

## Gebelikte Demir ve Folat Eksikliği Anemisinde Kanıta Dayalı Güncel Yaklaşımlar

### Current Approaches Based on Evidence in Iron and Folate Deficiency Anemia in Pregnancy

Zümrüt BİLGİN<sup>1</sup>, Nurdan DEMİRCİ<sup>2</sup>

1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

Anemi, gebelikte en yaygın hematolojik bir sorundur. Dünyadaki gebe kadınların %38.2'sinin anemik olduğu, tahmin edilmektedir. Türkiye'de üreme çağındaki kadınlarda anemi sıklığının %20 ile %39.9 arasında değiştiği belirtilmektedir. Gebelik dönemindeki anemiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Gebelikte sıklıkla edinsel yetmezlik anemilerinden olan demir eksikliği ve daha az sıklıkla da folik asit eksikliği anemisi oluşur. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin en temel nedeni; gebelik öncesinde demir düzeyinin düşüklüğü, gebelikte absorpsiyonun artması ile artan gereksinimdir. Demir eksikliği anemisinin tanısı için öncelikle hemogloblin (Hb) ve serum ferritin düzeyi ölçülür. Gebelikte en düşük Hb değeri 1. ve 3. trimesterde <11 gr/dL, 2. trimesterde <10,5 gr/dL'olmalıdır. Gebelikte anemi; annenin hastalanma ve ölüm riskinde artışla (%20-40 oranında), fetüste ise intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve perinatal mortalite riskinde artışla ilişkilidir. Maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi için gebe kadınlara demir ve folat desteği verilmesi önemlidir. Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisi birinci basamak tedavi olarak verilir. Oral tedavi yanıtızlığı, tedaviye uyum sorunu, çok düşük hemogloblin değerleri ve hızlı demir replasmanına ihtiyaç duyulması gibi durumlarda intravenoz (İV) demir tedavisi tercih edilmektedir. Bu derlemede gebelikte demir ve folat eksikliği anemisinde kanıta dayalı güncel yaklaşımların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** gebelik, anemi, demir eksikliği, folat eksikliği, kanıta dayalı yaklaşım

#### ABSTRACT

Anemia is the most common hematologic problem during pregnancy. It is estimated that 38.2% of pregnant women in the world are anemic. The frequency of anemia in women of reproductive age in Turkey is reported to vary between 20% and 39.9%. Anemia during pregnancy is evaluated in two groups as acquired and inherited. During pregnancy, iron deficiency, which is often an acquired deficiency anemia, and less frequently folic acid deficiency anemia occur. The main cause of iron deficiency anemia (IDA) is; The low level of iron before pregnancy, increased absorption during pregnancy is an increasing need. Hemoglobin (Hb) and serum ferritin levels are measured primarily for the diagnosis of iron deficiency anemia. The lowest Hb value during pregnancy should be <11 gr/dL in 1st and 3rd trimester and <10.5 gr/dL in second trimester. Anemia in pregnancy; increased risk of illness and death of the mother (20-40%), and increased risk of intrauterine growth retardation, low birth weight, preterm delivery and perinatal mortality in the fetus.

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** 1. Zümrüt BİLGİN, Dr. Öğretim Üyesi

**Adres:** Başibüyük Caddesi. No: 9,

34854 Maltepe, İstanbul

**Tel:** +90 (216) 550 63 80

**E-Posta:** zumrutbilgin45@gmail.com

**Makale Geliş:** 11.10.2018

**Makale Kabul:** 23.07.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.469571>

*In order to prevent maternal and fetal complications, it is important to give iron and folate support to pregnant women. Oral iron therapy in iron deficiency anemia is given as the first-line therapy. Intravenous (IV) iron treatment is preferred in cases such as failure of oral treatment, compliance to treatment, very low hemoglobin values and need for fast iron replacement. In this review, it is aimed to examine the evidence based current approaches in iron and folate deficiency anemia during pregnancy.*

**Keywords:** pregnancy, anemia, iron deficiency, folate deficiency, evidence-based approach

#### GİRİŞ

Anemi, gebelikte en yaygın ve yaygınlığı farklı popülasyonlara göre değişen hematolojik bir sorundur. Gebelikte anemi prevalansı toplum ve bireylerin; sosyo-ekonomik koşulları, yaşam şekilleri, gıda alışkanlıkları, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalık oranlarındaki farklılıklara göre önemli ölçüde değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre dünya nüfusunun %30'undan fazlasının anemik olduğu, gebelikte bu oranın %36-80 arasında değiştiği (ortalama %38.2'inin anemik) gelişmiş ülkelerde %18, gelişmekte olan ülkelerde %35-75 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de üreme çağındaki kadınlar arasındaki anemi yaygınlığı (prevalansı) ise %20 ile %39.9 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en yaygın hematolojik sorun olan maternal aneminin gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Gebelikte anemi, annenin hastalanma ve ölüm riskinde artış, fetüste ise büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, perinatal mortalite riskinde artışla ilişkilidir. Ayrıca maternal anemi; doğrudan veya dolaylı nedenlerle (kardiyak yetmezlik, preeklampsi, antepartum hemoraji, postpartum hemoraji ve puerperal sepsis) anne ölümlerinin %20-40'ından sorumludur (1-3).

