Hb değerlerinin kontrol grubunun Hb değerlerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Multivitamin ve Fe^{+3} alan diğer grupların da Hb değerleri doğum sonrasında kontrol grubunun Hb değerlerinden anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$, $p=0.04$). Bu sonuçlar da yukarıdaki çalışmanın sonuçları ile uyumludur. 2.kontrolde gruplar arasında MCV ve MCHC açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). MCH açısından ise Fe^{+2} alan grup ile kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunmuş ve Fe^{+2} alan grupta daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.01$). Doğumdan sonra multivitamin alan grubun MCV ve MCH değerleri kontrol grubunun MCV, MCH değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.003$, $p=0.005$). Demir alan gruplar ile kontrol grubunun MCV değerleri arasında doğum sonrasında istatistiksel olarak bir fark yoktur ($p>0.05$). MCHC değerleri arasında doğum sonrasında ve 2.kontrolde gruplar arasında bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Bu sonuçların bir kısmı yukarıdaki çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Barton DPJ. ve arkadaşları; ilk trimesterde Hb değerleri 14 g/dl'den yüksek, tekil gebeliği olan 97 hasta üzerinde randomize, çift kör bir çalışma yaparak, 53 hastaya 0.5 mg folik asit ve 60 mg elemental demir içeren tabletlerden günden 3 defa oral yoldan başlamışlardır Geri kalan 44 hastaya ise yapısı, rengi ve tadı aynı olan plasebo vermişlerdir. Gestasyonun 40.haftasında; hem plasebo hem de hematinik alan grupta ortalama Hb değerlerini ilk trimesterdeki Hb değerlerine göre daha düşük bulmuşlardır.

Plasebo grubunun ilk trimesterdaki ortalama Hb değerleri 14.44 ± 0.1 iken gebeliğin 40.haftasında 12.01 ± 0.32 olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Hematinik

alan grupta, başlangıçta ortalama Hb değerleri 14.28 ± 0.05 iken 40.haftada 13.47 ± 0.25 olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0.002$). Aynı zamanda her iki grup arasındaki Hb değerleri arasında da hematinik alan grupta daha yüksek olmak üzere anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Başlangıçta plasebo grubunda ortalama ferritin seviyesi 43.10 ± 6.20 $\mu\text{g/L}$, hematinik alan grupta 47.53 ± 5.50 $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmesine karşın gebeliğin 36.haftasında plasebo grubunda serum ferritininin ortalama değerini 12.78 ± 2.81 $\mu\text{g/L}$, hematinik alan grupta ise serum ferritinini 32.60 ± 8.21 $\mu\text{g/L}$ olarak bulmuşlardır. Görüldüğü gibi gebeliğin 36.haftasında serum ferritininin plasebo alan grupta daha düşük olduğunu göstermişlerdir($p=0.04$) (39).

Bizim çalışmamızda ise hematinik alan gruplardan sadece Fe^{+2} alan grupta hem 2. hem de 3.kontrolde Hb artarken ($p<0.001$, $p<0.001$), multivitamin grubunda 2.kontrolde sabit kaldığı ($p=0.2$), 3.kontrolde ise arttığı ($p<0.001$), Fe^{+3} alan ve kontrol gruplarında 2. ve 3. kontrollerde azaldığı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) tespit edildi. Yukarıdaki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda Fe^{+2} alan grubun Hb değerleri yükselmiştir. Bunun sebebi yukarıdaki çalışmada ilk Hb değerlerinin yüksek olması olabilir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda Hb değerleri hem 2. hem de doğum sonrasında azalmıştır. Bu yönü ile yukarıdaki çalışma ile uyumludur. Doğum sonrasında destek tedavisi alan her 3 grubun Hb değerleri kontrol grubunun Hb değerlerinden daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.04$, $p<0.001$). Serum ferritininin 2.kontrolde 4 grupta da düştüğünü biz de tespit ettik. Fakat ferritinin, 1. ve 3. gruplarda kontrol grubuna göre daha az düştüğü de görüldü ($p=0.007$, $p=0.03$). Buda yukarıdaki çalışma ile uyumludur.

Romslo ve arkadaşları; tek gebelikli, sağlıklı 45 kadını çalışmaya almış ve rastgele 2 gruba ayırmışlardır. Gebeliğin ilk 10 haftasında olan 22 hastaya günlük

200 mg elemental demir ferros sulfat, 23 hastaya ise plasebo başlanmıştır. Demir alan grubun başlangıçta (10-12 gestasyonel hafta) Hb değerleri ortalama 12.8 ± 0.8 g/dl, serum demiri 19.2 ± 6.3 $\mu\text{mol/l}$, serum demir bağlama kapasitesi 58.1 ± 8.4 $\mu\text{mol/l}$, serum ferritini 28.0 ± 14 $\mu\text{g/l}$ olmasına karşın gebeliğin 37-40. haftalarında Hb 12.6 ± 0.8 g/dl, serum demiri 21.9 ± 7.2 $\mu\text{mol/l}$, serum bağlama kapasitesi 75.4 ± 11.1 $\mu\text{mol/l}$, serum ferritini 24.0 ± 13 $\mu\text{g/l}$ olarak tespit edilmiştir. Bu değerler göz önüne alındığında, başlangıçtaki değerlere göre istatistiksel olarak tek artan serum demir bağlama kapasitesidir. Plasebo grubunda başlangıç değerleri; Hb 12.4 ± 0.7 g/dl, serum demiri 20.4 ± 4.3 $\mu\text{mol/l}$, serum demir bağlama kapasitesi 64.1 ± 8.1 $\mu\text{mol/l}$, serum ferritin 27.0 ± 13 $\mu\text{g/l}$ olmasına karşın 37-40. gestasyonel haftalarda; Hb 11.3 ± 1.0 g/dl, serum demiri 9.5 ± 4.2 $\mu\text{mol/l}$, serum demir bağlama kapasitesi 92.3 ± 16.8 $\mu\text{mol/l}$, serum ferritin 6.0 ± 13 $\mu\text{g/l}$ olarak tespit edilmiştir. Ve plasebo grubunda başlangıç değerleri ile son değerler arasında istatistiksel farklar rapor edilmiştir ($p < 0.001$). Yine bu çalışmada demir alan grupta ortalama en düşük saturasyon %21 iken plasebo grubunda %15'in altında bulunmuştur (8).

