

Aneemia levimus, rauapreparaatide kasutamine ja nende seos rasedustüsistustega

Karina Luik¹, Kristiina Rull^{1, 2, 3}

Taust ja eesmärk. Rasedusaegne rauavaegusaneemia on üks sagedasim rasedusaegne probleem nii Eestis kui mujal maailmas. Uuringu eesmärk oli a) hinnata rasedusaegse aneemia levimust ja seost rasedustüsistuste tekkega; b) analüüsida rauapreparaatide kasutamist ja selle seost rasedustulemiga.

Meetodid. Uuringusse „Happy Pregnancy” kaasati 2334 rasedat, kes pöördusid rasedusaegseks jälgimiseks Tartu Ülikooli Kliinikumi ajavahemikul 2013–2015. Aneemiat diagnoositi, kui raseduse I ja III trimestril oli hemoglobiini tase alla 110 g/l ning II trimestril alla 105 g/l. Andmed rasedustulemi kohta koguti meditsiinilisest dokumentatsioonist ning rauapreparaatide tarvitamise kohta raseda täidetud küsimustikest kõigil kolmel rasedustrimestril.

Tulemused. Rasedusaegset aneemiat esines raseduse esimesel trimestril 4,2%-l, teisel 9,9%-l ning kolmandal trimestril 31,9%-l rasedatest. Aneemia seondus suurema riskiga raseduse lõppeks enne 22. rasedusnädalat, enneaegseks sünnituseks, preeklampsiaks, sünnitusjärgseks verejooksuks. Aneemiaga rasedad vajavad sagedamini pärast sünnitust vereülekannet. Rauapreparaate tarvitasid erinevatel trimestritel vastavalt 3,3%, 11,3% ning 25,9% rasedatest. Rauapreparaatide tarvitamine III trimestril esineva aneemia korral vähendas preeklampsia riski viis korda (šansside suhe (OR) 0,2; 95% usaldusvahemik (uv) 0,01–0,6), seondus väiksema šansiga sünnitada keisrilõike teel (OR 0,6; 95% uv 0,4–0,9) ning poole võrra väiksema vajadusega vereülekandeks (3,7% versus 6,7%). Nende rauapreparaate tarvitavate rasedate hulgas, kellel aneemiat ei olnud, rauaasendusravi rasedustüsistuste tekkeriski ei vähendanud.

Järeldus. Rasedusaegne aneemia seondub erinevate rasedustüsistustega ning rauapreparaatide sihipärane tarvitamine parendab rasedustulemit.

Raseduse ajal toimuvad naise organismis arvukad füsioloogilised muutused peaaegu igas elundisüsteemis. Üheks tuntavamaks muutuseks on veremahu suurenemine 40% võrra. See on vajalik, et valutumalt üle elada tavapärasest suurem verekaotus sünnituse ajal. Esmalt hakkab suurenema vereplasma maht ning raseduse lõpuks on rasedal plasmal ligikaudu 1,5 liitri võrra rohkem kui mitterasedal naisel. Kuigi aktiveerub ka hemopoees, ei suudeta võrreldes plasmamahuga punaseid vereliblesid nii kiiresti toota ning raseduse teisel trimestril tekib rasedatel niinimetatud füsioloogiline aneemia. Hemoglobiini kontsentratsioon väheneb teise trimestri lõpuks enamasti 10–20 g/l võrra ja suureneb uuesti kolmandal

trimestril. Intensiivsest vereloomest tulenevalt on raseda rauavajadus suurem võrreldes mitteraseda naisega. Mitmetes uuringutes on näidatud, et reproduktiivses eas naiste rauavarud võivad olla ebapiisavad. Seega, kui noor naine jääb rasedaks, siis on rauavaegusaneemia tekkimise oht üsna suur (1–4).

Aneemia kujunemine raseduse jooksul on maailmas sage probleem. Aneemiat esineb arengumaades hinnanguliselt 53–61%-l ning Euroopa, Põhja-Ameerika maades 17–31%-l rasedatest (3). Aneemiat seostatakse erinevate rasedustüsistustega: lapse väike sünnikaal, raseduse katkemine, enneaegne sünnitus, suurem verekaotus sünnitusel (3–7). Rauavaegusaneemia ravimise kohta ekspertide arvamused lahknevad,

Eesti Arst 2021;
100(2):79–89

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
24.08.2020
Avaldatud internetis:
26.02.2021

¹ TÜ Kliinikumi naistekliinik,
² TÜ kliinilise meditsiini
instituudi naistekliinik,
³ TÜ bio- ja siirdemeditsiini
instituut

Kirjavahetajaautor:
Karina Luik
karina.luik@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
rauavaegusaneemia,
rasedus, rasedustüsistused,
perinataalne tulem

sest kerge aneemia esinemise korral ei ole seos rasedustüsistustega nii ilmselge (8, 9). Enamik eksperte siiski pooldab aneemia ravimist rauapreparaatidega ja loodetakse, et rauapreparaatide tarbimine vähendab rasedustüsistuste teket. Samas on ka vastupidise tulemusega uuringuid, kus rauapreparaate tarvitanud rasedate seas oli mõnede rasedustüsistuste (näiteks üsasise kasvupeetus) tekkimise tõenäosus suurem kui rauapreparaate mittetarvitanud rasedate seas (10). Seetõttu peaks rauapreparaatide määramine rasedatele olema individualiseeritud, arvestades raseda rauavarusid.

Uurimistöö eesmärk oli selgitada aneemia levimust raseduse ajal ning selle seost erinevate rasedustüsistustega. Lisaks analüüsiti rauapreparaatide kasutamist rasedate hulgas ning rauapreparaatide tarvitamise seost rasedustulemiga.