Maternal anemiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Edinsel anemiler arasında yetmezlik anemileri (demir, folat ve vitamin B12), kanamaya bağlı anemiler, kronik hastalık anemisi, kazanılmış hemolitik anemi ve aplastik anemi sayılabilir. Gebelikte sıklıkla demir eksikliği ve daha az sıklıkla da folat eksikliği anemisi görülür. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin en temel nedeni; gebelik öncesinde demir düzeyinin düşüklüğü, gebelikte absorpsiyonun artması ile artan gereksinimdir. Kadınlar (yaklaşık 2/3'ünün)'larda artan gereksinim karşılanmadığı durumlarda anemi özellikle demir eksikliği anemisinin oluşur. Hemogloblin düzeyinin düşüklüğü olarak tanımla-

nan anemiye Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention=CDC) gebelikte; 1. ve 3. trimesterde Hb değerinin 11 g/dL'nin veya hemotokrit değerinin %33'ün altında, 2. trimester için ise Hb değerinin 10.5 g/dL'nin veya hemotokrit değerinin %32'nin altında olması olarak tanımlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü ise sağlıklı ve gebe olmayan kadınlarda en düşük hemoglobin düzeyinin 12 g/dL, gebelikte 11 g/dL veya üzerinde, ikinci trimesterde ise 10.5 g/dL'nin altına düşmemesi gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca anemi kendi içinde hafif (Hb 10-10.9 gr/dL), orta (Hb 7-9.9 gr/dL), ağır (Hb <7 gr/dL) anemi olarak sınıflandırılmıştır (2-5).

## Gebelikte Hematolojik Değişiklikler

Gebelikte en önemli fizyolojik hematolojik değişikliklerden biri kan hacmindeki artıştır. Gebelikte sürecinde, hem kırmızı kan hücresinde hem de plazma hacminde belirgin bir artış olur, bu artış 34. gebelik haftasına kadar artarak devam eder. Bununla birlikte, plazma hacmi kırmızı kan hücresinden daha fazla artarken (ortalama %32-38 oranında), eritrositler ve kanın diğer şekilli elemanları ise ortalama %18-25 oranında bir artış gösterir. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren plazma volümü eritrositlere göre oransız bir şekilde arttığından, özellikle 2. trimesterde daha belirgin dilüsyonel anemisi oluşmaktadır. Bu durum gebeliğe bağlı fizyolojik anemi (dilüsyonel anemi) olarak da adlandırılmakta, ancak dilüsyonel anemide Hb değerinin %10'un altına düşmemesi beklenmektedir. Annenin demir depoları yeterli ve doğumda aşırı kan kaybı yoksa gebeliğe bağlı anemi postpartum 6. haftada düzelmektedir (1, 4, 6).

## Gebelikte Anemi Nedenleri

Gebelikte birçok faktör anemiye neden olurken, anemi türlerine göre nedenler değişebilir. Demir, folat, B12 vitamini eksikliği veya emilim bozukluğu aneminin en sık nedeni olurken; kemik iliği yetmezliği, kan yapımında bozulma, deoksiribonükleik asit (DNA) ve hemoglobin sentez bozukluğu, eritropoetin (EPO) yapımında bozulma, kronik enfeksiyonlar, kan kaybı, kan hücrelerinin yıkımında hızlanma ve konjenital faktörler aneminin nadir diğer nedenlerindedir. Gebelikteki anemilerin %90'ı demir eksikliği anemisi %10'u ise; folik asit, B12 vitamini eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi anemisi şeklinde görülür (1, 7).

Gebelikte Anemi Türleri ve Nedenleri	
Kazanılmış	Hereditör
Demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini, folat eksikliği anemisi	Talasemiler
Akut kan kaybına bağlı anemi	Orak hücre anemisi
İnflamasyon ve malignite ilişkili anemi	Diğer hemoglobinopatiler
Megaloblastik anemi	Hemolitik anemiler
Hemolitik anemi	
Aplastik ya da hipoplastik anemi	

## DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Beslenme anemisinin en yaygın şekli olan DEA'si hem normal popülasyonda hem de gebelerde en sık görülen anemi türüdür. DSÖ'üne göre gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerin ortalama %60'ının anemik olduğu tahmin edilmekte iken, ülkemizde gebelerdeki prevalansı bölgesel ve demografik özelliklere bağlı olarak %20 ile %50 arasında değiştiği belirtilmektedir. Gebede demir eksikliğinin gelişmesi, gebelik öncesindeki demir depo miktarı ile paralellik göstermekte, demir eksikliği erken dönemlerde normositik bir anemiye neden olurken kronikleştğinde ise mikrositer bir anemiye neden olmaktadır. Hemoglobin sentezindeki bir defekt ile karakterize olan demir eksikliği anemisinde eritrositler küçük (mikrositik) ve Fe+eksikliği nedeni ile orta kısımların renkleri soluk (hipokrom) gözüktüğünden demir eksikliği anemisine hipokrom mikrositik anemi de denilmektedir. Diğer yetmezlik anemilerinden folat ve vitamin B12'ye bağlı gelişen anemiler ise makrositer bir yapı gösterirler. Gerekli demir fetüsün demir gereksinimlerini karşılamak, doğum sırasında demir kayıplarını (kan kayıplarını) telafi etmek için kullanılır. Gebelikte demir eksikliği anemisi; preterm doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru, maternal-perinatal mortalite ve morbitide artışı ile ilişkilendirilmiştir (1, 7-9).

## Nedenleri

Gebelik sırasında demir eksikliği gelişmesini etkileyen başlıca faktörler:Gebelik öncesi demir eksikliğinin olması, gebelikte demir profilaksisinin yapıp yapılmaması, gıda ile alınan demir oranı, demirin emilebilme kapasitesi, hemoroidler, gereksinimin arttığı durumlar (sigara içme, plasental kanamalar, çoğul gebelik vb.) demirin vücut tarafından yetersiz emilimi (antiasit ilaçların uzun süre kullanılması, parazit vb.) sonucu anemi gelişir (10, 11).

## Klinik belirti ve bulgular

Aneminin anne ve fetüs üzerindeki etkileri aneminin hafif ile şiddetli olma düzeylerine göre değişebilir. Anemi semptomlarının pek çoğu non-spesifik olup; halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, iştahsızlık, uyku hali, kulak çınlaması, çalışma ve günlük aktivitelerde performansın azalması aneminin en sık saptanan semptomlarıdır. Taşikardi, çarpıntı, solukluk, dispne bazı durumlarda anemiye eşlik edebilir. Muayenede sıklıkla konjonktivada, mukozalarda ve tırnak yataklarında solukluk fark edilirken, ağır anemi varlığında ise glossit, angular stomatit, kaşık tırnak, ayak bileği ödemi gibi bulgular görülebilir. Anemi ayrıca depresyon, konsantrasyon bozukluğuna da neden olabilir (3, 10).

