

GEBELİKTE DEMİR METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

Serbülent ORHANER¹, Füsun VAROL¹, Aydın KAYA², Ercan SEVİNÇ²
Fügen ERDEM²

ÖZET

Altmış sekiz olgu üzerinde yapılan prospектив randomize çalışmada, mevcut demir depolarının, gebelikte ortaya çıkan yeni gereksinimlere göre değişimi incelendi ve demir replasmanının başlaması gereken en uygun zaman saptanmaya çalışıldı. Gebeliğin ilk 12 haftası içinde yapılan laboratuvar analizlerinde yaşa, sosyoekonomik düzeye, daha önceden geçirilmiş gebelik ve doğum sayısına bağlı olmaksızın olguların % 26'sının (18/68) demir eksikliği anemisi, % 34'ünün (23/68) latent demir eksikliği, % 43'ünün (29/68) ise boşalmış demir depoları olduğu saptandı. Gebeliğin 16inci haftasında olguların % 47'sinde (32/68) demir eksikliği anemisi, % 51 inde (35/68) latent demir eksikliği, % 81 inde (55/68) boşalmış demir depoları olduğu görüldü. Yirminci haftada demir eksikliği anemisi % 59 (40/68), latent demir eksikliği % 88 (60/68) ve boşalmış demir depolarının % 100 oranında olduğu saptandı. Bu sonuçlar serum ferritin düzeyinin gebelik süresince demir gereksinmesini saptamak için önemli bir kriter olduğunu göstermektedir. Bizim populasyonumuzda demir replasmanının literatürde önerilen süreden önce başlanmasıının gerekli olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, anemi, gebelik, ferritin, transferrin saturasyonu, hemoglobin

SUMMARY

ALTERATIONS OF IRON METABOLISM IN PREGNANCY

Alterations in iron stores for the new demands in pregnancy were examined prospectively in 68 pregnant cases to find out the most suitable time that iron supplementation should start. Analysis of laboratory data in the first 12 weeks of gestations showed that iron deficiency anemia was present in 26% of cases, latent iron deficiency in 34% (23/68), and depleted iron stores in 43% (29/68) of cases irrespective of age, socioeconomic status, and the number of previous gestations and delivery. In 16th weeks of gestation iron deficiency anemia developed in 49% of cases (32/68) and iron deficiency in 51% (35/68), and depleted iron stores in 81% (40/68) of cases. In 20th weeks of gestation 59% (40/68) developed iron deficiency anemia, 88% (60/68) latent iron deficiency, and

1. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yardımcı Doçenti

2. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlisi

100% depleted iron stores. These results suggest that serum ferritin is the important parameter with respect to determining the iron requirements throughout pregnancy. In our population iron supplementation should start earlier than that the time of the literature suggested.

Key Words: Iron deficiency, anemia, pregnancy, ferritin, transferrin saturation, hemoglobin.

GİRİŞ

Gebelik sırasında anne organizmasında ortaya çıkan değişikliklerin en önemlilerinden biri hematolojik sistemde olmaktadır. Gebelik sırasında damar içi hacmi yaklaşık % 30-45 artmaktadır (1, 2). Bu genişlemeyi sağlamak için artan eritropoez nedeniyle annenin demir gereksinmesinde önemli bir artış olmaktadır. Ayrıca fetüs ve plasentanın gelişmesi ve büyümesi içinde önemli miktarda demire gereksinme duyulur. Sonuçta gebe olmayan dönemde kıyaslandığında gebelik süresince çok yüksek oranlarda demir gereksinmesi ile karşılaşılmaktadır. Literatürde bu gereksinmenin 5inci gebelik ayına kadar annenin depolarından karşılanabileceği belirtip, demir içeren preparatların bu dönemden sonra başlanması önerilmektedir (3, 4).

Klinik gözlemlerimiz gebelikte demir gereksinmesinin önemli bir hasta grubunda bu belirtilen dönemlerden önce başlayabileceğini göstermiştir. Gebelik sürecinde bu değişikliklerin ve buna bağlı demir gereksinmesinin ortaya çıkış zamanını ve bunu etkileyen faktörleri saptayabilmek amacıyla bu çalışmayı yapmayı planladık.

MATERIAL VE METOD

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne 1991 Ocak ayı ile 1992 yılı Temmuz ayı içerisinde başvuran 68 gebede prospektif olarak planlanıp uygulandı. Araştırma kapsamındaki olgularda gebeliğin ilk 12 haftası içinde hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama hemoglobin eritrosit konsantrasyonu, serum demiri, transferrin saturasyon yüzdesi ve serum ferritini saptandı. İzlemimize aldığımız bu olgularda daha sonra gebeliğin 16 ve 20inci haftalarında aynı parametreler değerlendirilerek bunların gebelik sürecindeki değişimi incelendi.