Bizim çalışmamızda ferros sulfat alan grupta serum demiri ve TDBK 2.kontrolde (36-40.haftalar) azaldıkları tespit edildi ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Yukarıdaki çalışmada ise serum demiri sabit kalırken demir bağlama kapasitesi artmıştır. Bunun sebebi onların suplementasyona daha erken başlamaları olabilir. Bizim çalışmada da kontrol grubunun başlangıç değerleri ile 2.kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur. Bu sonuç da yukarıdaki çalışmanın sonucu ile uyumludur.

Eskeland ve arkadaşlarının yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında; 31 kadına, hem Hem hem de Hem içermeyen 27 mg elemental demir, 30 kadına aynı dozda Hem içermeyen demir ve C vitamini kompleksi, 29

kadına ise plasebo verilmiş, her üç tedavi de gebeliğin 20.haftasından itibaren doğuma kadar devam ettirilmiştir. Ortalama Hb, MCV, MCH değerleri, gebeliğin 28.haftasından doğuma kadar olan sürede plasebo grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Her iki demir alan grupta ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmada ise doğuma kadar olan sürede sadece multivitamin alan grubun Hb değerleri kontrol grubunun Hb değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.01$). Fakat doğum sonrasında her 3 grubun da Hb değerleri kontrol grubunun Hb değerlerinden daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$, $p=0.04$, $p<0.001$). Post-partum 8. haftada ortalama Hb değerleri ilk trimestere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Serum ferritin seviyesi de demir alan gruplarda plasebo grubuna göre 28.gebelik haftasından doğuma kadar olan sürece daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Demir alan gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. Post-partum 8 haftada serum ferritinini, Hem demiri alan grupta ilk trimesterdeki değerde tespit etmelerine karşın, Hem içermeyen demir alan grup ile plasebo grubunda ise ilk trimesterdeki değerlerden daha düşük bir değerde tespit etmişlerdir. Gebeliğin 28.haftasından post-partum 8 haftaya kadar olan dönemde serum demirini, Hem demirini alan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Diğer iki grup arasında ise anlamlı bir fark bulamamışlardır. Her üç grupta da total demir bağlama kapasitesinin arttığını, serum transferrin saturasyonunu ise Hem demiri alan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (40).

Bizim çalışmada da doğumdan sonra 3.grupta serum ferritini artarken kontrol grubunda azalmıştır($p<0.001$, $p<0.001$). serum ferritini 3.grupta doğum sonrasında başlangıç değerlerinden daha yüksek bulunmasına karşın kontrol grubunda ise başlangıç değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Buda yukarıdaki çalışma ile

uyumludur. Saturasyon her 4 grupta da doğuma kadar olan sürede azalmasına karşın sadece 3.(Fe⁺² alan) grupta doğum sonrasında başlangıç değerine göre artmıştır (p<0.001). Bu da yukarıdaki çalışma ile uyumludur. Serum demiri her 4 grupta da doğum sonrasına kadar olan sürede azalmasına karşın en anlamlı azalma kontrol grubunda tespit edilmiştir (p<0.001 (1-4grup), p<0.001 (2-4grup), p<0.001(3-4.grup)). Biz de serum demirini multivitamin, Fe⁺³ ve Fe⁺² alan gruplarda kontrol grubuna göre doğum sonrası dönemde daha yüksek tespit ettik (p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Gebeliğin 2.yarısında düşük doz demir suplementasyonunun verilmesi ile daha önce yüksek doz demir rejimlerinde de gösterildiği gibi gebeliğin sonunda Hb'nin düşmesi engellenebilmektedir. WHO; gebelikte anemiyi, Hb değerinin 11g/dl'nin altına düşmesi olarak tanımlamaktadır. Eskeland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, demir verilenlerin %25'i, demir verilmeyenlerin ise %52 sinde Hb 11g/dl'nin altında bulunmuştur (40). Bizim çalışmada ise tedavi verilmeden önce çalışmaya alınan 17 vak'a da (%11.11) Hb değeri 11g/dl'nin altında bulunmuştur. Kontrol grubu olarak alınan 39 gebe kadının 10 (%25.64) tanesinde doğum sonrasında Hb değerleri 11 g/dl'nin altında tespit edilmiştir. Bunun sebebi bizim vakalarımızın yüksek bir yerleşim yerinde yaşamaları veya yukarıdaki çalışmada ki vakaların yetersiz demir almaları olabilir.