## Maternal etkiler

Maternal anemi; artmış düşük riski, preterm doğum (%28.2)'un, preeklampsi (%31.2)'nin ve sepsisin anemi ile ilişkili olduğu, anemik gebelerde enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı bilinmektedir (3, 7).

## Fetal etkiler

Maternal aneminin fetüs üzerindeki etkileri

aneminin derecesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Maternal hemoglobin 11 g/dL'in altında düştüğünde perinatal mortalite hızında anlamlı bir artış olurken; maternal hemoglobin düzeyinin 8 g/dL'in altına düştüğünde ise prematürite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlıklı fetüs doğumuna bağlı olarak perinatal mortalite hızında 2 ila 3 kat artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Hb 6 g/dL altına düştüğünde güven vermeyen fetal kalp atım paterni, amniyon sıvı miktarının azalması, fetal serabral vazodilatasyon sonucu fetal ölüm gelişebilir (3, 7, 12).

### Tanı

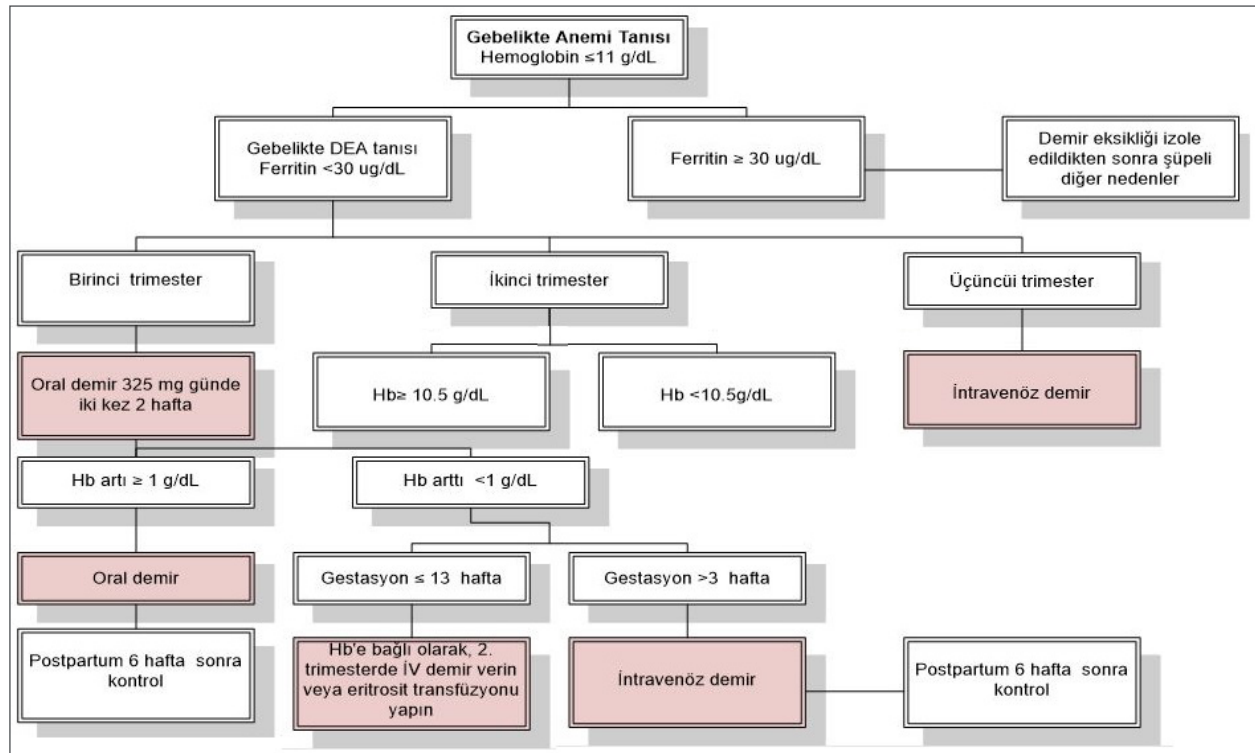
Tanı için öncelikli olarak anamnez alınır, fizik muayene yapılır, tam kan sayımı, serum demir ve ferritin düzeylerine bakılır. Serum ferritin düzeyi, demir deposunun azlığı veya fazlalığını yansıtan bir parametredir. Tanı, periferik yayma (hipokromi, mikrositoz, anizositoz), serum demiri, demir yüzde satürasyonu, ferritinde azalma ve demir bağlama kapasitesinde artma ile konulur. Soluble transferrin reseptörlerinin artışı da tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca hemoglobinopati açısından riskli hastalara ve bazı etnik risk gruplarına Hb elektroforezi uygulanabilir. Bilinen hemaglobinopatisi olan gebelerde ilk önce ferritin kontrol edilmelidir (7, 10).

### Tanıya ilişkin öneriler:

- Gebelikteki ilk ziyarette tüm kadınlara tam kan sayımı (hemoglobin hematokrit ve trombosit ölçümü) ile anemi taraması yapılmalıdır. Anemi tanısı alan gebe kadınlara ise, aneminin nedenini belirlemek için daha ileri değerlendirme yapılmalıdır (Kanit Derecesi C).
- Perinatal sonuçları iyileştirmek için gebelik öncesi kontrollerde her kadının taranması gerektiği yönünde kanıtlar vardır. Demir eksikliği açısından riski ve anemi belirtileri olan kadınlara mutlaka ta-

rama yapılmalıdır (Kanit Derecesi A).