Käesolev uurimus oli osa suuremast uuringust „Happy Pregnancy“ („Inimese viljakuse ja raseduse kuluga seotud mitteinvasiivsete biomarkerite arendamine“, Euroopa Regionaalarengu Fondi toetatud projekt, 3.2.0701.12-0047), mis viidi läbi Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinikus aastatel 2013–2015. Uuringul on Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee luba (221/T-6, 17.12.2012). Projekti üldine eesmärk oli välja töötada uued mitteinvasiivsed biomarkerid inimese viljakuse hindamiseks ning rasedustüsistuste ennustamiseks ja varaseks avastamiseks.

METOODIKA

Uuringusse „Happy Pregnancy“ kaasati 2334 rasedat, kes pöördusid rasedusaegsele jälgimisele TÜ Kliinikumi naistenõuandlasse ajaperioodil 2013–2015. Tegemist oli prospektiivse jälgiva kohortuuringuga. Uuringus osalenud rasedate jälgimine toimus Eesti Naistearstide Seltsi raseduse jälgimise juhendi kohaselt ning see ei erinenud uuringus mitteosalenud rasedate jälgimisest.

Uuringu raames paluti rasedatel täita küsimustik igal raseduse trimestril, kokku kolm küsimustikku. Kogutud andmed sisaldasid infot raseda subjektiivsete kaebuste, haigestumiste, tarvitataavate ravimite, vitamiinide ja toidulisandite, eelnevate raseduste, eluviisi ja harjumuste kohta. Esimese trimestri küsimustiku tagastas 2318 (99%), teise trimestri küsimustiku 2216 (96%) ja kolmanda trimestri küsimustiku

2126 (91%) rasedat. Vastamismäär arutamisel arvati välja rasedad, kelle rasedus katkes raseduse esimesel poolel ($n = 62$) või kes sünnitasid enne kolmanda küsimustiku täitmise aega ($n = 133$).

Meditiinilisest dokumentatsioonist saadi andmed rasedusaegsete tüsistuste esinemise ja rasedustulemi kohta.

Rasedusaegse aneemia esinemist hinnati raseduse jooksul tehtud hemogrammis määratud hemoglobiini taseme järgi. Aneemiat diagnoositi juhtudel, kui hemoglobiini väärtus oli alla 110 g/l esimesel ja kolmandal trimestril ning alla 105 g/l teisel trimestril (11). Kui naisel oli ühe trimestri jooksul võetud mitu vereanalüüsi, siis arvesse läks väikseim hemoglobiini väärtus. Raseduse jälgimise juhendi kohaselt tuleb üldjuhul kerge aneemia korral esmalt soovitada rauaasendusravi, ning kui efekt puudub või on hemoglobiini sisaldus esmase analüüsi järgi < 100 g/l, siis määrata ferritiini, folaadi ja B₁₂-vitamiini tase aneemia põhjuste selgitamiseks (11).

Vereanalüüside tulemused olid olemas 2262 raseda kohta esimesel trimestril; 2015 raseda kohta teisel trimestril ja 2112 raseda kohta kolmandal trimestril. Andmeanalüüsi kaasati ainult rasedad, kelle kohta oli olemas teave nii hemoglobiini taseme kui ka rasedustulemi ning muude uuritavate tegurite kohta. Aneemia seose hindamisel raseduskestuse ja lapse sünniparameetritega jäeti välja kaksikrasedused ja nendest rasedustest sündinud laste andmed.

Rasedusaegse aneemiaga seonduvatest teguritest analüüsiti järgmisi tunnuseid: rahvus, vanus, haridustase, raseduseelne kehamassiindeks (KMI), toitumine, suitsetamine, alkoholi tarvitamine, rasestumine kunstliku viljastamise teel, eelnevate raseduste ja sünnituste arv, praeguse raseduse ajal lapse sugu.

Hinnati järgmisi rasedustulemeid: raseduse katkemine (sh katkestamine meditsiinilistel näidustustel), raseduse kestus sünnituse ajal, sünnitusviis, rasedustüsistuste kaasnemine (preeklampsia, platsenta patoloogia, loote antenataalne hukkumine), sünnitusega seonduv verekaotus üle 500 ml, vajadus vereülekaneks, lapse sünnikaal ja selle vastavus raseduse kestusele, lapse Apgari hinne alla 7 palli viiendal eluminutil. Platsenta patoloogiate hulka arvati platsenta eesasetsus, sissekasv ja enneaegne irdumine. Kui vastsündinu sünnikaal oli alla

10 tsendiili lapse soole ja raseduskestusele vastavast normaalsest sünnikaalust, hinnati ta raseduskestuse kohta väikesekaaluliseks vastsündinuks (ingl *small for gestational age*, SGA) (12).

Rauapreparaatide tarvitamise kohta saadi andmeid ainult rasedate enda täidetud küsimustikest. Kuigi mitmete multivitamiini-preparaatide ja toidulisandite koostises on samuti rauaühendeid, ei arvestatud nende tarvitamist rauapreparaatide hulka, sest raua kogus on neis väiksem ja sageli ei täpsustatud, millist preparaati tarvitati.

Rauapreparaatide kasutamise seoste hindamisel rasedustulemiga keskenduti neile rasedustüsistustele, mille korral ilmnes eelnenud analüüside põhjal seos aneemiaga. Eraldi analüüsiti rauapreparaatide tarvitamise seoseid nende hulgas, kellel esines aneemia ja kellel seda ei esinenud. Kaksikuid kandvate rasedate andmeid analüüsist välja ei arvatud, kuid seose hindamisel arvestati kaksikrasedusest tulenevaid andmeid lisategurina.

Andmete analüüsiks kasutati kirjeldavaid statistikameetodeid ning rühmadevahelist erinevust hinnati χ^2 , t-testi abil. Šansside

suhte (OR) ja 95% usaldusvahemiku arvutamiseks kasutati logistilise regressiooni mudelit statistikapaketis STATA 13.1. Statistiliselt oluliseks erinevuseks peeti p väärtust alla 0,05.

