

Επίδραση της σιδηροπενικής αναιμίας στην έγκυο γυναίκα

B. Καραγιάννης

2

Εισαγωγή

Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα στην παρακολούθηση των εγκύων γυναικών. Η έλλειψη σιδήρου αλλά και η κατάσταση των σιδηραποθηκών παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή μη της αναιμίας της εγκυμοσύνης. Εξάλλου, η βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, συντελεί ώστε η σιδηροπενική αναιμία να ακολουθεί διεθνώς μια φθίνουσα πορεία.

Σύμφωνα με τις στατιστικές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), υπολογίζεται ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες, το ποσοστό των εγκύων γυναικών που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία κυμαίνεται από 35% έως 75% (μέσος όρος 56%) και στις βιομηχανικές χώρες σε ποσοστό 18%¹. Το ποσοστό των εγκύων γυναικών που νοσηλεύθηκαν στην εμβρυομητρική μονάδα της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής με παθήσεις αίματος ήταν 4,46%, από το σύνολο των νοσηλευθεισών εγκύων γυναικών και το ποσοστό των εγκύων με «σοβαρή» σιδηροπενική αναιμία ήταν 66,7% (Πίν. Ι).

Ταξινόμηση της σιδηροπενικής αναιμίας της εγκυμοσύνης

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κατατάσσει τη σιδηροπενική αναιμία

στις εξής κατηγορίες:²

- α) «Ήπια αναιμία» (Mild anemia), στην οποία η κατώτερη τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 10 g/dl.
- β) «Μέσης βαρύτητας αναιμία», (Moderate anemia), στην οποία η τιμή της αιμοσφαιρίνης κυμαίνεται από 7,0 έως 10,0 g/dl.
- γ) «Σοβαρή αναιμία», (Severe anemia), στην οποία η τιμή της αιμοσφαιρίνης κυμαίνεται από 5,0 έως 7,0 g/dl².
- δ) «Πολύ σοβαρή αναιμία», (Very severe anemia), όπου η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 5,0 g/dl.

Συμπτώματα της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη

Στις έγκυες γυναίκες με «ήπια» σιδηροπενική αναιμία δεν παρατηρούνται συνήθως συμπτώματα, παρά μόνον ένα αίσθημα εύκολης κόπωσης.

Πίνακας Ι. Τύποι αναιμίας στην εμβρυομητρική μονάδα της Γ' Μ/Γ Κλινικής του Α.Π.Θ.

Τύπος	N	Ποσοστό %
Σιδηροπενική αναιμία	32	66.7
Ετερόζυγη μεσ. αναιμία	8	16.7
Ετερόζυγη δρεπ. αναιμία	1	2.1
Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	1	2.1
Ομόζυγη μεσ. αναιμία	2	4.2
Ομόζυγη δρεπ. αναιμία	1	2.1
Άλλοι τύποι	3	6.3
Σύνολο	48	100.0

Στη «σοβαρή» και σπανιότερα στη «μέτρια» αναιμία εμφανίζονται τα εξής συμπτώματα³:

- αδυναμία και εύκολη κόπωση
- αίσθημα καρδιακών παλμών, ταχυκαρδία και δύσπνοια κατά την άσκηση
- ζάλη, λιποθυμικές τάσεις, σκοτοδίνη
- κεφαλαλγία, εμβοές των ώτων και δυσκολία συγκέντρωσης
- συχνές προσβολές από κοινές λοιμώξεις
- ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων

Στις έγκυες με «πολύ σοβαρή» αναιμία, στα πιο πάνω συμπτώματα, προστίθεται και ο σοβαρότατος κίνδυνος της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας από την οποία κινδυνεύει η ζωή της εγκύου γυναίκας.

Οι επιπτώσεις της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη

Κάθε μορφή σιδηροπενικής αναιμίας είναι ανεπιθύμητη στην εγκυμοσύνη, διότι με ποικίλους μηχανισμούς επηρεάζει δυσμενώς την ομαλή πορεία της. Η σιδηροπενική αναιμία αυξάνει τη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα, διπλασιάζει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σύστημα της εγκύου και μειώνει τη λειτουργικότητα του πλακούντα⁴.

1. Σιδηροπενική αναιμία και μητρική θνησιμότητα και νοσηρότητα

Στις έγκυες που πάσχουν από «πολύ σοβαρή» αναιμία, με συγκέντρωση Hb ≤ 5,0 g/dl, ο κίνδυνος για μητρικό θάνατο είναι πολύ αυξημένος και οφείλεται στο μεγάλο βαθμό υποξίας και αναιμίας. Η αναιμία αυτή οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που οφείλεται στην αύξηση του όγκου παλμού, στην αύξηση του όγκου του πλάσματος και τελικά στην αύξηση του ολικού όγκου αίματος.

