

Orak Hücre Anemisi Olan Gebelerde Perinatal ve Maternal Sonuçlar**Perinatal and Maternal Consequences of Pregnancies Complicated with Sickle Cell Anemia****Raziye Keskin Kurt¹, Arif Güngören¹, Ali Ulvi Hakverdi¹, Kenan Serdar Dolapçioğlu¹,
Dilek Benk Silfeler¹, Oya Soylu Karapinar¹, Atilla Karateke¹**¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay**ÖZET**

Amaç: Maternal orak hücreli anemi hastalığı (SCA) olan gebeliklerin çoğu canlı doğum ile sonuçlanmasına karşın, bu gebeliklerde fetal ve maternal komplikasyonlar için artmış risk söz konusudur. Çalışmanın amacı Hatay ilinde orak hücreli anemisi ve SCA taşıyıcı olan gebelerde maternal ve fetal komplikasyonları araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kadın doğum polikliniğine başvuran 150 gebe dahil edildi (50 SCA gebe, 50 SCA taşıyıcısı olan gebe ve 50 kronik hastalığı olmayan gebe). Hastaların hemogram değerleri, gebeliğinde yapılan transfüzyon sayısı, maternal ve fetal komplikasyonlar, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru kaydedildi.

Bulgular: Gebelikte transfüzyon yapılan gebe sayısı SCA ve SCA taşıyıcı grupta daha fazlaydı ($p < 0.01$). SCA grubunda 2 maternal mortalite olgusu görüldü. Diğer gruplarda ise maternal mortalite izlenmedi ($p < 0.01$). SCA grubunda 4 hastada pyelonefrit izlenirken, diğer gebelerde pyelonefrit izlenmedi ($p < 0.01$). Gruplar arasında benzer fetal komplikasyonlar izlendi ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda orak hücre gebeliklerinin, SCA taşıyıcısı ve kronik hastalığı olmayan gebeliklerle kıyaslandığında fetal sonuçların benzer olduğu fakat pyelonefrit ve maternal ölüm de dahil artmış maternal komplikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Maternal ölüm oranı 4% olup, pulmoner emboliye bağlanmıştır. SCA gebelikleri yüksek riskli gebeliklerdir ve multidisipliner, deneyimli merkezlerde takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, maternal komplikasyon, fetal komplikasyon

ABSTRACT

Background: Although most of the pregnancies with maternal sickle cell anemia (SCA) give live births, these pregnancies have increased risk for maternal and fetal complications. The aim of present study is to investigate maternal and fetal complications in pregnancies with SCA and SCA trait in Hatay city.

Methods: The study population consisted of 150 pregnancies who applied to obstetrics and gynecology outpatient clinics (50 SCA pregnancies, 50 SCA trait pregnancies and 50 pregnancies without chronic disease). Patients' blood count, number of the transfusions during pregnancy, maternal and fetal complications gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight, 1 and 5 minute APGAR scores were recorded.

Results: The number of blood transfusions during pregnancy was higher in SCA and SCA trait groups ($p < 0.01$). While there were 2 mortality cases in the SCA group, maternal mortality was not observed in the other groups ($p < 0.01$). Pyelonephritis was observed in two pregnancies within the SCA group, it was not observed in the other groups ($p < 0.01$). Fetal complications were comparable between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study results revealed that when compared to SCA trait and pregnancies without chronic disease, SCA pregnancies had comparable fetal outcomes, but increased maternal complications including pyelonephritis and mortality. The maternal mortality rate, attributed to pulmonary embolism, was 4%. SCA pregnancies are high-risk pregnancies and should be followed in experienced multidisciplinary centers.

Key words: Sickle cell anemia, maternal complication, fetal complication

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Raziye Keskin KURT

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 31100, Hatay

Tel: +90 326 245 51 14 • Fax: +90 326 245 53 57

e-mail: drraziyeeskinkurt@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 02.05.2014