TULEMUSED

Aneemia levimus ning aneemiaga seonduvad riskitegurid

Esimesel trimestril esines aneemiat 4,2% (n = 95) analüüsitud rasedate hulgas (n = 2262). Aneemia oli sagedasem üle 35aastaste (7,9%), muust rahvusest rasedate (19%), piiratud toitumisharjumustega ning kaksikuid ootavate rasedate seas. Kuigi kunstliku viljastamise teel tekkinud raseduste korral esines aneemiat sagedamini, oli nende naiste hulgas enam mitmikrasedusi ning pärast analüüsi kohandamist laste arvu suhtes kunstlik viljastamine aneemia suhtes riskiteguriks siiski ei osutunud (kohandatud šansside suhe 1,7; 95% usaldusvahemik 0,7–4,1). Ülekaalulistel rasedatel (KMI > 25 kg/m²) esines aneemiat esimesel trimestril poole harvem kui normaal- ja madalakaalulistel naistel (vt tabel 1).

Tabel 1. Rasedusaegse aneemia ja aneemiaga seonduvate riskitegurite esinemine uuringu „Happy Pregnancy” valimis

	I trimestril	II trimestril	III trimestril
Analüüsitud rasedate koguarv	2262	2015	2112
Aneemiaga rasedate arv	95	199	673
% kõikidest rasedatest	4,2%	9,9%	31,9%
Aneemia levimus uuritud teguri kandjatel			
Rahvus (n)			
<u>eestlane</u>	4,1%	9,7%	32,5%
venelane	3,4%	11,7%	26,6%
muu	19,0%*	12,5%	29,4%
Emaväsus (n)			
Keskmine (± SD) aastat ^a	30,3 ± 6,2 vs. 29,2 ± 5,2	29,2 ± 5,6 vs. 29,4 ± 5,2	29,5 ± 5,3 vs. 29,7 ± 4,5
< 25 a	3,9%	11,4%	36,2%*
<u>25–35 a</u>	3,4%	8,8%	30,1%
> 35a	7,9%*	12,4%	32,9%
Raseduseelne kehamassiindeks			
Keskmine (± SD) kg/m ^{2a}	22,0 ± 4,0 vs. 23,4 ± 4,3*	22,0 ± 3,3 vs. 23,5 ± 4,4*	23,0 ± 4,1 vs. 23,5 ± 4,4*
< 19 kg/m ²	4,7%	13,6%	36,2%
<u>19–24,9 kg/m²</u>	5,0%	11,3%	32,6%
25–29,9 kg/m ²	2,2%*	5,7%*	29,8%*
≥ 30 kg/m ²	2,5%*	4,1%*	26,0%*

	I trimestril	II trimestril	III trimestril
Toitumine (n)	2199	1139	–
<u>segatoiduline</u>	3,6%	9,4%	
limiteeritud segatoiduline, vegan	10,9%*	13,6%	
Suitsetamine (n)	2226	1890	1735
<u>ei suitseta</u>	4,4%	9,8%	30,6%
suitsetab	3,3%	10,8%	41,5%
Alkoholi tarvitamine (n)	2192	1895	–
<u>üldse mitte</u>	4,2%	9,7%	
< 1 kord kuus	6,3%	11,3%	
1–2 korda kuus	1,0%	9,0%	
igal nädalal, iga päev	0%	14,3%	
Rasestumise viis	2262	2015	2112
<u>spontaanne rasedus</u>	4,0%	9,6%	31,5%
kunstlik viljastamine	8,9%*	18,1%*	41,3%
Laste arv	2224	2009	2111
<u>üksiklaps</u>	4,0%	9,4%	31,6%
kaksikud	15,8%*	34,2%*	45,7%
Eelnevaid rasedusi (n)	2262	2015	2112
<u>esmasrase</u>	3,7%	10,5%	31,0%
korduvrase	4,5%	9,5%	32,3%
Eelnevaid sünnitusi (n)	2208	2006	2112
<u>oodatav esimene sünnitus</u>	3,4%	10,4%	30,6%
korduv sünnitus	4,6%	9,3%	33,0%
Lapse sugu (n)^b	2187	1987	2099
<u>tütarlaps</u>	3,7%	10,3%	31,1%
poisslaps	4,2%	9,3%	32,9%

^a Keskmise väärtus koos standardhälbega aneemiaga ja aneemiata rasedate hulgas.

^b Välja arvatud kaksikutega rasedad.

* $p < 0,05$, Studenti t-test, χ^2 -test, võrdluseks võetud rühm on alla joonitud.

Teisel trimestril esines aneemiat 9,9%-l (n = 199) rasedatest (n = 2015). Teisel trimestril raseda vanuse, rahvuse ega tootumisvalikutega rühmade vahel erinevust ei ilmnenud. Sarnaselt esimese trimestriga oli ka teisel trimestril aneemiat sagedamini kaksikuid kandvatel rasedatel (34,2% versus 9,4%, $p < 0,001$). Kunstlikult viljastatud rasedatel oli aneemiat sagedamini ainult mitmikraseduse sagedasema levimuse tõttu selles rühmas (vt tabel 1).

Kolmandal trimestril esines aneemiat veelgi enam: 31,9%-l (n = 673) 2112 rasedast. Sarnaselt esimese ja teise trimestriga esines ka kolmandal trimestril ülekaalulistel rasedatel (KMI > 25 kg/m²) aneemiat harvem. Alla 25aastaste rasedate hulgas oli aneemiat kolmandal trimestril sagedamini

(36,2%) kui vanuses üle 25 aasta. Aneemia esinemine ei seondunud raseda rahvuse, kahjulike harjumuste ega teiste uuritud teguritega (vt tabel 1).

Ferritiini, B₁₂-vitamiini ja folaadi sisaldust veres oli määratud vastavalt 149, 113 ja 123 rasedal. B₁₂-vitamiini puudust (< 145 pmol/l) esines 14 rasedal, neist üheksal juhul oli aneemia ja neist omakorda neljal oli ka ferritiini tase madal (< 13 µg/l). Foolhappe puudust (< 8,8 nmol/l) raseduse ajal esines kuuel naisel, neist kolmel juhul kaasnes ferritiini madal tase.