- Demir eksikliği tanısında kullanılan ve en duyarlı test olan serum ferritin düzeyi ile birlikte Hb düzeyinin ölçülmesidir. Serum ferritin düzeyi, demir deposunun azlığı veya fazlalığını yansıtan bir parametredir. Serum ferritin demir eksikliği tanısı için en güçlü testtir (Kanit Derecesi A).
- Gebelikte normal Hb düzeyleri birinci trimesterde  $\geq 11$  g/dL düzeyinde ve ikinci ve üçüncü trimesterde  $\geq 10,5$  g/dL düzeyinde olmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Postpartum anemi Hb'nin  $< 10$  g/dL düzeyinin altında olması durumudur (Kanit Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğini değerlendirmek için en kullanışlı ve kolay kullanılabilir parametredir. Serum ferritininin  $15 \mu\text{g/dL}$ 'nin altındaki seviyeler demir eksikliği için tanı koydurucudur. Gebelikte serum ferritin  $30 \mu\text{g/l}$ 'nin altındaki bir seviye ise tedavi başlanmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 2A).
- Anemi tedavisine başladıktan 2 hafta sonra, tedaviye cevabı değerlendirmek için Hb testi yapılmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Gebelerde diğer kan tarama testlerinin yapıldığı 28 haftada, eş zamanlı olarak Hb düzeyide kontrol edilmelidir (Kanit Derecesi B).
- Anemi ve/veya şiddetli anemi (Hb  $< 70$  g L - 1) veya geç gestasyon ( $> 34$  hafta) ile uyumlu belirgin semptomları olan gebelerin, ikinci basamak kliniklere başvurmaları önerilir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1C).
- İkinci ve üçüncü trimesterde Hb  $< 11$  g /dL veya  $< 10,5$  g /dL olan kadınlar, mikrositik veya normositik anemi açısından ilk basamak olarak demir değerlendirilmesi yapılmalı, iki haftalık oral tedavi sonrası Hb düzeyindeki artış tedavinin etkinliğini göstermesi açısından önemlidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B) (10, 13-15).



Şekil 1: . Gebelikte demir eksikliği anemisinde tanı ve yönetim yaklaşım algoritması (16).



**Gerekeçe:** Anne adaylarında erken dönemde anemi varlığının araştırılmasının temel nedeni; kadınlarda anemi prevalansının yüksekliği (özellikle sık/çok sayıda doğumlar), sağlıklı beslenme alışkanlıklarının yetersizliği ve anemi varsa demir desteğinin erken dönemde başlatılmasıdır.

### Tedavi

Gebelikte, kan hacmindeki ve fetüsün gereksinimlerindeki artış nedeniyle özellikle 2. ve 3. trimesterde demir tüketimi ve gereksinimi artmaktadır. Gebelerde aneminin türü ve derecesine göre; beslenme-diyet düzenlemesi ve medikal tedavi yapılır, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonu gerekebilir.

### Diyet desteği

Gebe kadınlara demir ve protein açısından zengin, kolay sindirilebilen dengeli beslenmeleri önerilmelidir. Demir içerikli gıdalardan olan etlerden alınan demir, bitki bazlı gıdalardan alınanlardan iki veya üç kat daha fazla emilebildiğinden tercih edilmelidir. Ayrıca yemekten hemen sonra özellikle çay ve kahve alımından (demir emilimini engellediği için) kaçınılmalıdır. Bununla birlikte askorbik asit demir emilimini artırdığından bazı demir takviyeleri C vitamini içermesine rağmen, portakal suyu genellikle demir desteği alan gebelere önerilir. Vejeteryan gebelere; fasulye, mercimek, ıspanak, tam buğday ekmeçleri, bezelye, kuru kayısı, kuru erik ve kuru üzüm gibi demir içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri için teşvik edilmelidir (3, 10, 17, 18).

### Diyete ilişkin öneriler:

- Tüm gebe kadınlara beslenme-diyet konusunda danışmanlık verilmeli ve uygun bir bilgi broşürü sağlanmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tek başına diyet değişiklikleri demir eksikliği anemisini düzeltmek için yetersizdir ve demir takviyeleri gereklidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Kadınlar, oral demir takviyelerini doğru bir şekilde nasıl almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Demir emilimini maksimuma çıkarmak için portakal suyu gibi bir C vitamini (askorbik asit) kaynağı ile yemeklerden 1 saat önce aç karnına alınmasının önemi açıklanmalıdır. Diğer ilaçlar veya anti-asitler demir ilacıyla aynı zamanda alınmamalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tüm kadınlara, demir açısından zengin besin kaynakları, demir emilimini engelleyen veya artıran faktörler, yeterli demir depolarının sürdürülmesinin önemi açıklanmalı ve diyetle ilgili danışmanlık yapılmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tüm gebe kadınlara beslenme bilgisi sunulmalıdır (Kanit Derecesi A) (10, 14, 15)

### Medikal tedavi

Gebelikte mevcut demir eksikliğini düzeltmek için tek başına diyet değişiklikleri yeterli değildir ve demir takviyeleri gereklidir. Gebelerde demir absorpsiyonu artmasına karşın diyetle alınan miktar gereksinimi karşılamaya yetmediğinden, vücuttaki demir depolarının durumuna göre ek demir desteği gerekir. Kırk dört çalışmada (43.274 kadının yer aldığı), demir içeren ve demir içermeyen, plasebo içeren günlük oral takviyelerin etkileri karşılaştırılmış demir desteği alan termdeki annelerin %70

oranında anemisinin azaldığı saptanmıştır. Gebelikte demir eksikliği anemisinin geleneksel terapötik tedavi seçenekleri; oral demir desteği (oral drajeler, kapsüller ve damlalar) takviyeleri, gerektiğinde İV demir tedavisi, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonunun uygulanması şeklindedir. Demir ilaçlarının gastrointestinal (GİS) ve konstipasyon gibi yan etkilerinin olmasına karşın, gebelikte en sık oral yol tercih edilmektedir (3, 19).