Murphy ve arkadaşları; gebeliğin 13.haftasında önce toplam 31108 gebe kadının Hb değerlerine bakmışlar ve 660 (%2) ında 10.4 g/dl den daha düşük, 24397 (%78)'inde 10.4-13.2 g/dl arasında, 6051 (%20) sinde ise 13.3 g/dl veya daha yüksek olarak tespit etmişler. Gebeliğin 13-19.haftaları arasında Hb değerlerini; 377 (%4) gebede 10.4'ün altında, 8876 (%82) gebede 10.4-13.2, 1543 (%14) gebede ise 13.3 g/dl nin üzerinde bulmuşlar. 20-24. gestasyonel haftalar

arasında Hb değerlerini ise 144 (%6) gebede 10.4 g/dl'nin altında, 2052 (%85) gebede 10.4-13.2 g/dl arasında, 216 (%9) sında 13.3 g/dl veya üzerinde tespit etmişlerdir (41)

Biz ise 18-23.haftalar arası 17 (%11.11) gebe kadında Hb değerlerini 11 g/dl'nin altında tespit ettik. Gelişmiş ülkelerde gebe kadınların %20'sinde, gelişmekte olan ülkelerde %50'sinde demir eksikliği anemisi olduğu rapor edilmektedir (12,42). Bizim sonuçların yukarıdaki çalışmanın sonuçlarından daha düşük olmasının nedeni; bizim gebe popülasyonumuzun yüksek bir yerleşim yerinde yaşaması olabilir.

24.gebelik haftasını dolduran 148 gebenin serum ferritin düzeylerine bakılan ve ortalama serum ferritin düzeyleri 15.5 ± 9.04 mg/l (normal değer:10-120 mg/l) olarak bulunan bir çalışmada gebelik haftalarına göre incelendiğinde olgular arasında serum ferritin düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır (43).

Bizim çalışmada ise kontrol grubunun serum ferritin düzeyleri 2.kontrolde ve 3.kontrolde başlangıç değerlerine göre azalmış olarak bulundu ($p < 0.001$).

Üç büyük epidemiyolojik çalışmada, 10-13.5 g/dl arasındaki Hb değerlerinin gebeliğin seyri açısından istenen değerler olduğunu, bu değerlerin altındaki yada üstündeki değerlerin ise düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyon riskini artırdığı rapor edilmiştir (40,41,44).

Mevcut çalışmada da 2.kontrol ortalama serum Hb değerleri;1.grupta 12.89 ± 0.96 g/dl, 2.grupta 12.3 ± 1.13 g/dl, 3.grupta 12.2 ± 1.34 g/dl, 4.grupta ise 11.6 ± 1.08 g/dl olarak bulunmuştur.

Burns ve Paterson; 11-13.haftalardan başlamak üzere 30 gebe kadına günlük ferros demiri (0.84 mmol) yada demir ve 1.13 μ mol folik asit 30-35.haftalara kadar vermişlerdir. 27 gebeye ise hiçbir suplementasyon vermemişlerdir. 30-35. haftalar

arasında suplementasyon verilen gebelerde serum demiri 17 $\mu\text{mol/l}$, serum transferrin 3.92 g/l, Hb 12.g/dl iken suplementasyon verilmeyenlerde serum demiri 9 $\mu\text{mol/l}$ ($p<0.001$), serum transferrini 5.10 g/l ($p<0.001$), Hb 11.5 g/dl ($p<0.02$) olarak bulunmuştur. Demir eksikliği, plazma demir konsantrasyonunu ve Hb değerlerini düşürür buna karşın transferrin konsantrasyonunu artırır. Suplementasyon alan gebelerde hem Hb hem de serum demiri suplementasyon almayanlara göre daha iyi ve serum transferrin konsantrasyonu ise daha düşüktür (45). Bizim çalışmada da; ferros demiri alan grupta Hb değeri hiçbir suplementasyon verilmeyen gruba göre daha fazla yükseldiği ($p<0.001$), serum demirinin kontrol grubuna göre daha az düştüğü ($p<0.001$), yine transferrin konsantrasyonunun Fe^{+2} grubunda kontrol grubuna göre daha az yükseldiği tespit edildi ($p=0.005$).

Birçok çalışmada yüksek yerlerde yaşayan gebe kadınlarda serum Hb değerleri deniz seviyesinde yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuş ve bu kronik hipoksiye bağlanmıştır (46-49).

Yepez ve arkadaşlarının 2800 m yükseklikte yaşayan 84 gebe kadında yaptıkları çalışmada ortalama Hb 12.4 ± 1.2 g/dl olarak bulmalarına karşın gebe olmaya kontrol grubunda ise ortalama Hb değerini 14.8 ± 0.7 g/dl olarak bulmuşlar ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmişlerdir (49).

Hinderaker ve arkadaşlarının 1300-2200 metre yükseklikte yaşayan gebe kadınlarda yaptıkları çalışmada, Hb değerlerinin 4.5-18.1 g/dl (ortalama değer:12.1 g/dl) arasında değiştiğini, gebelerin %23'nün Hb değerlerinin 11 g/dl'den, %4.6'sının 9 g/dl'den, %0.5'inin 7 g/dl'den düşük olduğunu, buna karşın deniz seviyesinde yaşayan gebelerin %36.1'inin 11 g/dl'den, %8.8'nin 9 g/dl'den, %1.1'inin 7 g/dl'den düşük olduğunu rapor etmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda ise

1869 m yükseklikte yaşayan ve çalışmaya alınan tüm gebe kadınların tedavi öncesi (1.kontrol) ortalama Hb değerlerinin 12.47 ± 1.2 (9.4-16.4) g/dl olduğunu, gebelerin sadece %11.11'inin Hb değerinin 11g/dl altında bulunduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar, yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçlarıyla uyumsuzdur. Bunun sebebi, bizim çalışmaya 8 g/dl nin altında olan gebeleri çalışma dışı bırakmamız olabilir.

