

İkiz Gebeliklerde İlk Trimester Maternal Aneminin Erken Doğum Riskine ve Bebek Ağırlığına Etkisi

THE IMPACT OF FIRST TRIMESTER MATERNAL ANEMIA ON PRETERM DELIVERY RISK AND INFANT BIRTH WEIGHT

Dr. Ulun ULUĞ,^{a,b} Dr. Burçak ERZİK,^{a,b} Dr. Esra AKSOY JOZWIAK,^{a,b} Dr. Mustafa BAHÇECİ^{a,b}

^aBahçeci Kadın Sağlığı Merkezi, ^bÖzel İstanbul Alman Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: İkiz gebelikler üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) yöntemi uygulanmış gebeliklerde daha fazla görülmeye başlanmıştır. İkiz gebeliklerde erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek en fazla gözlenen komplikasyonlar olmaktadır. Bu çalışmada gebeliğin başlangıç döneminde saptanmış maternal aneminin ikiz gebeler üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada aynı merkezde ikiz gebelik takibi yapılmış ve ilk trimesterde maternal anemi saptanmış 20 gebelik haftası üzeri olan 112 olgu ile anemi saptanmamış 493 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Anemi saptanan olgular anlamlı olarak daha fazla preterm doğum (33. gebelik haftası veya öncesi doğum) (%56.2 ve %22.7) gerçekleştirmişler. Anemi (+) grupta ortalama bebek doğum ağırlığı 2286.6 ± 1508.9 gr iken anemi (-) grupta 2254.0 ± 913.9 gr olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak ikiz eşleri arasında doğum ağırlıkları bakımından anemi (-) grup'ta daha fazla diskordans saptanmıştır. Multivariat lojistik regresyon analizinde de aneminin preterm doğum için anlamlı olarak risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: İlk trimesterde saptanan anemi düzenlenmek istense dahi ikiz gebelerde erken doğum için risk faktörü oluşturmaktadır. Çoğul gebelik riski taşıyan ÜYT yöntemleri uygulanması planlanan hastalarda yeterli prekonsepsiyonel anemi tedavisinin erken doğum ve buna bağlı komplikasyonları azaltacağı anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, gebelik, preterm doğum

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:224-228

Abstract

Objective: The frequency of twin gestations has been increasing particularly among women undergoing assisted reproduction treatment (ART). Preterm delivery and low birth weight are the most common complications associated by multiple pregnancy. Therefore the aim of this study is to evaluate the impact of first trimester diagnosed maternal anemia on the outcome of twin gestations.

Material and Methods: Retrospective analysis of 122 twin pregnancies in whom anemia was diagnosed during the first trimester and the 493 twin controls.

Results: Preterm delivery (delivery at or before 33 weeks of gestation) (56.2% vs 22.7%, respectively) was significantly higher in anemia (+) group. However mean fetal birth weight did not differ between groups (2286.6 ± 1508.9 gr vs 2254.0 ± 913.9 gr). Discordance between twin pairs was significantly higher in anemia (+) group compared to controls. In multivariate logistic model, anemia was found to be significantly risk factor for preterm delivery.

Conclusion: First trimester maternal anemia is a risk factor for preterm delivery among twin pregnancies. Based on this fact, we recommend appropriate preconceptional treatment of maternal anemia to women who plan to undergo ART.

Key Words: Anemia, pregnancy, premature birth

Gebelik sırasında fetal ihtiyaçtan dolayı demir gereksinimi artmaktadır. Bununla beraber intravasküler kompartman artışını karşılayabilmek için de demir metabolizması ge-

lik sırasında artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde anemi, yeterli ve düzenli beslenme şartlarından dolayı az izlenirken, gelişmekte olan veya geri kalmış ülkelere göre sıklıkla izlenmektedir.¹

Gebelik sırasında maternal anemiye araştırılan çalışmalar gözden geçirilecek olursa, çalışmalara alınan gebelerin, sosyo-ekonomik seviyesi yüksek veya çok düşük olan ülkelere seçildiği anlaşılmaktadır.² Toplumların kendine özgün şartları olduğu için, anemi rahatsızlığının değerlendirilmesi ve gebelik üzerindeki etkilerinin ülkeden ülkeye fark-

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 28.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ulun ULUĞ
Bahçeci Kadın Sağlığı Merkezi ve
Özel İstanbul Alman Hastanesi, İSTANBUL
ulunulug@superonline.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

lılık gösterdiğini dikkate almak gerekmektedir. Buradan yola çıkarsak, aneminin gebelik üzerindeki etkileri için saptanmış bulguları, kendi toplumumuz için genellemek doğru olmayabilir. Anemi demir eksikliğine bağlı olabileceği gibi, farklı beslenme düzensizlikleri, metabolik veya herediter kaynaklı da olabilmektedir.