Dünya Sağlık Örgütü; düşük doğum ağırlığı, maternal anemi ve demir eksikliği riskini azaltmak için doğum öncesi bakımın bir parçası olarak kadınlara oral demir ve folik asit takviyeleri önermektedir. Pek çok gelişmiş ülke, nonanemik gebe kadınlar için aralıklı demir ve folik asit takviyesi ile ilgili DSÖ'nün tavsiyelerini takip etmektedir. Hastalık kontrolü ve önleme merkezleri ilk doğum öncesi ziyarette düşük doz demir takviyesi (30 mg/gün) başlatılmasını, ikiz gebelikte ise daha yüksek doz önermektedir. Diyetten elde edilen ortalama demir ise 15 ila 18 mg/gündür. Gebelere, ikinci trimesterin başından itibaren günde 50-60 mg demir ve 250-500 mikrogram (mcg=µg) folik asit (özellikle folik asit gebelik öncesi dönemde)'te başlanmalıdır. Tedavide ise 160-200 mg/gün elementer demir (ferroz sülfat, fumarat, glukonat) en az 6 ay süreyle, gereğinde lohusalık döneminde de devam etmek üzere başlanır. Gebelik sırasındaki demir desteğinin perinatal sonuçları iyileştirdiği; demir desteği alan gebelerin bebeklerinin plasebo grubuna göre ortalama ağırlıklarının, Apgar skorlarının ve hemoglobinin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (3, 8, 20, 21).

Ciddi risk faktörlerinin varlığı (koagülasyon bozuklukları, plasenta previa vb.)'nda, anemi sorununun hızlı bir şekilde çözülmesini gerektiren durumlar (solukluk, taşikardi, taşipne, senkop, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, anjina pectoris ve serebral hipoksinin belirtileri) intravenöz (İV) demir tedavisi için potansiyel endikasyonlardır. Genel klinik uygulamada anemi için transfüzyon eşiği genellikle <6 g/dL iken, gebelikte bu eşik <7 g/dL düzeyi kabul edilir. Akut kan kaybı ve ağır anemisi (Hb değerinin 7 gr/dL altında) olan gebelere kan transfüzyonu uygulanabilir (4, 10).

### Tedaviye ilişkin öneriler:

- Demir alımı ve emilimini en üst düzeye çıkarmak için tüm kadınlara diyet bilgisi, gerekirse besin takviyesi (örn., demir, B12 vitamini veya folik asit) verilmelidir (Kanit Derecesi C).
- Demir eksikliği anemisi tanısı alan tüm gebelere günde iki kez en az 50 mg demir elementi (325 mg ferrous sulfate) önerilir (Kanit Derecesi B).
- Maternal anemi, puerperal sepsis, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskinin önlenmesi için gebe kadınlara 30 mg ila 60 mg demir ve 400 mcg folik asit içeren günlük oral demir ve folik asit takviyesi önerilir.
- Demir eksikliği anemisi olup oral tedavisi başarısız olan gebe kadınlara demir sükröz transfüzyonu düşünülmelidir (Kanit Derecesi C).
- Tüm gebe kadınlara demir takviyesi rutin olarak verilmemelidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).

- Ağır anemisi bulunan gebelerde kırmızı kan hücresi transfüzyonu düşünülmelidir (Kanıt Derecesi C).
- Bir kadına gebelik sırasında anemi tanısı konulursa, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL veya daha yüksek) yükselene kadar günlük elementer demir 120 mg'a çıkarılmalıdır. Daha sonra, anemi tekrarını önlemek için standart günlük prenatal demir dozuna devam edilmelidir (WHO 2015).
- Gebelerin ilk trimester bulantı ve kusmalarını ağırlaştırmamak ve demir ihtiyacının artan kan hacmiyle paralellik göstermesi nedeni ile tedaviye ikinci trimesterde başlanması tercih edilir (Önerilen).
- Aneminin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu bölgelerdeki gebelere (gebe kadınların en az %40'ının kan hemoglobin konsantrasyonunun <11 g/L olduğu durumlarda), günlük 60 mg demir dozu tercih edilmelidir.
- Demir eksikliği anemisi olan ve oral demir tedavisini tolere edemeyen veya yanıt vermeyen gebe kadınlarda IV demir tedavisi 2. trimesterden itibaren düşünülmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Mide bulantısı ve epigastrik rahatsızlığı olanlarda düşük demir içeriği olan preparatlar denenmeli, yavaş salımlı ve enterik kaplı formlardan kaçınılmalıdır (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Şiddetli anemisi (Hb <7 g/dL) ve belirgin semptomları veya ileri gebelik haftasında (>34 hafta) olan gebelerde demir tedavisine rağmen 2 hafta sonrasında Hb değeri düzelmeyen ve artmıyorsa diğer anemi nedenlerinin araştırılması için kadın ikinci basamağa sevk edilmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Anemik olmayan ve demir eksikliği riski düşünülmeyen gebe kadınlara rutin ferritin testi önerilmez (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Oral demir tolere edilmediği, emildiği veya hasta uyumunun şüpheli olduğu durumlarda parenteral demir endikedir (Kanıt Derecesi C-GPP).
- Sağlık Bakanlığı "Gebelere Demir Destek" programı çerçevesinde; her gebeye gebeliğin 4. ayının başlangıcından itibaren 50-60 mg/gün elementer demir preparatı başlanmasını ve doğum sonrası dönemde 3. ayın sonuna kadar demir desteğinin devam edilmesini önermektedir.
- Tüm gebeler, anemisinin düzeltilmesi ve vücut depolarının yenilenmesi için demir desteği almalıdır (Kanıt Düzeyi B).
- Gebe kadının hemoglobin konsantrasyonu normal aralıkta olduğunda, demir depolarını yenilemek için doğum sonrası en az 6 hafta veya 3 ay demir alması önerilmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1A) (10, 13, 15, 21, 22).