Araştırma süresince olgular normal diyetleri ile beslendiler. Bu diyetde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Yine araştırma süresince olgulara demir içeren bir preparat verilmemi. Yirminci gebelik haftasında demir replasmanı standart olarak yapıldığından, bu süreden sonra olgulara demir başlanarak çalışma sonlandırıldı.

Hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu "Cell analyzer CA600" tipi otoanalizör ile saptandı. Serum demiri "Sclavo Inc, Iron testi" kiti ile spektrofotometrik olarak Ferrozine yöntemi ile saptandı. Serum transferrin'i "Sclavo Inc, Iron TIBC" kiti ile spektrofotometrik olarak Ramsey Tekniğine göre modifiye edilmiş Sclavo yöntemiyle saptandı. Daha sonra "serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi" hesaplanarak transferrin saturasyon yüzdesi bulundu. Serum ferritin düzeyleri "CDPC Gambyt CR" tipi gama counteri le "DPC Coat-A-Count Ferritin Irma" kiti kullanılarak radioimmunoassay yöntemiyle saptandı.

Bulgular NCSS (Number Cruncher Statistical System 4.21, Utah) istatistik yazılım programı ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (maksimum, median, minimum) olarak verildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamındaki olguların yaş ortalaması 26.51 ± 4.12 (37, 27, 18) idi. Ortalama boyları 159.52 ± 10.05 (170, 160, 148) cm, gebelik öncesi vücut ağırlıkları ise 59.72 ± 10.05 (95.5, 58, 41) kg idi. Hesaplanan vücut-kütle indeksleri ise 24.63 ± 3.02 idi. Buna göre olgular arasında gebelik öncesi vücut ağırlığı anormal bir dağılım göstermiyordu. Vücut-kütle indeksi ile hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri, serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritini arasında bir korelasyon bulunamadı.

Olguların % 7.35'inin (5/68) ekonomik düzeyi düşük (kişi başına düşen yıllık gelir 1000 \$ in altında), % 86.77'sinin (59/68) ekonomik düzeyi orta (kişi başına düşen yıllık gelir 1000-3000 \$ arası), % 5.88'inin (4/68) ekonomik düzeyi ise iyi (kişi başına düşen yıllık gelir 3000 \$ in üzerinde) idi.

Olguların ortalama gebelik sayısı 1.91 ± 1.14 (6, 2, 1) idi. Otuziki olgu (% 47.06) ilk gebeliğini geçirmekte idi. Olguların % 60.29'u nullipar, geri

kalanları multipar idi. Olguların obstetrik öyküleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların Gebelik ve Doğum Sayıları Dağılımı.

	0	1	2	≤3
Gebelik sayısı	0	32(%47.06)	20(%29.41)	16(%23.53)
Doğum sayısı	41(%60.29)	19(%27.94)	6(% 8.82)	2(% 2.94)

Olgulardan gebeliğin 12, 16 ve 20inci haftalarda alınan kan örneklerinde yapılan hematolojik incelemelerin sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Gebelik Sürecinde Çeşitli Eritrosit Parametrelerinin ve Hemoglobin Değerlerinin Değişimi.

	12. hafta	16. hafta	20. hafta
Eritr. sayısı mil/mm ³	4.01±0.40	3.73±0.38	3.70±0.27
Hematokrit (%)	36.65±0.11	34.71±3.32	34.5 ±2.57
Hemoglobin (gm/dl)	11.50±1.14	10.91±1.11	10.67±0.81
Ort. erit. hacmi (fl)	91.01±6.27	91.95±5.32	92.79±4.46
Ort erit. hgb	28.67±2.48	29.08±1.57	28.57±1.43
Ort erit. hgb kon.	31.65±1.80	31.51±1.33	30.86±1.28

Gebelik ilerledikçe eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin değerlerinde bir düşme olduğu halde ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda ciddi bir değişme gözlenmemektedir.

Serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon yüzdesi ve serum ferritin düzeylerinin gebelik sırasında gösterdiği değişimler Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Serum Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Saturasyon Yüzdesi ve Serum Ferritin Değerlerinin Değişimi.