Son yıllarda üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin (ÜYT) yaygınlaşmasıyla beraber, çoğul gebelikler daha fazla izlenmekte ve bu bağlamda çoğul gebeliğe bağlı komplikasyonlar ile daha sık karşılaşılmaktadır.^{3,4} Özellikle ikiz gebeliklerde erken doğum riski ve düşük doğum ağırlıklı bebekler; perinatal mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gibi, ekonomik kayıplara da neden olmaktadır.

Antenatal takip döneminde saptanan aneminin erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek arasındaki ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu araştırmaların çoğu tekiz gebelikler üzerinde uygulanmış ve maternal anemi daha çok 2. trimester veya gebeliğin son döneminde tespit edilmiştir.^{5,6} Ayrıca daha önce belirtildiği gibi toplumumuza özgün ikiz gebeler üzerinde fazla veri de bulunmamaktadır.

Bu bağlamda, çalışmamızda kendi serimizde, ÜYT sonrası gerçekleşen ikiz gebelikler üzerinde ilk trimesterde saptanmış maternal aneminin etkisi incelenmiştir. Amaç olarak maternal anemi saptanan ikiz gebe olgularında 1- erken doğum ilişkisi, 2- düşük doğum ağırlıklı bebek oranı, 3- ikiz eşleri arasında doğum ağırlığı diskordansı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bahçeci Kadın Sağlığı Merkezinde 1999 ile 2002 yılları arasında antenatal takibe alınmış ve

20. haftayı geçmiş ikiz gebelerin verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda ÜYT ile gebelik elde edilmiştir. Monokoryonik ikizler veya çoğul gebelik olarak başlayıp, ikize selektif embriyo redüksiyonu uygulanmış olgular, çalışma dışı bırakılmıştır.

Maternal anemi tanısı olarak gebeliğin 8. ile 11. haftaları arasında kontrol edilmiş hemogram testinde hemoglobin değerinin 11 gr/dl altında olması kabul edilmiştir. ÜYT programımızda tüm kadınlar tedavi öncesi en az 1 ay, günde 60 mg ferröz sülfat ve 400 mcg folat kullanmaktadırlar. Anemi saptanan olgulara rutin gebelik antenatal demir replasmanı dışında, ilave oral demir tedavisi verilmiştir.

Preterm doğum olarak; 33. hafta ve öncesi doğumlar, düşük ağırlıklı bebek olarak; 1500 gr ve altı kabul edilmiştir. İkiz gebeliklerde doğum ağırlığı diskordansı, ikiz eşleri arasındaki doğurma ağırlığı farkının, eşlerin toplam ağırlıklarına olan oranı olarak hesaplanmıştır $[(A1-A2)/(A1 + A2)]$.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapılmış ve retrospektif özelliği olduğu için hastanenin etik kurulundan onay alınmasına gerek duyulmamıştır. İstatistiksel işlemlerde χ^2 testi, Student t testi ve multivaryat lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlam, p değerinin 0.05 ve altında olduğu zaman kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 605 ikiz gebe alınmıştır. Bunlardan 112 (%18.5) ikiz gebede, tanımlamaya göre anemi saptanmıştır. Anemi (+) olgular ile anemi (-) olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her 2 grup anne yaşı, sigara

Tablo 1. Anemi durumuna göre ikiz gebeliklerin özellikleri.

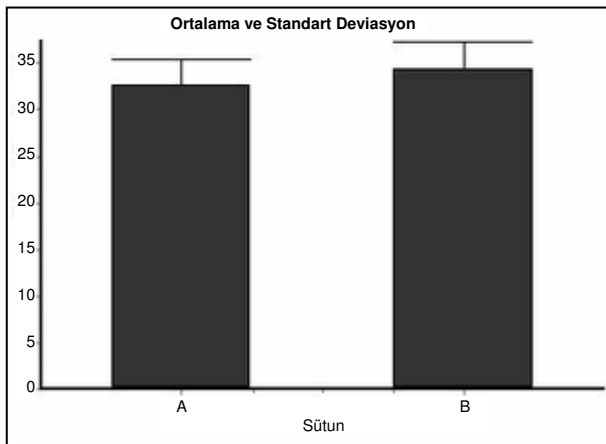
	Anemi (+)	Anemi (-)	p
(n)	112	493	
Anne yaşı (yıl)	29.6 ± 4.0	30.1 ± 2.7	0.1
Yüksek öğrenim (%)	11 (10.2)	89 (18.1)	0.04 (OR= 0.4, %95 CI: 0.2-2.9)
Sigara içimi (%)	9 (8.0)	48 (9.6)	0.7
VKİ (kg/m ²)	25.6 ± 6.4	27.5 ± 3.9	0.0001
Kronik hastalık (%)	5 (4.4)	11 (2.2)	0.3
Sekonder infertilite (%)	13 (11.6)	46 (9.3)	0.5