### Demir destek tedavisinde yan etkiler

Gebe kadınların bazılarında oral demir takviyelerine bağlı yan etkiler (mide bulantısı, epigastrik ağrı, kabızlık ve dışkıdaki siyah renk bozuklukları) gelişebilmektedir. Özellikle demir ilaçlarının emilimini artırmak için yemeklerden önce aç karnına alınması bulantı, dispepsi ve gastrik irritasyon sıklığının artmasına neden olabilir. Oral tedaviye yanıtı artırmak, yan etkileri hafifletmek, ilacın alınımını sürdürmek ve kadının kendini daha iyi hissetmesini sağlamak gerekir.

### Yan etkilere ilişkin öneriler:

- Tedavinin şekli ve ilacın türü, ilaçları nasıl ve ne zaman alınması gerektiği konusunda gebe kadını bilgilendirmek
- Her prenatal ziyarette gebe kadının diyet önerisine uygunluğu ve ilaca uyumunu değerlendirmek ve belgelemek
- Gebeliğin semptomlarını şiddetlendiren (mide yanması ve bulantı, kusma ve kabızlık vb.) demiri ilaçlarının yan etkileri konusunda kadınları bilgilendirmek
- Herhangi bir yan etkinin hafifletilmesi ve yönetimi için kadınlara önerilerde bulunmak
- Demir emilimini engellediği kanıtlanan ilaçları veya yiyecekleri açıklamak
- Oral demir alımını arttırmak için diyetle ilgili yazılı talimatlar sağlamaktır (3, 8, 10, 14).

### FOLAT EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Folat suda çözünebilir B vitaminlerinden biridir ve folik asit (FA), bu vitaminin sentetik şeklidir. Folat, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin oluşumu, fetüsün normal gelişimi Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ribonükleik Asit (RNA)'lerin oluşumunda gelişiminde etkilidir ve folata olan gereksinim özellikle son trimesterde yaklaşık iki kat artar. Gebe olmayanlarda folik asit gereksinimi günde 50-100 mikrogram (mcg=µg) iken, gebelerde günlük gereksinim 400 mcg'a yükselir. Normal doğurganlık çağındaki bir kadında sağlıklı bir diyetle günlük folat alımı yeterlidir ancak, diyetteki yetersizlik folat alımını da düşürmesi sonucu anemi oluşur. Folat eksikliği gebelik sırasındaki aneminin ikinci ve en sık nedenidir. Maternal folat eksikliği megaloblastik anemi ve doğum kusurları (Nöral Tüp Defektleri=NTD) riski ile ilişkilidir. Gebelikte folat eksikliği prevalansı %1 ile %50 arasında değişmekte olup, dünyanın ekonomik olarak yoksul bölgelerinde daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışmada, gebelik haftasının ilerlemesi ile folat eksikliğinin prevalansının arttığı; özellikle sosyo-ekonomik olarak fakir, multigravid, sigara içen ve ikiz gebeliği olan kadınlarda gebelik boyunca serum folat seviyelerinde sürekli bir düşüş olduğu gösterilmiştir (4, 16, 23).

Gebelitede düşük folat seviyeleri; düşük doğum ağırlığı, yüksek mortalite ve morbiditenin yanı sıra, kötü perinatal sonuçlar, motor ve bilişsel bozukluklar, kardiyovasküler ve metabolik hastalık risklerinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Timmermans ve ark. (2009). perikosepsiyon döneminde FA takviyesi alan kadınlarda; daha büyük plasenta, düşük doğum ağırlığı riski azalma arasında ilişki bulmuşlardır. Ayrıca folatın homosistein metabolizmasında önemli bir rol oynadığı ve homosisteini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada "yüksek homosistein ve düşük folat konsantrasyonları olan kadınlarda daha hafif plasenta ve düşük doğum ağırlığı bebekler doğdu" raporlanmıştır (23, 24).

### Klinik belirti ve bulgular

Eritrositlerin yarılanma ömrü 120 gün olduğundan folat eksikliği anemisi (megoblastik anemi)

erken dönemde bulgu vermeyebilir ve bulgularının ortaya çıkması aylar alabilir. İlerleyen dönemde yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon yeteneğinde azalma, iritabilite, baş ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, dilde keliozis, ekşi yiyeceklerin alınması sırasında dilde yanma, kilo kaybı ve iştahsızlığa neden olabilir. Özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal görülebilir. Daha az sıklıkla laboratuvar bulgularında nötropeni ve trombositopeni saptanabilir (24-26).

### Maternal ve fetal etkileri

Gebelikte folat eksikliği; kendiliğinden düşük, dekolman plasenta ve nöral tüp defektleri gibi doğuştan malformasyon riskinde artışa neden olabilir (26, 27).

### Tanı

Folat eksikliği anemisinin tanısı zordur, demir eksikliği anemisi hemen her zaman folat eksikliği ile birlikte bulunur. Folat eksikliğini belirleyen en iyi testler serum folat ve eritrosit folat seviyelerini belirleyen testlerdir (26-29).

### Tanıya ilişkin öneriler:

- Yüksek riskli (önceki gebeliklerinde NTD'li oluşan) kadınlarda maternal serum alfa fetoprotein (MSAF) değerlendirmesi NTD'ler için etkili bir tarama testi olup tüm gebe kadınlara önerilmelidir (Kanit Derecesi A).
- Yüksek serum alfa fetoprotein (AFP)'ini olan kadınlarda NTD riskini değerlendirmek için özel bir ultrason muayenesi yapılmalıdır (Kanit Derecesi B) (30).