Kabul tarihi / Accepted : 02.06.2014

Giriş

Orak hücreli anemi (SCA) hastalığı normal hemoglobin yapısına sahip hemoglobin S'in homozigotluğu sonrası gelişen kalıtsal otozomal resesif bir hastalıktır(1).HbS hemoglobinin beta globulin zincirindeki 6. aminoasit olan glutamik asit yerine valin gelmesi sonucu oluşmaktadır. SCA'da böylece deoksijene durumda çözünemeyen hemoglobin tetrameri(alpha2/beta S2) ortaya çıkmaktadır(2). Maternal orak hücreli anemi hastalığı olan gebeliklerin çoğu canlı doğum ile sonuçlanmasına karşın, bu gebeliklerde fetal ve maternal komplikasyonlar için artmış risk söz konusudur(3, 4). Bu komplikasyonların önemli bir kısmı gebelikte metabolik ihtiyacın artması, hiperkoagulabilite ve vasküler staz sonucu gerçekleşmektedir. Gebelikte karşılaşılabilecek komplikasyonlar nedeniyle gebe kalmak isteyen SCA hastaları prekonsepsiyonel değerlendirilmeli,genetik danışma da dahil bilgilendirme yapılmalıdır(5).

SCA hastalığı olan gebelerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Bazı çalışmalarda fetal sonuçların iyi olduğu, maternal komplikasyonların artmış olduğu belirtilmiştir; bazı çalışmalarda da fetal ve maternal komplikasyonun ikisinde de artıştan bahsedilmiştir(6). SCA'lı gebeler artmış maternal mortalite, sepsis, artmış transfüzyon ihtiyacı, pnömoni, asemptomatik bakteriüri, genitoüriner enfeksiyon ve derin ven trombozu riskine sahiptir(7). SCA'lı hastaların gebelik sonuçlarında artmış intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, eklampsi, preterm eylem, plasenta dekolmanı riski gözlenmektedir(8).

SCA en sık doğu Afrika, Akdeniz ülkelerinde ve Ortadoğu'da gözlenmektedir(9). Türkiye genelinde en sık görülen kalıtsal hemoglobinopati SCA'dır(10). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde SCA en sık Mersin (%13,6), Hatay (%10,6) ve Adana (%10) illerinde görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Hatay ilinde orak hücreli anemisi ve SCA taşıyıcı olan gebelerde maternal ve fetal komplikasyonları araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma için 2010- 2014 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Obstetrik Polikliniği'ne başvuran 50 SCA hastası olan gebenin, 50 SCA taşıyıcısı olan gebenin ve 50 kronik hastalığı olmayan gebenin bilgilerine ulaşıldı. Prenatal SCA tanısı alıp gebelik terminasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların yaşı, gebelik haftası, gebelik sayısı ve ilaç öyküleri kaydedildi. Hastaların antenatal hastaneye yatış sıklığı kaydedildi. Hastanın hemogram değerleri, gebeliğinde yapılan transfüzyon sayısı,maternal (anemi, pyelonefrit, preeklampsi, pulmoneremboli, ölüm) ve fetal (intrauterin gelişme geriliği, preterm eylem, membran rüptürü, ölüm, plasenta

dekolmanı) komplikasyonlar, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru kaydedildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 16.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden, gruplar arasında anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