Rasedustüsistuste seos aneemiaga raseduse erinevatel trimestritel

Rasedusaegse aneemia esinemise seost igal trimestril hinnati järgmiste rasedustule-

mittega: lapse sünnikaal, raseduskestuse kohta väikesekaaluline laps, raseduse lõppemine enne 22. rasedusnädalat, enneaegne sünnitus, preeklampsia, sünnitusviis, platsenta patoloogiate esinemine, verekaotus sünnitusel üle 500 ml, vereülekande vajamine pärast sünnitust, lapse madal Apgari hinne viiendal eluminutil, surnultsünni esinemine.

Esimesel trimestril esines aneemiaga rasedate seas raseduse lõpet enne 22. rasedusnädalat oluliselt enam (6,3% versus 2,3%). Nii kohandamata kui ka ema vanusele, KMI-le ja suitsetamisele kohandatud analüüsil suurendas aneemia esinemine raseduse katkemise/katkestamise šanssi kolm korda. Rasedad, kellel esines aneemia esimesel trimestril, vajasis sagedamini sünnituse järel vereülekannet (6,0% versus 2,3%), kuid mudeli kohandamisel ema vanusele, KMI-le ning sünnitusviisile ei osutunud aneemia esimesel trimestril sünnitusjärgse vereülekande riskiteguriks (vt tabel 2).

Teisel trimestril esinev aneemia on enneaegse sünnituse oluline riskitegur (10,9% versus 5,2%; šansside suhe 2,3; 95% usaldusvahemik 1,4–3,8). Vastsündinu väikest sünnikaalu (< 2500 g) ja madalat Apgari hinnet (< 7 palli) viiendal eluminutil esines teisel trimestri aneemia korral küll sagedamini, kuid see oli pigem tingitud

enneaegse sünnitusega kaasnevatest tüsistustest (vt tabel 2).

Kolmanda trimestril ilmnes aneemia seoseid erinevate rasedustüsistustega kõige enam. Tugevaim seos oli aneemia ning sünnitusjärgse suure verekaotuse (> 500 ml) ja vereülekande vahel. Aneemiaga rasedatest oli üle 500 ml verekaotust 14,8% juhtudel ning vereülekannet sai 5,2% naistest. Võrdluseks rasedatel, kellel aneemiat ei olnud, esines verekaotust üle 500 ml ainult 8,6%-l juhtudest ning vereülekannet sai 1,4% rasedatest ($p < 0,001$). Aneemia esinemine suurendas šanssi verekaotuse tekkeks 1,8 korda ja vereülekande vajaduseks 3,8 korda.

Aneemiaga rasedate seas esines kaks korda sagedamini preeklampsiat (4,0% versus 1,9%; šansside suhe 2,1; 95% usaldusvahemik 1,2–3,7) ning aneemia korral oli suurem tõenäosus sünnitada laps keisrilõike teel (19,5% versus 12,8%, šansside suhe 1,3; 95% usaldusvahemik 1,0–1,7). Huvitaval kombel sündis aneemiaga rasedate seas vähem raseduse kestuse kohta väikesekaalulisi lapsi: 5,4% versus 9,2%.

Enneaegset sünnitust kolmandal trimestril aneemiaga rasedate seas sagedamini ei esinenud. Selle põhjuseks on asjaolu, et suhteliselt suur hulk teise trimestri aneemiaga rasedatest sünnitasid enne uue vereanalüüsi andmist kolmandal trimestril (vt tabel 2).

Tabel 2. Rasedustüsistuse seos aneemiaga raseduse I, II ja III trimestril uuringu „Happy Pregnancy” valimis

Rasedustüsistus	Aneemiaga rasedad %	Aneemiata rasedad %	Šansside suhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus	Kohandatud šansside suhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus
Lapse sünnikaal < 2500 g ^a						
I trimester	3,7%	3,7%	1,0 (0,31–3,3)	0,898	2,2 (0,3–18,8) ^b	0,478
II trimester	8,4%	3,3%	2,6 (1,5–4,8)	0,001	1,2 (0,3–2,4) ^b	0,678
III trimester	2,9%	3,0%	1,0 (0,6–1,8)	0,927	1,6 (0,7–3,7) ^b	0,234
Väikesekaaluline vastsündinu ^a						
I trimester	6,0%	8,2%	0,7 (0,3–1,8)	0,487	0,7 (0,3–1,7) ^c	0,409
II trimester	8,3%	8,2%	1,0 (0,6–1,8)	0,955	0,8 (0,5–1,5) ^c	0,497
III trimester	5,4%	9,2%	0,6 (0,4–0,8)	0,003	0,6 (0,4–0,8)^c	0,003
Raseduse lõpe < 22 nädalat						
I trimester	6,3%	2,3%	2,9 (1,2–6,8)	0,019	3,1 (1,3–7,5)^d	0,014
Enneaegne sünnitus ^a						
I trimester	7,1%	5,4%	1,3 (0,6–3,1)	0,499	1,4 (0,6–3,3) ^d	0,439
II trimester	10,9%	5,2%	2,3 (1,4–3,8)	0,002	2,3 (1,4–3,9)^d	0,001
III trimester	5,2%	4,7%	1,1 (0,7–1,7)	0,546	1,1 (0,7–1,7) ^d	0,589