Bonfichi ve arkadaşları; deniz kenarında yaşayan 24 sağlıklı insanı kademe kademe yükseğe çıkararak eritrosit sayısı, Hb, Hct, Plt, ferritin, serum transferrin reseptörleri ve eritropoetin değerlerine bakmışlardır. Ve görmüşler ki yükseğe çıktıkça bu olguların yukarıdaki değerlerinden ferritin hariç diğerleri artmaktadır. 1200 metre yükseklikte serum Hb değeri 14.29 g/dl iken 2800 metrede 14.88 g/dl, 5050 metrede ise 15.47 g/dl olarak tespit etmişler ve bu değerler arasındaki farkı istatistiksel olarak da anlamlı bulmuşlardır. Serum ferritin değerini 1200 metrede 74.87 µg/l, 2800 metre yükseklikte 59.16 µg/l, 5050 metrede ise 52.39 µg/l olarak tespit etmişler ve değerler arasındaki farkın da istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermişlerdir (51).

Yukarıdaki çalışmada ki sonuçların bizim sonuçlardan yüksek olmasının en önemli nedenleri; onların çalışmaya sağlıklı kişileri almaları ve akut olarak yüksekliğe maruz bırakmalarıdır.

Kaya H. ve arkadaşlarının 1869 m yükseklikte bulunan Erzurum'da yaşayan sağlıklı 901 kadının ortalama Hb değerlerini 13.6 ± 1.2 g/dl, 910 kadının ortalama Htc değerlerini $\%40.0 \pm 3.8$, 883 kadının ortalama MCV değerlerini 86.7 ± 4.6 fl, 886 kadının MCH'sinin 29.4 ± 1.8 pg, 909 kadının MCHC değerlerini ise 33.8 ± 0.9 olduğunu, hematolojik parametrelerin 1869 m altında yaşayanların hematolojik parametrelerinden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bunu sürekli yüksekte

yaşayanlarda, farklı etnik gruplarda farklı olan adaptasyon mekanizmalarına bağlamışlardır. Yapılan bir çalışmada total vücut Hb'nini artıran eritropoezis situmülasyonun en az 2000-2500 metrede, başka bir çalışmada ise 3000 metrede olduğu gösterilmiştir (52).

Bizim çalışmada Hb değerleri 12.47 ± 1.2 (9.4-16.4) g/dl tespit edilmesine karşın yine aynı yörede yaşayan sağlıklı insanlarda yapılan yukarıdaki çalışmada ise ortalama Hb değerleri 13.6 ± 1.2 g/dl olarak bulunmuştur. Tedavi verilmeyen kontrol grubunda gebeliğin 36-40.haftalarında ve doğum sonrasında ise Hb ortalamaları sırası ile 11.6 ± 1.08 g/dl, 11.3 ± 1.24 g/dl olarak bulunmuştur. Kaya ve arkadaşlarının sağlıklı popülasyonda yaptıkları çalışmada da Hb düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Mumtaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; günlük ferros sulfate (200 mg) verdikleri gebe grubunda Hb değerlerini haftada 3 defa ferros sulfate (2x200 mg) verdikleri gebe grubundan daha yüksek bulduklarını rapor etmişlerdir. Sonuç olarak da; gelişmekte olan ülkelerde günlük suplementasyon önermişlerdir (37).

Çinko, Bakır, Krom, Molibden, Manganez, Magnezyum ve Kalsiyum gibi minerallerin demir absorpsiyonunun bozdukları buna karşın Vitamin C'nin demir absorpsiyonunu artırdığı bilinmektedir (1,9,35,53). Dawson ve arkadaşları; 24-32. gebelik haftasında olan 30 kadına 27 mg elemental demir içeren iki farklı prenatal multivitamin/multimineral preperatını hem aç hemde standardize edilmiş yemeklerle birlikte vererek demir absorpsiyonuna bakmışlar ve bu preperatların açlıkta alındıklarında Ulusal Bilim Akademisinin önerdiği gibi günde 3 mg demirin absorbe olduğunu tespit etmişlerdir (54).

Bizim çalışmamızda da postpartum serum demiri, Hb ve ferritin açısından multivitamin alan grup ile Fe^{+3} (2.grup) ve Fe^{+2} (3.grup) alan gruplar arasında

istatistiksel olarak bir fark yoktu [sırası ile (demir, Hb, ferritin); $p=0.46$ (1.-2.grup), $p=0.949$ (1.-3.grup), $p=0.233$ (1.-2.grup), $p=0.975$ (1.-3.grup), $p=0.317$ (1.-2.grup), $p=1.000$ (1.-3.grup)]. Buna karşın multivitamin alan grupla (1.grup) kontrol grubu (4.grup) arasında postpartum dönemde serum demiri, Hb, ferritin açısından istatistiksel anlamlı bir fark vardı [sırasıyla (demir, Hb, ferritin), $p<0.001$ (1.-4.grup), $p<0.001$ (1.-4.grup), $p=0.002$ (1.-4.grup)].