Η «πολύ σοβαρή» αναιμία αποτελεί άμεσο αίτιο μητρικού θανάτου σε ποσοστό ≥ 20% επί του συνόλου των μητρικών θανάτων, σε χώρες της Αφρικής και της Νότιας Αφρικής. Το ποσοστό αυτό των μητρικών θανάτων είναι παρόμοιο με εκείνο που αποδίδεται στην εκλαμψία, στη δυστοκία, στην αιμορραγία και στη σηψαιμία^{2,5}.

Σε χώρες με υψηλότερο βιοτικό επίπεδο (Ινδονησία), στις έγκυες γυναίκες που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία (Hb < 10 g/dl) υπολογίζεται ότι συμβαίνουν 70 μητρικοί θάνατοι ανά 10.000 γεννήσεις, ενώ σε μη αναιμικές έγκυες το ποσοστό ήταν 19,7 μητρικοί θάνατοι ανά 10.000 γεννήσεις. Πολύ συχνά οι γυναίκες καταλήγουν και από άλλες σοβαρές επιπλοκές, όπως είναι η αιμορραγία, οι λοιμώξεις και η δυσκολία στην έγκαιρη μετάβαση στα νοσοκομεία για νοσηλεία λόγω μεγάλων αποστάσεων^{1,5}.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι γυναίκες που πάσχουν από αναιμία, ακόμη και «μέτριας» μορφής, συχνά υποφέρουν και από άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως είναι η ελονοσία, γεγονός που επιβαρύνει την έκβαση της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Οι έγκυες γυναίκες με επίπεδα αιμοσφαιρίνης χαμηλότερα από 9 g/dl, θα εμφανίσουν εμπύρετες λοιμώξεις στη διάρκεια της κύησης και της λοχείας σε συχνότητα 20%, ενώ σ'εκείνες που η Hb είναι 10,5 g/dl και πάνω η συχνότητα λοίμωξης είναι περίπου 5-6% στο σύνολο των εγκύων γυναικών⁶. Συχνότερες είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και μάλιστα οι πυελονεφρίτιδες. Έχει διαπιστωθεί ότι η ένδεια σιδήρου συνδέεται με λεμφοκυτταρική ανεπάρκεια σε φλεγμονές και η χορήγηση σιδήρου βελτιώνει αισθητά την λεμφοκυτταρική ανταπόκριση στις φλεγμονές.

Στον πληθυσμό των εγκύων γυναικών με

αναιμία, η μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι αυξημένη και κατά τη λοχεία και αυτό οφείλεται στις κακές συνθήκες ανάρρωσης ύστερα από μεγάλη αιμορραγία κατά τον τοκετό, στον αυξημένο κίνδυνο για επιλόχεια λοίμωξη, αλλά και στην καταπόνηση και εξάντληση της λεχωΐδας. Αυτοί όμως οι παράγοντες, που οδηγούν στην αυξημένη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα, δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί. Η συχνότητα της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη αποτελεί πραγματικά ένα αξιόπιστο δείκτη της ποιότητας ζωής των εγκύων γυναικών και της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας⁵.

2. Σιδηροπενική αναιμία και επιπτώσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στον όγκο του πλάσματος και στη μάζα των ερυθρών στην εγκυμοσύνη, πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, διότι και οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί είναι περισσότερο ξεχωριστοί από οποιαδήποτε άλλη περίοδο της ζωής της γυναίκας. Είναι γνωστό ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί σύνδρομο «υπερκινητικής κυκλοφορίας» και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου πλάσματος και του ολικού αίματος⁷.

Ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη μέχρι την 34^η εβδομάδα της κύησης κατά 30% έως και 40%, με επάνοδο στις φυσιολογικές τιμές μετά έξι εβδομάδες από τον τοκετό. Στις περιπτώσεις όμως των γυναικών που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία, ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται ακόμη περισσότερο λόγω της υποξίας και της ανάγκης μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση και του ολικού όγκου αίματος, με συνέπεια την επιβάρυνση του καρδιαγγειακού έργου, και τούτο διότι ο όγκος του πλάσμα-

τος αυξάνεται ή μειώνεται σε σχέση με την ανάγκη πλήρωσης του αγγειακού χώρου και της διατήρησης της αρτηριακής πίεσης⁷.