Rasedustüsistus	Aneemiaga rasedad %	Aneemiata rasedad %	Šansside suhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus	Kohandatud šansside suhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus
Preeklampsia						
I trimester	0%	2,7%		0,125*		
II trimester	1,1%	2,9%	0,4 (0,1–1,6)	0,177	0,5 (0,1–2,1) ^f	0,352
III trimester	4,0%	1,9%	2,1 (1,2–3,7)	0,007	2,3 (1,3–4,0)^f	0,003
Sünnitus keisrilõike teel^b						
I trimester	16,7 (14)	17,0%	0,9 (0,5–1,8)	0,947	1,0 (0,6–1,9) ^f	0,961
II trimester	19,1%	16,4%	1,2 (0,8–1,8)	0,353	1,3 (0,9–2,0) ^f	0,163
III trimester	19,5%	12,8%	1,3 (1,0–1,6)	0,036	1,3 (1,0–1,7)^f	0,019
Platsenta patoloogiad^b						
I trimester	1,2%	1,8%	0,7 (0,1–4,9)	0,691	0,6 (0,1–4,5) ^f	0,621
II trimester	2,2%	1,7%	1,3 (0,4–3,7)	0,643	1,2 (0,4–3,5) ^f	0,731
III trimester	2,0%	1,3%	1,6 (0,8–3,2)	0,216	1,6 (0,8–3,2) ^f	0,232
Verekaotus sünnitusel > 500 ml^b						
I trimester	7,2%	10,5%	0,7 (0,3–1,5)	0,343	0,7 (0,3–1,5) ^g	0,341
II trimester	12,2%	10,8%	1,2 (0,7–1,9)	0,546	1,2 (0,7–1,9) ^g	0,554
III trimester	14,8%	8,6%	1,8 (1,4–2,4)	< 0,001	1,8 (1,4–2,4)^g	< 0,001
Vereülekanne sünnituse järel^b						
I trimester	6,0%	2,3%	2,6 (1,0–6,7)	0,046	2,0 (0,7–5,8) ^g	0,184
II trimester	4,4%	2,4%	1,9 (0,9–4,0)	0,117	1,6 (0,7–3,7) ^g	0,257
III trimester	5,2%	1,4%	3,8 (2,2–6,7)	< 0,001	3,8 (2,1–6,6)^g	< 0,001
Lapsel 5. minuti Apgar < 7^a						
I trimester	3,7%	1,7%	2,3 (0,7–7,6)	0,181	0,3 (0,02–5,4) ^b	0,451
II trimester	5,6%	1,4%	4,1 (1,9–8,6)	< 0,001	1,2 (0,4–3,9) ^b	0,772
III trimester	1,5%	1,2%	1,3 (0,6–3,0)	0,461	1,3 (0,6–3,0) ^b	0,540
Surnultsünd^a						
I trimester	1,2%	0,3%	4,2 (0,5–35,1)	0,188	4,3 (0,5–38,8) ^f	0,188
II trimester	1,1%	0,3%	3,9 (0,8–20,4)	0,103	4,6 (0,8–24,7) ^f	0,078
III trimester	0,3%	0,1%	4,3 (0,4–48,0)	0,231	4,6 (0,4–50,7) ^f	0,216

^a Analüüsist on välja jäetud kaksikute andmed.

^b Analüüs on kohandatud järgmiste tunnustega: ema vanus, kehamassiindeks, raseduse kestus sünnitusel.

^c Analüüs kohandatud järgmiste tunnustega: ema vanus, kehamassiindeks, suitsetamine, raseduse kestus sünnitusel.

^d Analüüs on kohandatud järgmiste tunnustega: ema vanus, kehamassiindeks, suitsetamine.

^e Analüüs on kohandatud järgmiste tunnustega: ema vanus, kehamassiindeks.

^g Analüüs on kohandatud järgmiste tunnustega: ema vanus, kehamassiindeks, sünnitus keisrilõike teel.

* p-väärtus saadud χ^2 -testi abil, sest I trimestril aneemiaga rasedate hulgas ei olnud ühtki preeklampsia juhtu. p < 0,05 on esile tõstetud on rasvases kirjas.

Rauapreparaatide tarvitamine raseduse ajal

Esimesel trimestril tarvitas rauapreparaate 3,3% (n = 76) kõikidest rasedatest, kusjuures vereanalüüs oli tehtud 74-le rauapreparaate tarvitanud rasedale. Vereanalüüsi väärtuste alusel sai neist aneemiad diagnoosida ainult 21,6%-l (n = 16) juhtudest. Teisel trimestril tarvitas rauapreparaate rohkem rasedaid: 11,3% (n = 288). Sarnaselt esimese trimest-

riga ilmnis ka siin, et paljud rasedad, kellel aneemiad vereanalüüsi põhjal diagnoosida ei saanud (hemoglobiini tase > 105 g/l), tarvitasid rauapreparaate (73,7%, n = 199).

Kolmandal trimestril oli rauapreparaatide tarvitamise sagedus kasvanud veelgi: 25,9%-ni kõikidest rasedatest. Rauapreparaatide kasutajad jagunesid nii aneemiaga kui ka aneemiata rasedate hulgas peaaegu võrdselt, vastavalt 47,8% ja 52,2% (vt joonis 1).

Rauapreparaatide tarvitamise seos aneemia ning rasedustüsistustega

Rauapreparaatide tarvitamise seost erinevate rasedustüsistuste tekkimisega hinnati eraldi aneemia diagnoosi ja diagnoosita rasedate hulgas. Seejuures keskenduti ainult neile teguritele, millega eelneva analüüsi käigus ilmnis seos aneemia ja rasedustüsistuse vahel.

Kõikidest esimesel trimestril aneemiaga rasedatest tarvitas rauapreparaate vaid 16,8%. Nende hulgas ei esinenud ühtki raseduse katkemise või meditsiinilisel näidustusel katkestamise juhtu. Kuigi esimese trimestri aneemia seondus suurema riskiga sünnitusjärgseks vereülekaneks, ei olnud rauapreparaatide kasutajate (n = 16) ja mittekasutajate (n = 79) vahel olulist erinevust sünnitusjärgse vereülekanne vajaduses (šansside suhe 2,7; 95% usaldusvahemik 0,4–16,1) (vt tabel 3).