Bazı çalışmalarda erken maternal demir depoları ve maternal anemi ile artmış plasental ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu bildirilmesine karşın bizim çalışmada böyle bir ilişki bulunamadı ($p=0.99$) (18, 21). Bunun sebebi çalışmaya aldığımız grupların başlangıç Hb, ferritin ve demir değerleri arasında yapılan varyans analizinde istatistiksel bir farkın olmaması olabilir.

Tüm bu bilgiler ışığında sonuç olarak bizde, gebelik süresince demir ve multivitamin suplementasyonunun faydalı olabileceği kanaatine vardık.

SONUÇLAR

Gestasyonel yaşı 18-23. haftalar arasında olan, gestasyonel yaş ile son menstruasyon tarihi uygun ve tek fetuslu gebeliği olan 160 kadın çalışmaya alındı. Ancak çeşitli nedenlerle 7 hasta çalışma dışı bırakılarak 153 hasta sayısı ile çalışmaya devam edildi.

Bu hastalar 4 gruba ayrıldı. Gebeliğin 18-23. haftalarında 1.gruba multivitamin (60 mg ferrous, 0.8 mg folik asit, 125 mg calcium, 100 mg magnesium, 100 mg C vitamini) 1x1, 2.gruba Fe^{+3} (ferro III hydroxyde polymaltose 100 mg+0.35 mg folik asit) 1x1, 3.gruba Fe^{+2} (ferroglycin sulphate 225 mg) 1x1 oral olarak başlandı, 4.grup ise kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir tedavi verilmedi. Bu çalışmada anemi insidansı, eritrosit indekslerinin ortalama değerleri ve Hb değerlerinin yükseklikle değişip değişmediğinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

- 1 Çalışmaya alınan 153 hastanın yaş, Hb, Htc, ferritin, demir, transferrin, TDBK, MCV, MCH ortalamaları sırası ile; 27.2 ± 4.8 (16-41), 12.47 ± 1.2 (9.4-16.4) g/dl, 36.55 ± 3.26 (29.1-48.7), 16.57 ± 16.19 (3.10-131.7) ng/ml, 81.23 ± 34.67 (20.0-199.0) mg/dl, 382.4 ± 71.54 (178-613) mg/dl, 368.5 ± 51.13 (113-491) mg/dl, 88.47 ± 5.94 (61.97-99.3), 30.25 ± 2.63 (18.2-36.1) idi.
- 2 Çalışmaya dahil olan gebe kadınların 17 (%11.11) tanesinde suplementasyon öncesinde Hb değerleri 11 g/dl'nin altında idi.
- 3 Multivitamin ve Fe^{+2} verilen 1. ve 3.gruplarda doğum sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre Hb miktarı artarken [$p < 0.001$ (1.grup), $p < 0.001$ (3.grup)], Fe^{+3} verilen 2.grup ile kontrol grubu

- olarak alınan 4.grupta ise Hb miktarı azaldı [$p<0.001$ (2.grup), $p<0.001$ (4.grup)].
- 4 MCV, anlamlı olarak multivitamin verilen 1.grup artarken ($p<0.001$), en anlamlı olarak da kontrol grubunda azaldı ($p<0.001$).
- 5 Her 4 grupta da gebeliğin 36-40.haftalarında serum demiri azalırken, doğum sonrasında suplementasyon verilen 1., 2., 3. gruplarda artmasına karşın [$p=0.03$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p=0.02$ (3.grup)] kontrol grubunda azaldı [$p<0.001$ (4.grup)].
- 6 Multivitamin alan 1.grup, Fe^{+3} alan 2.grup ve kontrol grubu olan 4.grupta saturasyon yüzdesi gebeliğin 36-40.haftalarında azalırken [$p<0.001$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p=0.001$ (4.grup)], Fe^{+2} alan 3.grupta istatistiksel bir fark bulunamadı ($p=0.06$). Doğum sonrası dönemde 1., 2. ve 3. grupların saturasyon yüzdesi kontrol grubunun saturasyon yüzdesinden daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.02$ (2-4. grup), $p<0.001$ (3-4.grup)].
- 7 Her 4 grupta da gebeliğin 36-40.haftalarında (2.kontrol) serum ferritin seviyesi başlangıç değerine göre daha düşüktü [$p<0.001$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p<0.001$ (3.grup), $p<0.001$ (4.grup)]. Doğum sonrası dönemde multivitamin alan 1.grup ile Fe^{+2} alan 3.grubun serum ferritin seviyeleri 4.grubun ferritin seviyesinden daha yüksekti [$p=0.002$ (1-4.grup), $p=0.003$ (3-4.grup)]. Fe^{+3} alan 2. grup ile 4. grubun doğum sonrası ferritin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
- 8 Her 4 grupta da gebeliğin 36-40.haftalarında TDBK azaldı [$p<0.001$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p<0.001$ (3.grup), $p<0.001$ (4.grup)].