Παράλληλα και η μάζα των ερυθρών επηρεάζεται από την ανάγκη της μεταφοράς οξυγόνου. Οι μεταβολές της μάζας των ερυθρών οφείλονται, πιθανόν, στην αύξηση της ερυθροποιητίνης, υπεύθυνης για την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Κατά το πρώτο ήμισυ της κύησης, τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης είναι δυσανάλογα χαμηλά προς την υφιστάμενη αναιμία, ενώ κατά το δεύτερο ήμισυ παρατηρείται αύξηση της ερυθροποιητίνης με επακόλουθο την αύξηση της μάζας των ερυθρών, προεκτιμένου να καλυφθεί η ανάγκη σε οξυγόνο και να διορθωθεί η γνωστή αναιμία της «αιμοαραίωσης» της κύησης^{5,7}.

3. Σιδηροπενική αναιμία και πρόωρος τοκετός

Η σιδηροπενική αναιμία της εγκυμοσύνης οδηγεί σε πρόωρο τοκετό (< 37 εβδομάδες). Η συχνότητα για πρόωρο τοκετό είναι μεγαλύτερη σε έγκυες οι οποίες εμφάνισαν την αναιμία στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Στην Ουαλία της Μ. Βρετανίας π.χ. οι εγκυμονούσες γυναίκες με τιμές αιμοσφαιρίνης < 10,5 g/dl, στις οποίες η αναιμία εκδηλώθηκε κατά την 13η-24η εβδομάδα της εγκυμοσύνης τους, εμφάνισαν πρόωρο τοκετό κατά 1,18 έως 1,75 φορές συχνότερα, σε σύγκριση με μη αναιμικές έγκυες¹. Επίσης, στις έγκυες γυναίκες που διαμένουν στην Καλιφόρνια των Η.Π.Α., διαπιστώθηκε διπλάσιος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό, στις εγκυμονούσες εκείνες που έπασχαν από σιδηροπενική αναιμία κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών δεν βελτιώθηκε έστω και εάν

είχε βελτιωθεί η αναιμία στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης^{1,2,4}. Παρόμοιες διαπιστώσεις παρατηρήθηκαν και σε αγροτικές περιοχές του Νεπάλ, όπου βρέθηκε ότι οι έγκυες γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία, η οποία είχε διαγνωσθεί στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, εμφάνισαν πρόωρο τοκετό κατά 1,87 φορές συχνότερα σε σχέση με τις μη αναιμικές έγκυες.

Αυτή η διαφοροποίηση, που συνδέει το χρόνο εκδήλωσης της αναιμίας με τον πρόωρο τοκετό, μολονότι δεν έχει εξηγηθεί επαρκώς, πιθανόν να συνδέεται με την αποκατάσταση της φυσιολογικής σχέσης όγκου πλάσματος και συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, η οποία, ως γνωστόν, είναι διαταραγμένη στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο και βελτιώνεται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στις αναιμικές εγκυμονούσες μετά από χορήγηση σιδήρου^{1,2,4}.

4. Επιπτώσεις της σιδηροπενικής αναιμίας στην ανάπτυξη του πλακούντα και στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία

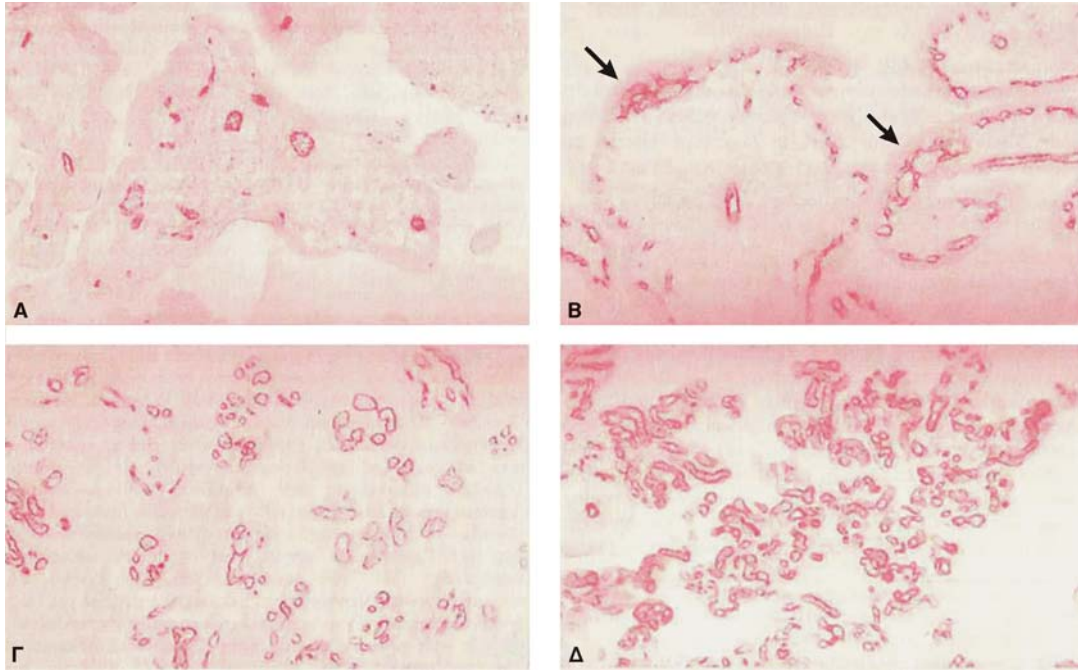
Η σιδηροπενική αναιμία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μολονότι συνδέεται με αύξηση του βάρους του πλακούντα, συχνά οδηγεί σε χαμηλή έκκριση οιστριόλης και επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR). Είναι γνωστό ότι στις περιπτώσεις χρόνιας αναιμίας των εγκύων γυναικών, αναπτύσσονται από πολύ νωρίς ρυθμιστικοί μηχανισμοί, που στοχεύουν στη βελτίωση των συνθηκών αποδέσμευσης του οξυγόνου από το μητρικό αίμα προς το έμβryo. Η διαδικασία αυτή αρχίζει από την έναρξη της εγκυμοσύνης, δεν είναι όμως γνωστό με ποιον τρόπο ο πλακούντας ανταποκρίνεται σ'αυτές τις συνθήκες⁸.

Για τον σκοπό αυτό διενεργήθηκαν ποικίλες μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί η α-

νάπτυξη και λειτουργία του πλακούντα στα διάφορα χρονικά στάδια της εγκυμοσύνης. Σε μια μελέτη έγινε λήψη ιστοτεμαχίων του πλακούντα των εγκύων γυναικών, που έπασχαν από σιδηροπενική αναιμία (Hb < 9 g/dl), κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (10^η-12^η εβδομάδα κύησης) και κατά το τρίτο τρίμηνο (38^η-41^η εβδομάδα κύησης) στις ίδιες γυναίκες. Παρόμοια διαδικασία λήψης ιστοτεμαχίων τροφοβλάστης διενεργήθηκε και σε έγκυες γυναίκες που δεν έπασχαν από σιδηροπενική αναιμία, δηλαδή είχαν Hb > 11 g/dl, για σύγκριση των αποτελεσμάτων⁸.

Η μελέτη των ιστοτεμαχίων διενεργήθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και στη συνέχεια σε μορφομετρική ανάλυση των ιστών, έγινε καταμέτρηση του κυτταρικού πληθυσμού στα ιστοτεμάχια. Στην μελέτη αυτή, αλλά και σε άλλες παρόμοιες, διαπιστώθηκε ότι στους πλακούντες των εγκύων γυναικών που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία αναπτύσσεται έντονη «αγγειογένεση» των τριχοειδών, κυρίως του έξω τριτημορίου του στρώματος κάτωθεν της τροφοβλάστης. Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη συγκέντρωση των μακροφάγων CD-68 κυττάρων και των MIB-1- θετικών κυττάρων ανάπτυξης των ιστών. Διαπιστώθηκε επίσης αυξημένη συγκέντρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και του αυξητικού ενδοθηλιακού αγγειακού παράγοντα (VEGF) και αύξηση του συνδετικού ιστού γενικότερα. Στην ομάδα σύγκρισης, δηλαδή στην ομάδα των μη αναιμικών εγκύων, η «αγγειογένεση» ήταν πολύ περιορισμένη (Εικόνα 1).

Η πλούσια ανάπτυξη «νεόπλαστων» τριχοειδών στους πλακούντες των αναιμικών εγκύων αρχίζει από το πρώτο τρίμηνο της κύησης και συνεχίζεται έως και το τρίτο τρίμηνο. Διαπιστώθηκε όμως ότι τα πολυπληθή «νεόπλαστα» τριχοειδή του πλακούντα των



Εικόνα 1. Αυξημένη εμβρυοπλακουντιακή «αγγειογένεση» στις αναιμικές έγκυες γυναίκες [B) στο 1ο τρίμηνο, Δ) στο 3ο τρίμηνο της κύησης].