Teisel trimestril rauapreparaate tarvitanute rasedate hulk oli suurem (n = 270), kuid ainult 35,7% aneemiaga rasedatest kasutas suukaudset rauaasendusravi. Samas tarvitas rauapreparaate 11,0% rasedatest, kellel aneemiat vereanalüüsi vastuste põhjal diagnoosida ei saanud. Seega ilmnis uuringu põhjal, et aneemia on enneaegse sünnituse riskitegur (vt tabel 2). Rauapreparaatide kasutamine aneemiaga rasedate hulgas ei andnud statistiliselt olulist muutust nii

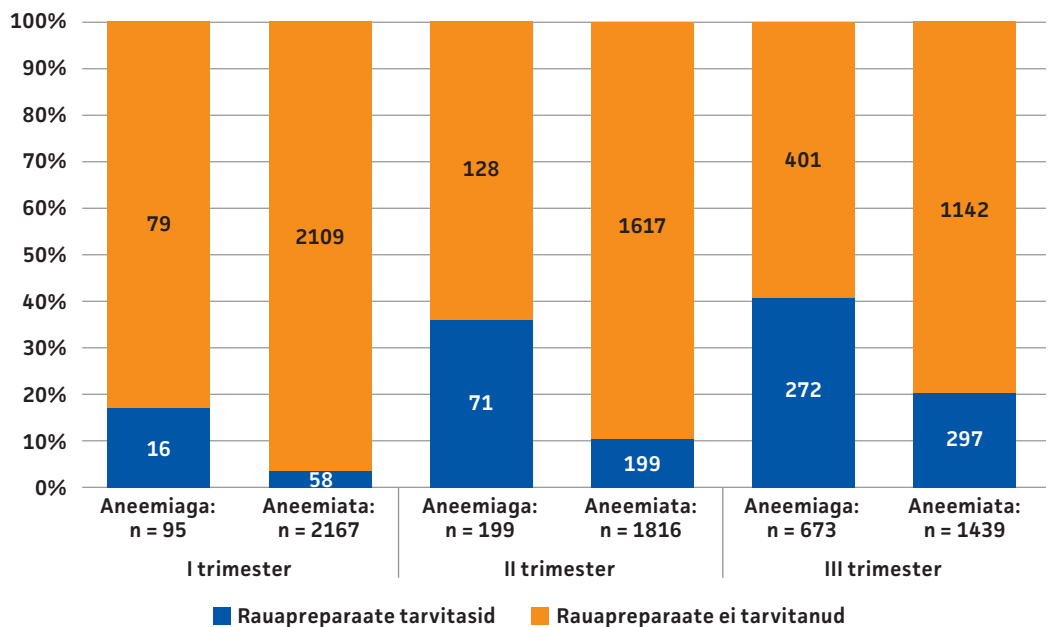
enneaegse sünnituse kui teiste uuritud rasedustüsistustega (vt tabel 3).

Kõigist kolmanda trimestri aneemiaga rasedatest (n = 673) tarvitas rauapreparaate 40,4% (n = 272). Nende hulgas, kes kasutasid rauapreparaate, esines võrreldes mittetarvitajatega oluliselt vähem preeklampsiat, vastavalt 1,1% ja 6,2%; šansside suhe 0,2 (95% usaldusvahemik 0,01–0,6). Samuti seondus rauapreparaatide tarvitamine aneemia korral väiksema šansiga sünnitada keisrilõike teel, vastavalt 14,7% ja 22,4%, šansside suhe 0,6 (95% usaldusvahemik 0,4–0,9). Aneemiaga rasedad, kes kasutasid rauapreparaate, said ligi poole võrra harvem vereülekanne (vastavalt 3,7% ja 6,7%) ning ka üle 500 ml verekaotust esines neil harvem, kuigi statistiliselt olulist erinevust ei ilmnunud (p = 0,1). Kui rasedal aneemiat ei esinenud, siis rauapreparaatide kasutamine rasedustüsistuse esinemissagedusega ei seondunud (vt tabel 3).

ARUTELU

Uuringu „Happy Pregnancy“ andmete analüüs annab detailse ülevaate aneemia ja selle riskitegurite levimusest rasedate seas ning nende seostest rasedustüsistustega, samuti rauapreparaatide kasutamisest ja selle seosest rasedustulemiga.

Kinnitust leidis varem kirjandusest teadaolev tendents, et aneemia levimus rase-



Joonis 1. Rauapreparaate tarvitanud ja mittetarvitanud rasedate seos rasedusaegse aneemiaga I, II, III trimestril uuringu „Happy Pregnancy“ valimis.

Tabel 3. Rasedustüsituste seos rauapreparaatide tarvitamisega aneemiaga ja aneemiata rasedate hulgas raseduse jooksul uuringu „Happy Pregnancy” valimis

Rasedustulem	Raua- preparaatide tarvitajad	Raua- preparaatide mittetarvitajad	Šansside suhe (95% usaldus- intervall)	Raua- preparaatide tarvitajad	Raua- preparaatide mittetarvitajad	Šansside suhe (95% usaldus- intervall)
	Aneemiaga rasedad I trimestril	Aneemiata rasedad I trimestril				
Raseduse lõpe enne 22. rasedusnädalat	0%	7,6%	p > 0,05*	5,2%	2,2%	2,4 (0,7–7,9)
Vereülekanne sünnituse järel	12,5%	5,1%	2,7 (0,4–16,1)	3,5%	2,4%	1,5 (0,3–6,2)
	Aneemiaga rasedad II trimestril			Aneemiata rasedad II trimestril		
Lapse sünnikaal < 2500 g	11,8%	12,1%	1,0 (0,4–2,6)	1,5%	3,8%	2,5 (0,8–8,0)
Enneaegne sünnitus	18,3%	11,9%	1,7 (0,7–3,7)	2,5%	5,9%	0,4 (0,2–1,0)
Lapsel 5. minuti Apgar < 7	4,4%	6,5%	0,7 (0,2–2,5)	1,6%	1,4%	1,1 (0,3–3,8)
	Aneemiaga rasedad III trimestril			Aneemiata rasedad III trimestril		
Väikesekaaluline vastsündinu	4,4%	6,5%	0,7 (0,3–1,3)	6,5%	10,2%	0,6 (0,4–1,0)
Preeklampsia	1,1%	6,2%	0,2 (0,01–0,6)	0,3%	2,4%	0,1 (0,02–1,0)
Sünnitus keisrilõike teel	14,7%	22,4%	0,6 (0,4–0,9)	15,9%	16,5%	0,9 (0,7–1,4)
Verekaotus > 500 ml sünnitusel	13,0%	16,4%	0,8 (0,5–1,2)	10,7%	8,4%	1,3 (0,8–2,0)
Vereülekanne sünnituse järel	3,7%	6,7%	0,5 (0,3–1,1)	1,4%	1,5%	0,9 (0,3–2,7)