	12. hafta	16. hafta	20. hafta
Serum demiri	103.31±29.60	91.44±31.08	78.75±25.01
TDBK	350.29±45.92	399.64±54.58	420.75±55.54
Transferrin saturasyonu	% 29.49	% 22.88	% 18.72
Serum ferritini	34.30±30.70	15.95±21.35	10.69± 5.75

Tablo III incelendiği zaman serum demiri, transferrin saturasyonu ve serum ferritin'in gebelik haftası ilerledikçe belirgin bir şekilde düşüğünü, total demir bağlama kapasitesinin arttığını görüyoruz. Bu tablonun incelenmesinden ilerleyen gebelik haftalarındaki artan demir kullanımı ve vücutun kullanabileceği demir kapnaklarındaki daralmayı görmekteyiz. Bu değerlerdeki değişim hemoglobin, hematokrit ve çeşitli eritrosit parametrelerinde bu kadar belirgin olarak görülmemektedir.

Demir eksikliği organizmada 3 türlü tabloya yol açar. Bunlar demir eksikliği anemisi ($Hgb \leq 11 \text{ gm/dl}$, transferrin saturasyonu $\leq 15\%$, serum ferritini $\leq 20 \mu\text{g/dl}$) latent demir eksikliği (transferrin saturasyonu $\leq 15\%$, serum ferritini $\leq 20 \mu\text{g/dl}$) ve boşalmış demir depolarıdır (serum ferritini $\leq 20 \mu\text{g/dl}$). Bu açıdan değerlendirildiğinde olguların % 26.47'sinin (18/68) daha gebeliğin başlangıç döneminde demir eksikliği anemisi, % 33.82'sinin (23/68) latent demir eksikliği, % 42.65 (29/68)'ının boşalmış demir depoları olduğu görülmüştür. Gebeliğin 20. haftasına gelindiğinde ise olguların % 58.82 (40/68)'inde demir eksikliği anemisi, % 88.24 (60/68)'ünde latent demir eksikliği ve % 100 (68/68)'unde boşalmış demir depoları olduğu görüldü. Bu değerler Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV: Demir Eksikliği Anemisi, Latent Demir Eksikliği ve Boşalmış Demir Depolarının Gebelik Sürecinde Olgularda Görülme Oranı.

	12. hafta	16. hafta	20. hafta
Fe eksik. anemisi	%26.47 (18/68)	%47.05 (32/68)	%58.82 (40/68)
Latent Fe eksikliği	%33.82 (23/68)	%51.47 (35/68)	%88.24 (60/68)
Boşalmış Fe depoları	%42.65 (29/68)	%80.88 (55/68)	%100 (68/68)

Olguların yaşı, sosyoekonomik durumu, gebelik sayısı ve vücut kütle indeksi ile hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamadı. Yalnız olguların doğum sayısı ile 20. haftadaki ferritin düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon vardı ($r=0.99$, $p<0.01$).

TARTIŞMA

Gebelik sırasında anne organizmasında büyük değişiklikler olur. Özellikle hematopoetik sisteme ortaya çıkan artmış demir gereksinmesi çok dikkat çekicidir. Demir gereksinmesindeki bu artış iki nedenden

kaynaklanır. Birincisi annenin gebelik sırasında artan kan hacmini karşılayabilmek için hematopoeze artar. İkincisi ise gelişme döneminde fetüs ve plasenta yüksek miktarda demir gereksinmesi gösterir. Sonuçta tüm gebelik boyunca annenin gereksinmesi olan demir miktarı 1000 mg'a kadar çıkar.

Literatürde bu gereksinmenin büyük bir kısmının gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıktığı, gebeliğin ilk yarısındaki gereksinmeyi annenin demir depolarının karşılayabileceği belirtilmektedir (3, 4).

Bizim klinik gözlemlerimiz bu önermenin doğruluğunu yadsır niteliktedir. Demir eksikliği anemisinin görülmeye sıklığı toplumlar ve coğrafi bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. Bundan demir eksikliğine yol açan çeşitli hastalıkların görülmeye sıklığındaki farklılıklar ve toplumların beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar sorumludur. Bizim çalışma grubumuzda daha gebeliğin başlangıç döneminde olguların % 26.47 (18/68) içinde demir eksikliği anemisi, % 33.82 (23/68) içinde latent demir eksikliği ve % 42.65 (29/68) içinde boşalmış demir depolarının olduğu göz önüne alınırsa şüphelerimizin doğruluğu kanıtlanmış olur. Bu oranlar literatürde belirtilenlerden (4, 5) daha yüksektir. Demir eksikliğinin farklı formlarının gebelik başında görülmeye sıklığıyla olguların sosyoekonomik düzeyinin ve daha önceki doğum sayısı hariç geçmiş obstetrik öykülerinin bir ilgi saptanamamıştır. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte bu tablolara göre görülmeye sıklığı artmakta ve 20'inci gebelik haftası başında demir eksikliği anemisi % 58.82 (40/68), latent demir eksikliği % 88.24 (60/68) ve boşalmış demir depoları % 100 (68/68) oranında görülmektedir. Literatürde önerildiği gibi uygulama yapıldığında, demir replasmanın başladığı dönemde olguların en az yarısından fazlasında demir eksikliği anemisi, 3/4'ünden fazlasında latent demir eksikliği gelişmekte ve tümünün demir depoları boşalmış olmaktadır. Bu nedenle demir replasmanın en azından seçilmiş bir olgu grubunda literatürde belirtilenden daha önce başlanması ülkemiz koşullarında gerekli gözükmektedir.