- 9 Her 4 grupta da gebeliğin 36-40.haftalarında Transferrin yükseldi [$p<0.001$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p<0.001$ (3.grup), $p<0.001$ (4.grup)].
- 10 Doğum sonrasında tedavi verilen her 3 grubun Hb değerleri kontrol grubunun Hb değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.04$ (2-4.grup), $p<0.001$ (3-4.grup)].
- 11 Doğum sonrasında MCV, multivitamin verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.003$).
- 12 Doğum sonrasında MCH, multivitamin verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.005$).
- 13 Gruplar arasında MCHC açısından hiçbir kontrolde istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).
- 14 Doğum sonrasında tedavi verilen her 3 grubun Demir değerleri kontrol grubunun Demir değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p<0.001$ (2-4.grup), $p<0.001$ (3-4.grup)].
- 15 TDBK açısından gruplar arasında her iki kontrolde de istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).
- 16 Gebeliğin 36-40.haftalarında saturasyon 1. ve 3. grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.01$ (3-4.grup)].
- 17 Doğum sonrası dönemde tedavi verilen her 3 grubun saturasyon yüzdeleri kontrol grubunun saturasyon yüzdelerinden daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.02$ (2-4.grup), $p<0.001$ (3-4.grup)].
- 18 Gebeliğin 36-40.haftalarında Ferritin 1. ve 3. grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti [$p=0.007$ (1-4.grup), $p=0.03$ (3-4.grup)].

- 19 Doğum sonrası dönemde Ferritin 1. ve 3. grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti [$p=0.002$ (1-4.grup), $p=0.003$ (3-4.grup)].
- 20 Gebeliğin 36-40.haftalarında Transferrin, 2. grupta 1. gruba göre ($p=0.02$), 4.grupta 1 ve 3. gruplara göre daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.005$ (3-4.grup)].
- 21 Doğum sonrası dönemde tedavi verilen her 3 grubun Transferrin konsantrasyonu kontrol grubunun Transferrin konsantrasyonundan daha düşüktü [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.002$ (2-4.grup), $p=0.002$ (3-4.grup)].
- 22 Tüm parametreler açısından doğum sonrası dönemde tedavi verilen her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

ÖZET

Aneminin; maternal mortalite, düşük doğum ağırlığı, erken doğum riskini artırdığı ve çeşitli anormalliklere yol açtığını destekleyen bir çok çalışma vardır.. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde aneminin büyük bir sağlık problemi olduğu ve maternal mortalitelerin en önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisi %20'lerde, gelişmekte olan ülkelere ise %50'nin üzerinde olduğunu rapor edilmiştir.

Bu prospektif, randomize kontrol gruplu çalışmada, 1869 m yükseklikte yaşayan gebe popülasyonunun Hb, eritrosit ve diğer parametrelerin ortalama değerleri araştırıldı. Gebeliğin 18-23.haftaları arasında olan toplam 160 gebe kadın çalışmaya dahil edildi ve bu kadınlar rastgele 4 gruba ayrıldılar.. Çeşitli nedenlerle 7 hastanın çalışma dışı bırakılmasından dolayı 153 gebe kadın çalışmayı tamamladı. 1.gruba multivitamin (Supradyn prenatal=60 mg ferrous, 0.8 mg folik asit, 125 mg Ca, 100 mg Mg, 100 mg C vitamini) 1x1, 2.gruba Fe⁺³ (ferro III hydroxyde polymaltose 100 mg+0.35 mg folik asit) 1x1, 3.gruba Fe⁺² (ferroglycin sulphate 225 mg) 1x1 oral olarak başlandı, 4.grup ise kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir tedavi verilmedi.

Böylece farklı tedavi rejimlerinin başarı oranlarını araştırmayı amaçladık. Sonuçlar, grup içi tedavi etkinliklerinin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde

tespit edildi [$p<0.001$ (2.grup), $p<0.001$ (4.grup)]. Doğum sonrasında tedavi verilen her 3 grubun Hb değerleri kontrol grubunun Hb değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi [$p<0.001$ (1-4.grup), $p=0.04$ (2-4.grup), $p<0.001$ (3-4.grup)].

Her 4 grupta da gebeliğin 36-40.haftalarında serum demiri azalırken, doğum sonrasında suplementasyon verilen 1., 2., 3. gruplarda artmasına karşın [$p=0.03$ (1.grup), $p<0.001$ (2.grup), $p=0.02$ (3.grup)] kontrol grubunda azaldığı görüldü [$p<0.001$ (4.grup)].

Doğum sonrasında MCV, multivitamin verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu ($p=0.003$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Doğum sonrasında tedavi verilen her 3 grubun demir değerleri kontrol grubunun demir değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksekti [$p<0.001$ (1-4.grup), $p<0.001$ (2-4.grup), $p<0.001$ (3-4.grup)]. Doğum sonrası dönemde Ferritin 1. ve 3. grupta kontrol grubuna göre daha yüksek [$p=0.002$ (1-4.grup), $p=0.003$ (3-4.grup)] olmasına karşın 2. (Fe^{+3}) grup ile 4. (kontrol) grubu arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak; doğum sonrası dönemde suplementasyon verilen grupların hematolojik indekslerinin hiçbir suplementasyon verilmeyen kontrol grubunun hematolojik indekslerinden daha iyi idi. Bu da gebelik boyunca kadınların demir desteğine ihtiyaçları olduğunu gösteriyordu. Multivitamin verilen grup ile diğer demir suplementasyonu alan gruplar arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle, gebelik boyunca en iyi rejimin ferrous sulfat ya da multivitamin+Fe suplementasyonu olduğunu düşünüyoruz.

SUMMARY

The relationship between anemia and increased risk of preterm delivery, low birth weight, various abnormality and maternal mortality have been supported by several studies.

It has been reported that anemia is major health problem, and is one of important reasons of maternal mortality, especially in the developing world.

It has been reported that 50% of pregnant women in developing countries and up to 20% of pregnant women in developed countries have iron deficiency anemia.