* χ^2 -testi, šansside suhe ja 95% usalduspiirid on kohandatud sündinud laste arvule (v.a. raseduse lõpe enne 22. rasedusnädalat).

duse jooksul suureneb: kolmandal trimestril esineb aneemiat rasedate seas oluliselt rohkem kui teisel või esimesel trimestril. Võrreldes teiste arenenud riikidega on levimusnäitaja meie rasedate hulgas samas suurusjärgus (3). Esimesel trimestril esines aneemiat vanemate rasedate (vanus üle 35 a) seas rohkem, kuid järgnevatel trimestritel seda seost ei ilmnenud. Haridustase, varasemate raseduste ja sünnituste arv, samuti lapse sugu aneemiaga ei seostunud. Kaksikuid ootavate rasedate seas esines aneemiat rohkem kõikidel trimestritel.

Uuritud valimis ei ilmnenud seost suitsetamise ning alkoholi tarvitamisega. Selle põhjus on tõenäoliselt suitsetajate ja alkoholi tarvitajate väheses hulgas ning tarbimises vähestes kogustes ning see on igati röömustav tulemus. Samas ilmnes, et piiratud segatoitumisega (nn mittelihatoitudlised) ja veganist rasedate hulgas esines aneemiat esimesel trimestril kolm korda rohkem kui tavadieediga rasedatel ning see viitab uute riskitegurite lisandumisele tänapäeval.

Uuringu tulemused kinnitasid varem kirjandusest tuntud riskitegurite seost

rasedustüsitustega. Rasedusaegne aneemia on enneaegse sünnituse, lapse väikse sünnikaalu, samuti sünnitusega seonduva verejooksu riskiteguriks. Kõige tugevamad seosed olid oodatult raseduse kolmanda trimestri aneemia ning sünnitusjärgse verejooksu esinemise vahel. Mõnevõrra üllatuslikult ilmnes, et rasedusaegne aneemia kolmandal trimestril seonduv väiksema riskiga raseduse kestuse kohta väiksema sünnikaaluga lapse sünniks. Kui võtsime arvesse ka ema vanust, KMI-d ning raseduskestust, siis seos enam oluliseks ei osutunud, viidates muude tegurite suuremale rollile lapse kasvu määramisel, kui seda on aneemia.

Rauapreparaatide tarvitamine raseduse jooksul, eriti aga esimesel ja teisel trimestril, ei näi alati olevat põhjendatud. Preparaate tarvitatakse nii aneemia olemasolu korral kui ka selleta. Raseduse esimesel trimestril tarvitas rauapreparaate vaid kuuendik (16,8%) ning teisel trimestril kolmandik (35,7%) aneemiaga rasedatest. Suhteliselt väike hulk aneemiaga rasedaid, kes rauaasendusravi said, on ilmselt põhjuseks, miks ei ilmnenud rauapreparaatide

rasedustulemit muutvat efekti. Kolmandal trimestril kasutas aneemia korral rauapreparaate 40% rasedatest ja nende hulgas ilmnis väiksem risk preeklampsia tekkeks ning keisrilõikeks.

Verekaotust üle 500 ml ja vajadust sünnitusjärgseks vereülekaneks oli samuti rauapreparaatide tarvitajatel harvem, kuid need seosed jäid siiski piiripealseks, tõenäoliselt liiga vähese sihipäraselt raua tarvitanud patsientide tõttu. Profülaktiline rauapreparaatide tarvitamine rasedatel, kel pole aneemiat, ei seonu ühegi rasedustulemi muutusega. Järeldus on täielikult kooskõlas ka raseduse jälgimise juhendis toodud seisukohtadega (11).

Korraldatud uuringust võib välja tuua selle, et nii põhjalikku analüüsi aneemia ning rauapreparaatidega seonduva kohta Eesti rasedate seas meie teada seni tehtud ei ole. Aneemia diagnoosimine põhines laboratoorsetel mõõtmistulemustel, mitte haiguslugudes toodud diagnoosil. Küllalt tihti esineb raseda rauavaegusaneemia ülediagnoosimist ning seda, et rase saab aneemia diagnoosi referentsväärtusest suurema hemoglobiinisisalduse korral. Võib ka juhtuda, et rasedakaardile jääb aneemia diagnoos üldse märkimata. Selles uuringus diagnoositi rasedal aneemia ainult vereanalüüsi hemoglobiiniväärtuse alusel.

Teiseks oluliseks uuringu tugevaks küljeks võib pidada asjaolu, et kolme trimestri jooksul hinnati erinevaid tegureid, sh aneemiat ja rauapreparaatide tarvitamise tõttu rasedustüsistuste tekkimist. Enamikus uuringutest on keskendutud ühe vereanalüüsi tulemuse põhjal saadud aneemia staatusel, tavaliselt on arvestatud kõige esimest vereanalüüsi, mis on tehtud esimesel trimestril. Esitatud uurimistöös arvestati kõikide raseduse jooksul tehtud vereanalüüside tulemustega ning iga trimestri korral läks arvesse hemoglobiini väikseim väärtus.