SCA hasta, SCA taşıyıcı ve sağlıklı gebelerin yaşları (23.2 ± 3.8 ; 24.9 ± 3.6 ve 24.3 ± 4.3 ; sırasıyla), gravida (3.4 ± 0.9 ; 2.8 ± 1.2 ve 3.1 ± 0.8 ; sırasıyla), parite (2.4 ± 1.3 ; 2.2 ± 1.5 ve 2.9 ± 1.4 ; sırasıyla) ve gebelik haftaları (37.7 ± 1.6 ; 38.2 ± 1.8 ve 38.3 ± 1.4 ; sırasıyla) benzerdi (Tablo1). SCA hastalarının 14'ü (%28) sezaryenile doğum yaparken bu oran SCA taşıyıcı ve sağlıklı gebelerde %24 olarak bulundu, sezaryen oranları diğer gruplar ile benzerdi. Geçirilmiş uterin cerrahi (%40), sefolopelvik uyumsuzluk (%25), fetal distres (%20), ilerlemeyen eylem (%10) ve makat prezentasyon (%5) sezaryen endikasyonları olup bu gebelerin %65'i spinal anaestezi geri kalanı ise genel anestezi almıştır. Gruplar arasında doğum ağırlığı (3100 ± 354 g; 3330 ± 380 g ve 3430 ± 324 g) ve 1. ve 5. Dakika APGAR skorları bakımından fark yoktu. Vakaların hastaneye yatış sıklıkları benzerdi (1.4 ± 0.9 ; 1.6 ± 0.8 ve 1.2 ± 0.8 ; sırasıyla). SCA hastalarının %90'ı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanırken, SCA taşıyıcıları ve sağlıklı gebeler kullanmıyordu. SCA ve SCA taşıyıcısı gebelerin hemoglobin düzeyleri sağlıklı gebeler göre daha düşüktü (8.2 ± 1.4 (g/dL); 9.1 ± 1.1 (g/dL); ve 12.2 ± 1.3 (g/dL); sırasıyla). Transfüzyon SCA grubunda 5 gebeye (%10), SCA taşıyıcı grupta 3 gebeye (%6) ve sağlıklı gebe grubunda 1 (%2) gebeye yapılmıştır. SCA grubunda maternal mortalite 2 (%4) idi; diğer gruplarda ise maternal mortalite izlenmedi (Tablo2). Maternal mortalite izlenen 1. hasta 18 yaşında gravida 1, parite 0 ve 32 haftalık oluydu ve akut dispne ile acil servise başvurmuştu. 2. olgu ise 26 yaşında gravida 3, parite 2 ve 34 haftalık ve bu hasta da akut dispne ile acil servise başvurmuştu. SCA grubunda 4 hastada (8%) pyelonefrit izlenirken, diğer gebelerde pyelonefrit izlenmedi. Gruplar arasında benzer fetal komplikasyonlar izlenmiştir (Tablo 3). Intrauterin gelişme geriliği SCA grubunda 2 (%4) gebede, SCA taşıyıcısı 2 (%4) gebede ve sağlıklı 1 (%2) gebede izlenmiştir. Preterm eylem SCA grubu 3 (%6) gebede, SCA taşıyıcısı 2 (%4) gebe ve sağlıklı 2 (%4) gebede izlenmiştir. Membran rüptürü ise SCA grubunda 3 (%6) gebede, SCA taşıyıcısı 2 (%4) gebe ve sağlıklı 2 (%4) gebede izlenmiştir. Fetal ölüm hiçbir grupta izlenmemiş olup plasenta dekolmanı sadece SCA grubunda 2 (%4) gebede izlenmiştir.

Tablo. 1: Çalışma grubunun bazal karakteristikleri

	Sağlıklı Gebeler n=50	Orak Hücre Taşıyıcı Gebeler n=50	Orak Hücreli Gebeler n=50	p değeri
Yaş (yıl)	24.3 \pm 4.3	24.9 \pm 3.6	23.2 \pm 3.8	0.20
Gravida	3.1 \pm 0.8	2.8 \pm 1.2	3.4 \pm 0.9	0.42
Parite	2.9 \pm 1.4	2.2 \pm 1.5	2.4 \pm 1.3	0.51
Gebelik haftası	38.3 \pm 1.4	38.2 \pm 1.8	37.7 \pm 1.6	0.32
Transfüzyon sayısı, n (%)	1 (%2)	3 (%6)	5 (%10)	0.001
1.Dakika APGAR Skoru	7.9 \pm 1.2	8 \pm 0.9	7.5 \pm 1.1	0.54
5.Dakika APGAR Skoru	8.5 \pm 1.3	8.6 \pm 1.1	8.3 \pm 1.4	0.65
Hemoglobin, (g/dL)	12.2 \pm 1.3	9.1 \pm 1.1	8.2 \pm 1.4	<0.001

Tablo. 2: Maternal komplikasyonlar

	Sağlıklı Gebeler n=50	Orak Hücre Taşıyıcı Gebeler n=50	Orak Hücreli Gebeler n=50	p değeri
Pyelonefrit, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%8)	0.001
Preeklampsi, n (%)	1(%2)	1(%2)	2 (%4)	0.44
Pulmoner Emboli, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4)	0.001
Ölüm, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4)	0.001

Tablo.3: Fetal komplikasyonlar

	Sağlıklı Gebeler n=50	Orak Hücre Taşıyıcı Gebeler n=50	Orak Hücreli Gebeler n=50	p değeri
İntrauterin Gelişme Geriliği, n (%)	1 (%2)	2 (%2)	2 (%2)	0.24
Preterm Eylem, n (%)	2 (%4)	2 (%4)	3 (%6)	0.11
Plasenta Dekolmanı, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4)	0.08
Membran Ruptürü, n (%)	2 (%4)	2 (%4)	3 (%6)	0.11
Ölüm, n (%)	0 (%0)	0 (%0)		