In this prospective, randomized controlled study, the mean values of Hb, erythrocytes indices and other parameters were investigated in pregnancy population living at 1869 m altitude. 160 women in the between 18. and 23. weeks of pregnancy were randomly divided into four groups. 7 of these 160 women withdrew for various reasons. Women in the first group were administered iron orally (the preparation supradyn pronatal=60 mg ferrous, 0.8 mg folic acid, 125 mg calcium, 100 mg magnesium, 100 mg vitamin-C). Women in the second group received daily 1x1 tablet of Fe^{+3} (Ferro III hydroxyde polymaltose 100 mg+0.35 mg folic acid).

Women in the third group, were administered Fe^{+2} (ferroglycin sulphate 225 mg 1x1). Women in the fourth group, control group, did not receive any medication.

Thus, we aimed to investigate the success rate of different treatment regimens. The results was compared in the groups (variance analysis with repeated measure) and inter groups (Anova).

Means Hb levels of 153 pregnant women before treatment was 12.47 ± 1.2 (9.4-16.4) g/dl. Hb levels of 17 (%11.11) pregnant women was lower than 11 g/dl. In postpartal period, Hb concentration was significantly higher in the first and third

group than basal levels [$p < 0.001$ (1.group), $p < 0.001$ (3.group)]. Hb concentration in postpartal period was lower in the second and fourth group than basal levels in period before treatment [$p < 0.001$ (2.group), $p < 0.001$ (4.group)]. After delivery, concentration of Hb was higher in the supplemented groups than control group [$p < 0.001$ (1-4.group), $p = 0.04$ (2-4.group), $p < 0.001$ (3-4.group)]. Serum iron level was lower in the between 36 and 40 weeks of pregnancy than basal levels, in every four groups [$p < 0.001$ (1.group), $p < 0.001$ (2.group), $p < 0.001$ (3.group), $p < 0.001$ (4.group)]. But, in postpartal period serum iron levels in supplemented groups was higher than between 36-40 weeks [[$p = 0.03$ (1.group), $p < 0.001$ (2.group), $p = 0.02$ (3.group)]. After delivery, serum iron levels in supplemented groups was higher than in control group [$p < 0.001$ (1-4.group), $p < 0.001$ (2-4.group), $p < 0.001$ (3-4.group)]. Serum ferritin level was higher in the first and third group than in control group [$p = 0.002$ (1-4.group), $p = 0.003$ (3-4.group)], and it was not significant difference between 2 and 4.group ($p > 0.05$), in postpartal period.

In conclusion; After delivery, all hematological indices in supplemented groups was better than in control group. On account of this, pregnant women needs iron supplementation during pregnancy. On account of all hematological indices, there was no significant difference between the first group receiving multivitamine and other two groups receiving iron (2. and 3.group). From this viewpoint ferrous sulphate and multivitamine+Fe are the better supplementation regimen in pregnancy.

KAYNAKLAR

1. Ladipo AO. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000; 72 (suppl): 280-90.
2. Doyle W., Srivastava A., Crawford MA., et al. Inter-pregnancy folate and iron status of women in an inner-city population. Br J Nutr 2001; 86: 81-7.
3. Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. Am J Clin Nutr 2000; 72(suppl): 212-40.
4. Dündar S. Anemilere Genel Yaklaşım. in: İliçin G., Ünal S., Biberoğlu K., Akalın S., Süleymanlar G.(editörler). Temel İç Hastalıkları (cilt1).Güneş Kitabevi, Ankara 1996; ss: 1181-84.
5. Lindenbaun J. An Approach to The Anemias. In: Bennett JC., Plum F.(eds). Cecil Textbook of Medicine(20thEdt.). W.B.Saunders Company, Philadelphia 1996; pp: 823-831.
6. Arıoğlu S. Gebelikte Hematolojik Değişiklikler. in: Kişnişçi HA.,Gökşin E., Durukan T.,et al. (Editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.Güneş Kitabevi, Ankara 1996; ss:364-7.
7. Horn E. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementing everyone treats those at risk and is cost effective. BMJ 1988, 297: 1325-27.
8. Romslo I., Haram K., Sagen N., Auegensen K. Iron requirements in normal pregnancy as assesed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocytic protoporphrin determinations. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 101-107.
9. Lops VR., Hunter LP., Dixon LR. Anemia in Pregnancy. Am F Phs 1995; 51(5): 1189-97.
10. Cengiz C., Kimya Y. Maternal Fizyoloji. in: Kişnişçi HA.,Gökşin E., Durukan T.,

Üstay K., Ayhan A., Gürkan T., Önderoğlu LS.(Editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996; ss: 239-51.

11. Duffy TP. Microcytic and hypochromic Anemias. In: Bennett JC., Plum F.(eds). Cecil Textbook of Medicine(20thEdt.). W.B.Saunders Company, Philadelphia 1996; pp: 839-843
12. Zavaleta N., Caulfield LE., Garcia T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. Am J Clin Nutr 2000; 71: 956-61.
13. Letsky EA. Anemia. In: James DK., Steer PJ., Weiner CP., Gonik B. High Risk Pregnancy Management Options (2thEdt.). W.B.Saunders Company, Philadelphia 1999; pp: 729-47.
14. Mara M., Zivny J., Eretova V., et al. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 142-8.
15. Milman N., Byg KE. and Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 89-98.
16. Scholl TO. and Reilly T. Anemia, Iron and Pregnancy Outcome. J Nutr 2000; 130(suppl): 443-7.
17. Seshadri S. Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron,zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia. Br J Nutr 2001; 85(Suppl 2): 87-92.
18. Godfrey KM., Redman CWG., Barker DJP., Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 886-91.