Oral demir uygulaması sırasında ortaya çıkan çeşitli gastrointestinal sorunlar özellikle gebeliğin başlangıç dönemlerinde demir kullanımına ciddi sınırlamalar getirir. Bu dönemde sıkça görülen ve bazan ciddi boyutlara çıkabilen bulantı ve kusmalar oral demir tedavisini olanaksız kılabılır. Bu nedenle demir tedavisi gereksinmesi olan belirli bir olgu grubunda bu dönemin bitiminde başlanmalıdır.

Erken dönem demir replasmanı gereksinmesi olan grubun seçiminde kullanılacak ölçütlerin belirlenmesinde önemli bir diğer noktadır. Ge-

belik başında % 26.47 (18/68) oranında gözlenen demir eksikliği anemisi, 20inci haftada % 28.82 (40/68) ye çıkmaktadır. Demir replasmanın erken uygulanması gereken olgu grubu öncelikle bu gruptur. Bu grubun saptanmasında hemoglobin ve hematokrit ölçümünün ve çeşitli eritrosit indekslerinin yol gösterici olmadığı gerek bizim çalışmamızda, gerekse de literatürdeki diğer çalışmalararda (5, 6, 7, 8) gösterilmiştir. Bu nedenle demir yönünden desteklenmesi gereken olgu grubunun saptanmasında gebelik başında yapılacak serum ferritin ölçümünün büyük önemi vardır.

Demir depoları tamamen boşalmadan önce replasmana başlamanın bir başka önemli nedeni daha vardır. Depolar azaldıktan sonra vücut artmış demir gereksinmesi ile karşılaşlığında, artık depolarda kalan demiri kullanamaz (9, 10). Bu nedenle demir replasmanı depolar boşalmadan önce başlanmalıdır.

Demir eksikliği gebelik sırasında anneye ve bebeğe ait riskleri artıran, anne ve bebeğin gebelikten sonraki performanslarını, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyen bir patolojidir (11, 12, 13). Bu nedenle gebelik izlemeleri sırasında üzerinde önemle durulması gereken bir sorundur. Rutin kan sayım yöntemleri ile riskli grupları saptamak mümkün değildir. Bu nedenle demir metabolizması ile ilgili diğer incelemelerin, özellikle serum ferritin düzeyinin, gebelik başında saptanmasında yarar vardır düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Pritchard J.A.: *Changes in the blood volume during pregnancy and delivery*. Anesthesiology 26: 393-398, 1965.
2. Ueland K.: *Maternal cardiovascular dynamics: VII. Intrapartum blood volume changes*. Am J Obstet Gynecol 126: 671-678, 1976.
3. Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F.: *Prenatal care*. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. eds. Williams Obstetrics. 18th edit. Connecticut, Appleton and pp 257-275, 1989.
4. Taylor D.J., Mallen C., McDougall N., Lind T.: *Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy*. Br J Obstet Gynecol 89: 1011-1014, 1982.
5. Thompson W.G.: *Comparision of test for diagnosis of iron depletion in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 159: 1132-1134, 1988.
6. Carriaga M.T., Skikme B.S., Finley B., Cutler B., Cook J.D.: *Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy*. Am J Clin Nutr 54: 1077-1081, 1991.

7. Milman N., Agger A.O., Nielsen O.J.: *Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women.* Dan Med Bull 38: 471-476, 1991.
8. Volpi E., De Grandis T., Alba E., Mangione M., DallAmico D., Bolatti C.: *Variations in ferritin levels in blood during physiological pregnancy.* Minerva Ginecol 43: 387-391, 1991.
9. Kaufer M., Casaneuva E.: *Relation of pregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy.* Eur J Clin Nutr 44: 709-715, 1990.
10. Peiker G., Muller B., Dawcyski H., Huller M.: *Resorption of iron in steady-state conditions following administration of Vitaferro to females with anemia in pregnancy and evaluation of hematologic, an biochemical iron parameters.* Zentralbl Gynakol 112: 883-888, 1990.
11. Dallman P.R.: *Iron deficiency: does it matter?* J Intern Med 226: 367-372, 1989.
12. Colomer J., Colomer C., Gutierrez D et al.: *Anemia during pregnancy as a risk factor infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study.* Pediatr Perinat Epidemiol 4: 196-204, 1990.