içme durumu, kronik hastalık ve sekonder infertilite olma sıklığı açısından fark göstermemektedir. Anemi (+) grup'ta yüksek öğrenim görmüş kadın sayısı ve vücut kitle indeksi (VKİ) diğer gruba göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır.

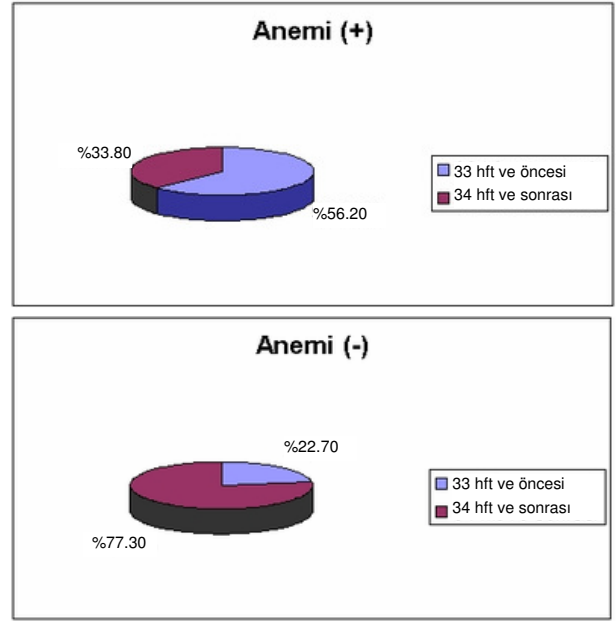
Anemi (+) grupta 4 (%1.7) ikiz bebek eşi intrauterin exitus (IU Ex) olurken, anemi (-) grupta 9 (%0.9) bebek IU Ex olmuştur ($p > 0.05$). Hiçbir gebede ikiz intrauterin exitus izlenmemiştir.

Anemi (+) grupta median doğum haftası 33.5 (ortalama 32.6 ± 3.1 [20-39]), anemi (-) grupta median 35.5 (ortalama 34.3 ± 2.4 [22-40]) olarak bulunmuştur. Her 2 grubun ortalama doğum haftaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Şekil 1). Anemi (+) grupta 63 (%56.2) gebe 33. hafta ve öncesinde doğum yaparken, anemi (-) grupta 112 (%22.7) gebe preterm doğum yapmıştır. Her 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.0001$, OR= 4.3, %95 CI= 2.8-6.7) (Şekil 2).

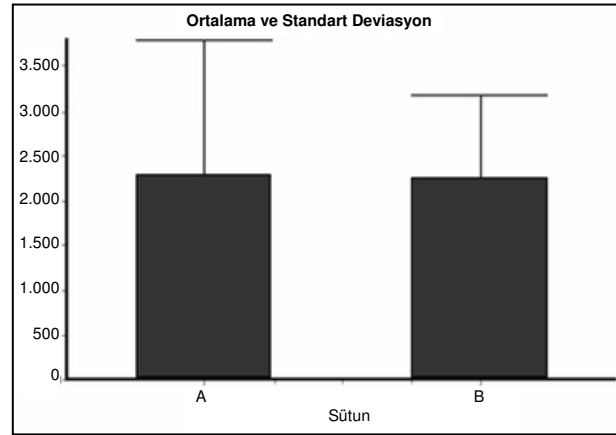
Anemi (+) grupta median doğum ağırlığı 2315 gr (ortalama 2286.6 ± 1508.9 [870-3850]), anemi (-) grupta median 2300 gr (2254.0 ± 913.9 [500-4000]) olarak bulunmuştur. Her 2 grubun ortalama doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.55$) (Şekil 3). Anemi (+) grupta 1500 gr altında doğan bebek sayısı 24 (%10.7) iken, anemi (-) grupta 76 (%7.7) bebek 1500 gr ve altında



Şekil 1. Anemi durumuna göre ikiz gebeliklerin ortalama doğum haftalarının karşılaştırılması. A (anemi +), B (anemi -).