Tartışma

Retrospektif çalışmamız sonucunda orak hücre gebeliklerinin, SCA taşıyıcısı ve kronik hastalığı olmayan gebeliklerle kıyaslandığında fetal sonuçların benzer olduğu fakat pyelonefrit ve maternal ölüm de dahil artmış maternal komplikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Maternal ölüm oranı 4% olup, pulmoner emboliye bağlanmıştır. Ölümün düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanmayan hasta grubunda olması dikkati çekmektedir. Bu bilgi de 2014 tarihli Sağlık Bakanlığı Riskli Gebelikler Yönetim Rehberinde orta risk grubuna alınan SCA hastalarında DMAH kullanılması gerektiğini desteklemektedir (11).

SCA hastalığı olan gebelerle yapılan uluslararası çalışmalarda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Düşük gelir düzeyli ülkelerde artmış perinatal ve maternal morbidite ve mortalite rapor edilirken, yüksek gelir düzeyli ülkelerde perinatal sonuçların olumlu olduğu, maternal komplikasyonların ise kayda değer olmadığı vurgulanmıştır(3, 12). Ülkemizde SCA gebelerinin maternal ve perinatal sonuçları hakkında bir veriye rastlayamadık. Yaptığımız çalışmada perinatal sonuçların SCA, SCA taşıyıcısı ve sağlıklı gebelerde benzer olduğunu, buna karşın maternal mortalitenin (4%) ve pyelonefritin (8%) SCA'lı gebelerde daha sık izlendiği saptanmıştır. Boulet ve arkadaşlarının 1526 SCA'lı gebelerde yaptığı çalışmada, SCA'lı gebelerin pulmoner emboli, derin ven trombozu, obstetrik kanama, sepsis, pnömoni, transfüzyon insidansı belirtmişlerdir(13). Viller's ve arkadaşlarının yaptığı 17.952 SCA hasta gebeyi kapsayan çalışmada 10 maternal mortalite, artmış serebral ven trombozu, pnömoni, pyelonefrit, derin ven trombozu, transfüzyon, postpartum enfeksiyon, sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu riski belirtilmiştir(7). Aynı çalışmada hastalığı olan gebelerde sezaryan oranlarının daha yüksek olduğu, gebeliğe bağlı preeklampsi, dekolman, IUGR, antepartum kanama ve preterm eylem riskinin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizde çalışma grubumuzda SCA taşıyıcısı gebelerde maternal komplikasyon oranının sağlıklı gebelerle benzer olduğunu, hasta gebelerde ise artmış maternal komplikasyon riskine sahip olduğunu saptadık.

SCA hastalığı olan gebelerin yönetimi multidisipliner olmalıdır. SCA gebeliklerinde oluşan maternal mortalitenin başlıca sebeplerinin pulmoner emboli, kanama, enfeksiyon olduğu bilinmektedir(14). Bahreyn'de yapılan bir çalışmada hasta gebelerde oluşan 12 maternal ölümün 5 tanesi pulmoner emboliye bağlanmıştır(14). Buna karşın

yapılan çalışmalarda orak hücre taşıyıcısı olan gebelerde artmış emboli insidansı saptanmamıştır(15). Literatürde SCA'lı gebelere preeklampsi insidansını azaltmak için düşük doz aspirin başlanması ve tromboz risk faktörleri olan gebelerde DMAH kullanılması önerilmektedir(16). Risk faktörleri önceki venöz tromboemboli öyküsü(VTE), ailesinde VTE öyküsü, parite, ileri yaş, obezite, immobilité, çoğul gebelikler, sepsis ve dehidrasyon olarak sıralanmıştır. Çalışmamız retrospektif olduğundan pulmoner emboliye bağlı maternal mortalitenin bu risk faktörlerine sahip olup olmadığı konusunda yeterli bilgimiz yoktur. Bununla birlikte maternal mortalite gerçekleşen iki(4%) vakanın da DMAH kullanmadığı saptanmıştır. Bu sonuç SCA gebelerinde DMAH kullanımının önemini desteklemektedir. İngiltere'de Royal Collage of Medicine'nin 2009 kılavuzuna göre SCA gebelerinin tromboz ve emboli için orta riskli olduğu ve DMAH verilebileceği belirtilmiştir(17). Biz de kliniğimizde artık rutin olarak SCA gebelerine DMAH başlanmaktadır.