19. Thomsen JK., Prien-Larsen JC., Devantier A. and Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 93-8.
20. Gulbis B., Jauniaux E., Decuyper J., et al. Distribution of iron and iron-binding proteins in first-trimester human pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84(2): 289-93.
21. Hindsmarsh PC., Geary MPP., Rodeck CH., et al. Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure. *Lancet* 2000; 356: 719-23.
22. Kinare AS., Natekar AS., Chinchwadkar MJ., et al. Low midpregnancy placental volume in rural Indian women: A cause for low birth weight? *Am j Obstet Gynecol* 2000; 182: 443-8.
23. Wheeler T., Sollero C., Alderman S., et al. Relation between maternal haemoglobin and placental hormone concentrations in early pregnancy. *Lancet* 1994; 343: 511-13.
24. Aqarwal KN., Aqarwal DK. and Mishra KP. Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin & birth weight. *Indian J Med Res* 1991; 94: 277-80.
25. Bolton FG., Street MJ., Pace AJ. Changes in erythrocyte volume and shape in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 1018-1020.
26. Hillman RS. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Fauci AS., Braunwald E., Isselbacher K. Et al.(eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (14thEdt.). McGraw Hill Companies, USA 1998; Volume 1: pp: 638-45.
27. Hibbard BM., Iron and folate supplements during pregnancy: supplementation is valuble only in selected patients. *BMJ* 1988; 297: 1324-27.

28. Babior BM., Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Fauci AS., Braunwald E., Isselbacher K. et al.(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine (14thEdt.). McGraw Hill Companies, USA 1998; Volume 1: pp:653-58.
29. Milunsky A., Jick H., Jick SS. et al. Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. JAMA 1989; 262(20): 2847-52.
30. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 78: 151-161.
31. Gillian T. Prepregnancy education. In: James DK., Steer PJ., Weiner CP., Gonik B(eds). High Risk Pregnancy Managment Options (2thEdt.). W.B.Saunders Company, Philadelphia 1999; pp: 1-9.
32. Czeizel AE., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327:1832-35.
33. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. BMJ 1993; 306: 1645-48.
34. Czeizel AE., Dudas I., Fritz G., et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 1992; 251: 181-5.
35. 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 1999; 78(9): 749-57.
36. Abel R.,Rajaratnam J., Kalaimani A., Kirubakaran S. Can iron status be improved in each of the three trimester? A community-based study. Eur J Clin Nutr 2000; 54(6): 490-3.

37. Mumtaz Z., Shahab S., Butt N., et al. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. *J Nutr* 2000; 130(11): 2697-702.
38. Bothwell TH. Iron requirement in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1suppl): 257-264.
39. Barton DPJ., Joy MT., Lappin TRJ., et al. Maternal erythropoietin in singleton pregnancies: A randomized trial on the effect of oral hematinic supplementation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 896-901.
40. Eskeland B., Malterud K., Ulvik RJ., Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 822-28.
41. Murphy JF., O'riordan J., Newcombe RG., et al. Relation of Haemoglobin Levels In First and second Trimesters to Outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; May 3: 992-94.
42. Haram K., Nilsen ST., Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy-evidence and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(8). 683-8.
43. Yücesoy G., Çorakçı A., Gümüştaş G., et al. Gebelik gidişinde serum ferritin değerlerinin önemi. *T Klin Jineköl Obst* 1999; 9: 175-78.
44. Steer P., Alam MA., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310: 489-91.
45. Burns J., Paterson CR. Effect of iron-folate supplementation on serum copper concentration in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 616-18.
46. Espinoza J., Sebire NJ., McAuliffe F., et al. Placental villus morphology in

- relation to maternal hypoxia at high altitude. *Placenta* 2001; 22(6): 606-8.
47. Moore LG., Zamudio S., Zhuang J., et al. Oxygen transport in Tibetan women during pregnancy at 3,658m. *Am J Phys Anthropol* 2001; 114(1): 42-53.
48. McAuliffe F., Kametas N., Krampfl E., et al. Blood gases in pregnancy at sea level and high altitude. *BJOG* 2001; 108(9): 980-5.
49. Yepez R., Calle A., Galan P., et al. Iron status in Ecuadorian pregnant women living at 2800 m altitude: relationship with infant iron status. *Internat J Vit Nutr Res* 1987;57: 327-32.
50. Hinderaker SG., Olsen BE., Bergsjø P., et al. Anemia in pregnancy in highlands of Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(1): 18-26.
51. Bonfichi M., Balduini A., Arcaini L., et al. Haematological modification after acute exposure to high altitude: Possible implications for detection of rekombinant erythropoietin misuse. *Br J Haematol* 2000; 109: 895-6.
52. Kaya H., Kiki İ., Akarsu E., et al. Hematological Values of Healthy Adult Population Living at Moderate Altitude(1869 m, Erzurum,Turkey). *Turk J Haematol* 2000; 17(3):123-8.
53. Whiting SJ. The inhibitory effect of dietary calcium on iron bioavailability: a cause for concern? *Nutr Rev* 1995; 53(3): 77-80.
54. Dawson EB., Evans DR., McGanity WJ., et al. Bioavailability of iron in two prenatal multivitamin/multimineral supplements. *J Reprod Med* 2000; 45(5): 403-9.