Şekil 2. Anemi durumuna göre ikiz gebelerde 33. hafta ve öncesinde doğum yapan hastaların dağılımı.



Şekil 3. Anemi durumuna göre ikiz gebeliklerin ortalama doğum ağırlıklarının karşılaştırılması. A (anemi +), B (anemi -).

doğmuştur. Yüz on iki (%22.7) gebe preterm doğum yapmıştır ($p = 0.18$).

Anemi (+) grupta ikiz bebeklerin doğum ağırlıkları arasındaki diskordans ortalaması %0.9 (± 0.13) iken, anemi (-) grupta %6 (± 0.06) olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.0002$).

Anemi, yüksek öğrenim ve VKİ parametreleri; 33. haftadan erken doğum ile, regresyon analizinde incelendiklerinde, sadece aneminin erken doğum için anlamlı faktör olduğu saptanmıştır ($p = 0.0001$, OR: 0.15, %95 CI: 0.09-0.25).

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları ilk trimesterde saptanan aneminin ikiz gebeler üzerinde olumsuz etkileri olduğu yönündedir. Çoğul gebeliklerde en fazla görülen komplikasyon olan preterm doğum anemisi olan ikiz gebelerde, olmayanlara göre daha fazla gerçekleşmiştir. Genel olarak bakıldığında sonuçlarımız beklenildiği gibi olmakla beraber, yeni saptamalar da ortaya çıkmıştır.

Erken dönemde anemi etiyolojisi eğer yetersiz demir alımına bağlı ise, gebelik takipleri sırasında saptanarak rahatlıkla düzeltilebilmektedir. Buna rağmen unutmamak gerekir ki, plasental büyüme hızının maksimum olduğu ve sekonder trofoblastik invazyonun geliştiği bu dönemdeki anemi, plasental hacimde ve vaskülarizasyonunda azalmaya neden olabilir.⁷ Buradan yola çıkarak her 2 grupta ortalama bebek doğum ağırlığı farklı bulunmamasına rağmen, bebekler arası doğum ağırlıkları, diskordansın anemi (+) olan grupta daha fazla izlenmesi, muhtemelen plasental gelişimlerde aneminin etkili olduğunun göstergesidir. Ağırlık diskordansının anemi (+) olan grupta daha fazla olmasının toplam fetal doğum ağırlıklarının kompanzasyonu açısından da etkili olduğu düşüncesindeyiz. İkiz eşlerinde ağırlık diskordansının olması veya eşlerden birinde büyüme geriliğinin daha sık görülmesi açısından, gebelik anemisinin direk etkisini araştıran herhangi bir çalışmayı literatürde bulamadık. Göreceli olarak geniş bir seriyle yaptığımız bu araştırmanın, bu bağlamda yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Plasental gelişime bağlı olduğu iddia edilen gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) veya preeklampsinin, yapılan bazı çalışmalarda erken dönemde anemisi olan gebelerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.⁸ Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda PIH özellikle sorgulanmadığı için, gerçek bir karşılaştırma yapmamız mümkün olamamıştır.

Perinatal mortalite ve morbiditenin en yüksek olduğu preterm doğumlar, özellikle 34. haftadan önce olanlardır.⁹ Bu bağlamda yenidoğan yoğun bakım ünitelerine (NICU) girme olasılığının fazla risk taşıdığı bu dönemdeki doğumlar, anemi (+) olan grupta anlamlı olarak fazla izlenmiştir. Başka bir açıdan bakacak olursak; ekonomik yönden ol-

dukça maliyetli olan NICU ihtiyaçlı prematür bebek sayısının özellikle basit ve düşük maliyetli anemi tedavisiyle azaltılabilme olasılığı vardır.

Çalışmamızdan çıkacak diğer bir mesaj ise prekonsepsiyonel danışmanın en fazla verildiği grup olan ÜYT hastalarında bile anemi, gebelik gerçekleşikten sonra neredeyse %20 oranında saptanmıştır. Bu verileri genel sağlık politikası açısından değerlendirecek olursak, veriler normal popülasyonda anne adaylarında aneminin çok daha fazla olduğunu ve halk sağlığı açısından önleyici yöntemlerin alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken, bazı zayıf noktaları da hesaba katmamız gerekmektedir. Anemi tanısı sadece kandaki hemoglobin seviyesine göre konulmuştur. Aneminin nereden kaynaklandığı araştırılmamıştır. Her 2 grupta da hastaların hikayelerine göre ikişer adet Akdeniz anemisi taşıyıcısı olan olgu saptanmıştır. Bunun dışında olgularda demir eksikliği anemisi net olarak teşhis edilmemiş veya etiyolojisi araştırılmamıştır. Sonuçta anemi açısından heterojen popülasyonların çalışmada olduğunu kabul etmemiz gerekmektedir.