### Tedavi

Gebelik sırasında görülen megaloblastik aneminin başlıca nedeni folik asit eksikliğidir. Gebe olmayan kadında folat ihtiyacı günde 50-100 gr iken, gebelerde ihtiyaç artar ve günlük gereksinim 400 miligram yükselir. Depo edilmiş folat miktarı organizmanın ihtiyacını yaklaşık 4-5 ay süre ile sağlayabilmektedir. Bu nedenle folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, 1. ve 2. trimesterde görülmeyp sıklıkla 3. trimesterde görülür. Gebelikte folik asit desteği yapmadan önce vitamin B12 eksikliğinin de ekarte edilmesi gereklidir, çünkü folik asit desteği B12 eksikliği bulgularını gizleyebilir. Folik asit ve multivitamin desteğinin plasenta dekolmanı ve tekrarlayan düşüklere önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir.

Gebelik planlayan tüm kadınlara NTD'lerinin oluşumunu önlemek için prekonsepsiyonel dönemde ve ilk trimester süresince 0.4 mg/gün (400 µg/gün) folik asit desteği alması önerilmelidir. Daha önce NTD'li bebek doğuranlara, aile öyküsü pozitif olanlara ve epilepsi nedeni ile valproik asit ve karbamazepin kullananlara, bir sonraki gebelikten bir ay öncesi ve gebeliğin ilk üç ayında devam edecek şekilde yüksek doz folik asit profilaksisi önerilmelidir (4 mg/gün). Folat eksikliğinin fazla görüldüğü bölgelerde ise, besinlerin folik asit ilavesi ile zenginleştirilmesi düşünülmelidir. Folat eksikliği anemisi olan kadınların yaklaşık üçte ikisinde demir eksikliği anemisi de

oluştduğundan gebelere eşzamanlı olarak demir desteği verilmeli ve tedavileri yapılmalıdır (4, 16, 27).

### Tedaviye ilişkin öneriler:

- Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi doğum kusurlarıyla (nöral tüp kusurları) ilişkilidir. Üreme çağındaki tüm kadınlara gebelik öncesi en az 1 ay önce ve gebeliğin ilk 3 ayında, NTD riskini azaltmak için günlük 400 mcg/0.4 mg folik asit alması önerilmektedir (Kanit Derecesi A).
- Nöral tüp defektli doğum yapmış olan ve malabsorbsiyon riski bulunan kadınlar prekonsepsiyonel dönemde en az bir ay ve gebeliğin ilk trimesterinde günlük diyetlerinde 4 mg folik asit almalıdır (Kanit Derecesi A).
- Üreme çağındaki tüm kadınlar (12-45 yaş) bir multivitamin olan folik asit desteğinin yararları konusunda bilgilendirilmelidir (Kanit Düzeyi III, Kanıt derecesi A).
- Üreme çağındaki tüm kadınlara, folat bakımından zengin besinlerle dengeli ve sağlıklı beslenmeleri önerilmelidir (Kanit Derecesi A).
- Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Tıp Kliniği ve Jinekoloji Koleji, gebe kalma eğiliminde olanların günde en az 0,4 mg (400 mcg) folik asit alması gerektiğini, nöral tüp defektleri veya diğer yüksek risk faktörü öyküsü olan kadınların günlük 4 mg (4000 mcg) folik asit almasını önermektedir.
- Bir kadına gebelik sırasında anemi (Hb <11 g/dL) tanısı konduğunda, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL'ye) yükselene kadar 120 mg demir ve 0,4 mg folik asit verilmelidir (WHO 2015).
- Kadınlara folattan zengin bir diyet sürdürmeleri önerilmelidir. Ancak nöral tüp defektlerine karşı maksimum koruma sağlamak için folik asit/multivitamin takviyesi gereklidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi IIIA) (2, 13, 15, 28).

### Folik asit destek tedavisinde yan etkiler

Maternal folik asit takviyesi, fetüste nöral tüp defekti riskini azaltmak için gebeliğin öncesinde ve ilk üç aylık döneminde önerilmektedir. Gebe kadınlar ilk üç aylık dönemden sonrada folik asit takviyesi almaya devam etmeleri, aynı zamanda temel gıdalara folat asit takviyesi yapılması folat alımında genel bir artışa olduğu belirtilmektedir. İnsan popülasyonu çalışmaları gebelikte folat düzeyi ile çocukluk çağı alerjik hastalığı riski arasında ilişki saptanmıştır (29).

Öte yandan zenginleştirme ile güçlendirilmiş folat seviyeleri, B12 vitamini eksikliğini maskeleydiği, çoğul gebelik riskini arttırdığı, çinko biyoyararlanımını azalttığı ve duyarlı kişilerde nöbetleri indüklediği belirtilmiştir. Catherine DeSoto ve Hitlan (2012) folik asitin genomun işleyişini epigenetik olarak değiştirdiği ve gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli etkileri olduğu ve gebelik sırasında folik asit desteğinin otizm riski artışı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca önerilen dozun üstünde folik asit desteği ve folat bakımından zengin bir diyetle kombine edildiğinde (folat içeren besin takviyeleri alan) gebelerin çocuklarında astım riskini arttırdığı raporlanmıştır (31).



**Tablo 1:** Gebelikte demir ve folik asit desteği (4).

Hedef Grup	Program	Süre
Demir eksikliği anemisinin yaygın olduğu toplumlardaki tüm gebe kadınlar	Günlük 60 mg demir+0.4mg folik asit	Mümkün olan en erken gebelik döneminde başlanır ve tüm gebelik boyunca devam eder
Demir eksikliği anemisinin yaygın olmadığı toplumlardaki tüm gebe kadınlar	Günlük 30 mg demir+0.4mg folik asit	Tüm gebelik boyunca
Postpartum dönemdeki tüm kadınlar	Prenatal oral demir ve folik asit desteğinin devamı	6 ay
Menstrüasyon gören tüm kadınlar	Haftalık (haftanın bir günü) 60mg demir + 2.8 mg folik asit	3 ay ve 6 ay ara ile tekrarlanır