Käesoleva analüüsi üheks suuremaks nõrgaks küljeks võib pidada seda, analüüsis ei eristatud aneemia alaliike. Kirjandusele tuginedes on teada, et rasedusaegne aneemia on enamikul juhtudel (75–80%) tingitud rauavaegusest (2, 3). Ka meie uuringus oli aneemiaga rasedate hulgas neid, kellel esines raseduse ajal B₁₂-vitamiini või folaadi vähesust, kuid nende rasedate osatähtsus oli väike. Raseduse jälgimise juhendi (11) kohaselt määratakse ferritiini, folaadi ja

B₁₂-vitamiini sisaldus vaid teatud juhtudel, mistõttu aneemia põhjuse usaldusväärne hindamine ei olnud meie valimis võimalik.

Teiseks puuduseks on rauapreparaatide tarvitamise registreerimine. Andmed tarvitatud preparaate kohta esitasid rasedad ise ning seda ka küsimustikus üsna vabas vormis. Sageli ei olnud küsimustikus märgitud preparaate nimesid, kasutamise täpset aega ega kestust, mistõttu ei ole järelduste tegemine nii täpne. Arvesse ei läinud ka erinevate multivitamiinide tarvitamise andmed, k.a need multivitamiinid, mille koostises on rauaühendeid. Samas on andmed kogutud prospektiivselt raseduse ajal, mis vähendab unustamisest ja andmete valikulisest esitamisest tulenevat ebatäpsust ning seega suurendab andmete usaldusväärsust. Kuigi tegemist on suuremahulise uuringuga, ei võimaldada see võrrelda erinevate rauapreparaatide efekti ega vastata küsimusele, milline turul olevatest rauapreparaatidest on parim.

JÄRELDUSED

Teadlikkuse paranemisele vaatamata on rauavaegusaneemia esinemine rasedate seas ülemaailmne probleem, mistõttu on oluline rasedaid jälgida aneemia suhtes raseduse eri etapis. Vaja on tõhustada raseduse jälgimise juhendis toodud diagnoosikriteeriumite järgimist ja rauavaegusaneemia ilmnemisel rakendada sihipäraselt rauaasendusravi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikkel on valminud välise rahastamiseta autori sõltumatu uurimistöö tulemusel.

SUMMARY

Anaemia and iron supplement usage in pregnancy: association with pregnancy complications

Karina Luik¹, Kristiina Rull^{1, 2, 3}

Objectives. The aim of the study was to assess the prevalence of anaemia and anaemia-related complications during the pregnancy and to address the association between iron supplementation and pregnancy complications.

Methods. A prospective cohort study „Happy Pregnancy recruited 2334 pregnant women at their first antenatal visit to the Women’s

¹ Women’s Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tartu, Estonia,

³ Department of Biomedicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:

Karina Luik
karina.luik@gmail.com

Keywords:

iron deficiency anaemia, pregnancy, prenatal outcome, risk factors

Clinic, Tartu University Hospital, in 2013–2015. Data about the course and outcome of pregnancy was obtained from medical records and data about iron supplementation was obtained from three questionnaires filled in by the pregnant women in each trimester. Anaemia was defined by haemoglobin level <110 g/l in the first and third trimesters, and <105 g/l in the second trimester.

Results. The prevalence of anaemia was 4.2% in the first, 9.9% in the second, and 31.9% in the third trimester. Anaemia occurred more frequently among women with a restricted diet, lower body mass index, younger age and twin pregnancy. Anaemia in the first trimester increased the risk for pregnancy loss (OR 3.1 [95% CI 1.3–7.5]), in the second trimester, for preterm delivery (OR 2.3 [1.4–3.9]), in the third trimester, for preeclampsia (OR 2.3 [1.3–4.0]), birth of a newborn small for gestational age (OR 1.6 [1.3–2.5]), postpartum haemorrhage (OR 1.8 [1.4–2.4]), and blood transfusion after delivery (OR 3.8 [2.1–6.6]).

Iron supplements were used by 3.3%, 11.3% and 25.9% of the pregnant women in the first, second and third trimester, respectively. Among the women with anaemia, iron replacement therapy in the third trimester reduced the risk of preeclampsia (1.1%, versus 6.2%, OR 0.2 [0.01–0.6]) and the rate of caesarean section (14.7 % versus 22.4%, OR 0.6 [0.4–0.9]). Among women without anaemia, iron replacement therapy had no effect on any pregnancy complication.

Conclusions. Anaemia in pregnancy increases the risk for pregnancy loss, preterm birth, preeclampsia, birth of a newborn small for gestational age, and postpartum haemorrhage. Iron supplements reduce the risk for preeclampsia and the rate of caesarean section only among pregnant women with anaemia.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28:144–6.
2. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013;33:281–91.
3. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol* 2015;52:339–47.
4. Bauer KA. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes. Uptodate. Last update 03.02.2020 [Internet]. Kättesaadav: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes>, päring 09.06.2020.
5. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia- prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Int Med* 2012;23:529–33.
6. 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* 2005;122:182–6.
7. Rahmati S, Delpishe A, Azami M, Ahmadi MRH, Sayehmiri K. Maternal anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod BioMed* 2017;15:125–34.
8. Bánhidy F, Ács N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 2011;27:65–72.
9. Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr* 2017;106 (Suppl 6):1555S–8S.
10. Hwang JY, Lee JY, Kim KN, et al. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: results from Mothers and Children's Environmental Health study (MOCHE). *Nutr J* 2011;12:38.
11. Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend. Raseda jälgimise juhend. [Internet]; 2018. Kättesaadav: <http://rasedajalgimine.weebly.com/hematoloogiliste-probleemide-skriining.html>, päring 09.06.2020.
12. Sildver K, Veerus P, Lang K. Sünnikaalukõverad Eestis ja sünnikaalu mõjutavad tegurid: registripõhine uuring. *Eesti Arst* 2015;94:465–70.