Başka bir konu, ise, gebelerin kaçında aneminin gebeliğin ilerleyen dönemlerinde düzeldiği bilinmemektedir. Bu bağlamda 3. trimester kan değerleri özellikle önem kazanabileceğinden sonuçlarımıza ihtiyatlı yaklaşılmasını önermekteyiz. Ancak yapılan bazı çalışmalarda gebeliğin geç döneminde gelişen veya saptanan aneminin, erken doğuma veya doğum ağırlığına ilk trimester anemisi kadar etki etmediğini de ispatlamışlardır.¹⁰ Özellikle erken gebelik döneminde başlanan profilaktik anemi tedavisi obstetrik sonuçlar bakımından iyi sonuçlar vermiştir.¹¹

Akut faz reaktanlarından biri olan maternal serum ferritin seviyelerindeki yükselme tekiz gebelikler açısından preterm doğum için risk faktörü oluşturmaktadır.^{12,13} İkiz gebelerde anemi ile serum ferritin seviyelerini değerlendiren bir çalışmayı henüz göremedik. Levy ve ark. maternal aneminin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı için tek başına bağımsız etken faktör olduğunu öne sür-

müşler ve erken gebelik dönemindeki aneminin preterm doğum riskini 2 kat arttırdığını göstermişlerdir.¹⁴ Sonuçlarımızla aynı doğrultuda Lone ve ark. ilk trimesterde Hb değeri 11 gr/dl olan tekiz gebelerde (313 olgu) preterm doğum ve düşük doğum ağırlığını kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla izlemişlerdir.¹⁵ Shumpert ve ark. ise adölesan ikiz gebelerde aneminin intrauterin exitus riskini anlamlı olmasa da arttırdığını öne sürmüşlerdir.¹⁶ Kendi serimizde ise aneminin intrauterin exitus riskini arttırmadığını gözledik. Ancak nadir görülen bir komplikasyon olduğu için olgu sayımız istatistiksel güç açısından yeterli olmayabilir. Tüm bu görüşlere karşıt olarak Klebanoff ve ark. aneminin preterm doğum açısından risk faktörü olmadığını iddia etmişlerdir.¹⁷

Literatürü incelediğimizde özellikle ikiz gebelerde gebeliğin başlangıcındaki aneminin erken doğum açısından araştırıldığını saptamadık. Bu bağlamda geniş bir seri olmamakla beraber tek bir merkezden çıkan ve özellikle ÜYT görmüş olguların kullanıldığı bir araştırma olarak ülkemizde yayımlanan ilk bilgi olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızdan çıkacak en önemli mesaj ise ÜYT uygulanacak olgularda çoğul gebelik riski fazla olduğundan dolayı, ÜYT öncesi yeterli demir eksikliği anemisi tedavisinin yapılması, perinatal komplikasyonların azaltılmasına anlamlı olarak yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yayla M. Maternal mortality in developing countries. *J Perinat Med* 2003;31:386-91.
2. Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality. *American Society for Nutritional Sciences* 2001;590S-600S.
3. Nakhuda GS, Sauer MV. Addressing the growing problem of multiple gestations created by assisted reproductive therapies. *Semin Perinatol* 2005;29:355-62.
4. Aboulghar MA. Perinatal complications of assisted reproduction. *Croat Med J* 2005;46:751-8.
5. Allen LH. Anemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1280S-4S.
6. Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: Unresolved issues *Nutr Rev* 1997;55:91-101.
7. Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. Pre-eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta* 2003;24:540-8.
8. Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:557-63.
9. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003;102:488-92.
10. Hamalainen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clin Nutr* 2003;22:271-5.
11. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:512-9.
12. Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:163-6.
13. Goel A, Jain V, Gupta I, Varma N. Serial serum ferritin estimation in pregnant women at risk of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:129-32.
14. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 122:182-6.
15. Lone FW, Qureshi RN, Emanuel F. Maternal anaemia and its impact on perinatal outcome. *Trop Med Int Health* 2004;9:486-90.
16. Shumpert MN, Salihu HM, Kirby RS. Impact of maternal anaemia on birth outcomes of teen twin pregnancies: A comparative analysis with mature young mothers. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:16-21.
17. Klebanoff MA, Shiono PH, Berendes HW, Rhoads GG. Facts and artifacts about anemia and preterm delivery. *JAMA* 1989;262:511-5.