SCA gebe hastalarında üriner enfeksiyona sık rastlanması sebebiyle her vizitte idrar analizi yapılmalı ve sonuca göre tedavi verilerek pyelonefrit komplikasyonu önlenmeye çalışılmalıdır(7). Çalışma grubumuzda hastaların 8%' inde pyelonefrit atağı saptanmıştır. Hastaların doğum şeklinin sezaryenya da vajinal doğum olması yönündeki kararın obstetrik endikasyona göre verilmesi gerektiği yönünde fikir birliği vardır(4). Çalışmamızda hasta, taşıyıcı ve sağlıklı gebe grubunda sezaryan oranları benzerdi. Ayrıca, çalışmamızda diğer yayınlarla benzer olarak SCA grubunda artmış transfüzyon ihtiyacı bulunmuştur(18) fakat acil exchange transfüzyon gereksinimi olmamıştır.

Hasta sayısının relatif olarak az olması ve çalışmamızın retrospektif olması en önemli limitasyonumuzdur. Ayrıca akut SCA krizi ile ilgili bilgilere hasta dosyalarından ulaşılamaması da bir limitasyon olarak kabul edilebilir. SCA Hatay'da en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olup son yıllarda devlet kanalıyla hemoglobinopati merkezleri kurulmakta ve özellikle yeni hasta bireylerin doğumunu engellemek amacıyla prenatal tanı yöntemlerine önem verilmektedir. SCA hastalığına sahip bireyler önceden erken yaşlarda ölümler, günümüzde yaşam sürelerinin artmasıyla reproduktif yaşa ulaşmış gebeler kalmak isteyen hasta sayısı artmaktadır. SCA gebelikleri yüksek riskli gebeliklerdir ve multidisipliner, deneyimli merkezlerde takip edilmelidir. Gelişebilecek maternal komplikasyonlar konusunda dikkatli olunmalı ve gelişebilecek maternal komplikasyonların anne hayatını tehdit edebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Patra PK, Chauhan VS, Khodiar PK, Dalla AR, Serjeant GR. Screening for the sickle cell gene in Chhattisgarh state, India: an approach to a major public health problem. *Journal of Community Genetics*. 2011;2:147-51.
2. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England JMed* 1997;337:762-9.
3. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *ObstetGynecol*. 1996;87:199-204.
4. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet and gynecol* 2004;103:1278-85..
5. Pregnancy, contraception and fertility. In: *Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2008*. p.59.
6. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. [Sickle cell disease and pregnancy]. *La Revue du praticien*. 2004;54:1578-82. Epub 2004/11/24. *La femme enceinte drepanocytaire*.
7. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *AmJ Obstet Gynecol* 2008;199:125 e1-5.
8. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:793-7.
9. Diallo D, Tchernia G. Sickle cell disease in Africa. *Current opinion in hematology*. 2002;9:111-6. 10. Altay Ç. Abnormal Hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol*. 2002;19:63-74.
11. Sağlık Bakanlığı Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi; 2014.
12. Asnani MR, McCaw-Binns AM, Reid ME. Excess risk of maternal death from sickle cell disease in Jamaica: 1998-2007. *PloS one*. 2011;6:e26281.
13. Boulet SL, Okoroh EM, Azonobi I, Grant A, Craig Hooper W. Sickle cell disease in pregnancy: maternal complications in a Medicaid-enrolled population. *Maternal and child health journal*. 2013;17:200-7.
14. el-Shafei AM, Sandhu AK, Dhaliwal JK. Maternal mortality in Bahrain with special reference to sickle cell disease. *Australian New ZealJ Obstet Gynecol* 1988;28:41-4.
15. Pintova S, Cohen HW, Billett HH. Sickle cell trait: is there an increased VTE risk in pregnancy and the postpartum? *PloS one*. 2013;8:e64141.
16. Koh MB, Lao ZT, Rhodes E. Managing haematological disorders during pregnancy. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2013;27:855-65.
17. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium (Green-top 37a). *Royal college of medicine guideline* 2009.
18. Zia S, Rafique M. Comparison of pregnancy outcomes in women with sickle cell disease and trait. *JPMA* 2013;63:743-6.