αναιμικών γυναικών έχουν μικρότερη διάμετρο αυλού και πιθανόν να έχουν μειωμένη λειτουργικότητα. Στις διαφοροποιήσεις αυτές στον πλακούντα των αναιμικών εγκύων ίσως να οφείλεται η αύξηση του βάρους του πλακούντα αλλά και η μειωμένη λειτουργικότητά του.

Η αυξημένη εμβρυοπλακουντιακή «αγγειογένεση» στους πλακούντες των αναιμικών εγκύων, ήδη από την έναρξη της εγκυμοσύνης μέχρι τον τοκετό, οφείλεται στη δράση αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων, όπως είναι ο ενδοθηλιακός αυξητικός αγγειακός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Ο VEGF είναι ένας πολύ ισχυρός αυξητικός αγγειακός παράγοντας που συμβάλλει αποτελεσματικά στην «αγγειογένεση». Είναι γνωστό, επίσης, ότι ο παράγοντας αυτός υπερεκφράζεται σε

συνθήκες υποξίας. Είναι πιθανόν, ως εκ τούτου, συνθήκες υποξίας των ιστών να επικρατούν στον πλακούντα των εγκύων, που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία και να προκαλούν αυξημένη παραγωγή του VEGF, ο οποίος με τη σειρά του προκαλεί την αυξημένη «αγγειογένεση» και την αύξηση του συνδετικού ιστού που οδηγεί τελικά σε αύξηση του βάρους του πλακούντα με μειωμένη όμως λειτουργικότητα. Στην ομάδα των εγκύων γυναικών που δεν πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία και που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ως ομάδα σύγκρισης, δεν υπάρχουν συνθήκες υποξίας στον πλακούντα και επομένως είναι μειωμένη η έκφραση του VEGF και επομένως η ανάπτυξη των τριχοειδών είναι φυσιολογική.

Η υπερτροφία του πλακούντα στις αναιμικές μητέρες συνδέεται με μειωμένη λει-

τουργικότητά του, η οποία οδηγεί στη συνέχεια σε επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR). Έχει διαπιστωθεί όμως σε πειραματόζωα και μάλιστα σε ποντίκια, ότι από θηλυκά ποντίκια στα οποία προκάλεσαν σιδηροπενική αναιμία, έχουν γεννηθεί νεογνά ποντίκια με διπλάσιο το βάρος της καρδιάς τους, ενώ ποντίκια που γεννήθηκαν από μη αναιμικά θηλυκά είχαν φυσιολογικό το βάρος της καρδιάς τους.

Πιθανόν σε παρόμοιες συνθήκες υποξίας να αναπτύσσονται και τα έμβρυα των εγκύων γυναικών, οι οποίες πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία και έτσι εξηγείται η παρατήρηση ότι τα παιδιά των αναιμικών μητέρων εκδηλώνουν αργότερα στη ζωή τους καρδιαγγειακά νοσήματα, συχνότερα από τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που δεν έπασχαν από σιδηροπενική αναιμία. Για την περαιτέρω επιβεβαίωση μιας τέτοιας σοβαρής παρατήρησης απαιτείται ακόμη περισσότερη μακροχρόνια έρευνα⁸.

Βιβλιογραφία

1. LH Allen. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1280-1284.
2. R Yip. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl): 272-279.
3. TO Scholl and ML Hediger. Symptoms of Anemia. In: *Iron Deficiency Anemia: complication of data on pregnancy outcome*. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (suppl.): 492-501
4. TO Scholl and T Reilly. Anemia, Iron and Pregnancy Outcome. *American Society for Nutritional Sciences*.
5. BJ Brabin, M Hakimi and D Pelletier. An Analysis of Anemia and Pregnancy - Related Maternal Mortality. *American Society for Nutritional Sciences*.
6. Μ. Μαμόπουλος. Επίδραση της σιδηροπενικής αναιμίας στην έγκυο γυναίκα. Εις: Κύηση υψηλού κινδύνου. 1991, σελ. 217-218. Ιατρικές Εκδόσεις Α. Σιώκης, Θεσσαλονίκη.
7. Μ. Αντωνόπουλος, Αιματολογικές διαταραχές στην κύηση. Εις: Αιματολογικές διαταραχές σε συστηματικά νοσήματα, Β. Σεϊτανίδης, Ι. Χρηστάκης, 1991, 207-209, Αθήνα.
8. M Kadyrov, G Kosanke, J Kingdom and Peter Kaufmann. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. *Lancet*.