### Demir ve Folat Eksikliği Anemisinde Ebelik ve Hemşirelik Yaklaşımı

Anemi yaygınlığı kadınların genetik ve obstetrik özellikleri, beslenme durumu ve davranışlarından etkilenmekte, aneminin türü ve derecesi ise semptomların şiddet (gebelerin alma solukluk, uyuşukluk ve aşırı yorgunluk, uyku zorlukları, dispne, hafif baş ağrısı, baş dönmesi ve yönelim bozukluğunu) ini belirlemektedir. Anne ve fetüs sağlığı açısından risk oluşturan aneminin önlenmesi, erken dönemde tanınması ve tedavisinin yapılmasında ebe ve hemşirelerin önemli rolleri vardır. Prekonsepsiyonel dönemden itibaren tüm kadınlar özellikle sık rastlanan demir ve folat eksikliği anemisi yönünden taranmalıdır. Basit bir kan muayenesi olan tam kan sayımı (eritrosit, Hb ve hematokrit) ve kanda periferik yayma testi ile anemik gebeler fizyolojik anemisi olan gebelerden ayırt edilmesi sağlanmalıdır. Gebelere demir ve folik asit desteğinin zamanı, ilaçların dozları ve yan etkileri açıklanmalı, diyeti düzenlenmeli ve prenatal bakımları planlanmalıdır. Oral demir takviyelerinin aç karnına ve yüksek dozlarda alınması gebe kadınlarda sıklıkla; kabızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal vb. sorunlara neden olduğu bilindiğinden, bu sorunların çözümüne yönelik kadınlara danışmanlık sağlanmalıdır.

Ayrıca demir eksikliği obstetrik kanamaların şiddetlenmesine, perineal travma veya sezaryen yara alanının iyileşmesini geciktirdiğinden doğumdan önce annenin Hb düzeyinin >10 g/dL'nin üzerinde olduğundan emin olunmalıdır. Eğer Hb <7 g/dL düzeyinde ise, annelerde postpartum kanama, kalp yetmezliği veya sepsis riskini arttırdığından, bu gebeler doğum travayı süresince olabildiğince yarı-yan yatış pozisyonunda tutulmalı, gerekirse peripartum intravenöz antibiyotik, yeterli analjezi ve aralıklı oksijen inhalasyonu sağlanmalıdır. Bu annelerin doğumda gereksiz zorlanması ve ikinci evrenin uzatılmasından kaçınılmalı, doğum sonrası Hb <8 g/dL düzeyinde ise kan transfüzyonu gereksinimi için hazırlık yapılmalıdır. Bununla birlikte demir eksikliği anemisi aşırı yorgunluğa, laktasyonun kesilmesine, süt kalitesi ve miktarının azalmasına neden olduğundan, anneler postpartum anemi yönünden değerlendirilmelidir. Sık gebelik ve doğumlar anemi sıklığı ve şiddetini arttırdığından gebeliklerin önlenmesi (en az bir yıl) için annelere kontraseptif kullanımına yönelik danışmanlık hizmeti verilmelidir (4, 6, 32, 33).

### Pratik noktalar

- Hb <11 g/dL anemi olarak tanımlanır.
- Çoğul gebelik, adölasan gebelik ve yüksek parite gebelikte anemi riskini artırır.
- Fizyolojik hemodilüsyon anemi, ikinci trimesterde azalmış Hb ile sonuçlanır.
- Beslenmeyle ilişkili demir yetersizliği yaygındır, ancak aneminin diğer nedenleri dikkate alınmalı ve dışlanmalıdır.
- Bir kadına gebelik sırasında anemi (Hb <11 g/dL) tanısı konduğunda, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL'ye) yükselene kadar 120 mg demir ve 0,4 mg folik asit verilmelidir.

### SONUÇ

Demir ve folat eksikliği anemisi tüm dünyada ve ülkemizde fertil dönemdeki kadınlarda özellikle gebelerde sağlık sorunu olmaya devam etmekte, bu durum anne ve fetüs için risk oluşturmaktadır. Sonuç olarak:Fertil dönemdeki tüm kadınlarda prekonsepsiyonel dönemden başlanarak özellikle de gebelikte demir ve folat eksikliği anemisi yönünden taranmalı, değerlendirilmeli ve gerekli girişimler erken dönemde planlanmalıdır.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan gebelere demir preparatları ve folik asit desteği başlatılmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen veya demir eksikliği anemisi dışında anemi düşünülen olgular ileri düzey araştırma ve hematoloji konsültasyonu için, bir üst sağlık merkezine sevki sağlanmalıdır. Diyetle, demir ve folat içeriğinden zengin özellikle yerel olarak mevcut olan gıdalara vurgu yapılmalı demirin emilimini artırıcı önerilerde bulunulmalıdır. Bununla birlikte mevcut demir ve folat eksikliğini düzeltmek için gıdalara demir ve folat takviyesinin yapılması, demir ve folik asit desteğinin sağlanması, tedaviye uyumun izlenmesi ve prenatal beslenme eğitimlerine tüm gebelerin katılımının teşvik edilmesi önerilir.

### KAYNAKLAR

1. Küçüköz Güleç Ü, Tuncay Özgünen F, Evrücke İC, Demir SC. Gebelikte anemi. *Archives Medical Review Journal* 2013; 22(3):300-316. <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/25315>
2. World Health Organization (WHO). *Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects*. Geneva: World Health Organization. 2015; 1-48. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161988/9789241549042\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161988/9789241549042_eng.pdf)
3. Prakash S, Yadav K. *Maternal Anemia in Pregnancy: An Overview*. *IJPPR*. 2015; 4(3):164-179. <http://ijppr.human-journals.com/wp-content/uploads/2015/11/14.Satyam-Prakash-Khushbu-Yadav.pdf>
4. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012; 26 3-24. <https://doi.10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010>
5. Friedrisch JR, Friedrisch BK. *Prophylactic iron supplementation in pregnancy:A controversial Issue*. *Biochemistry Insights* 2017; 10:1-8. <https://doi.org/10.1177/1178626417737738>
6. *The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: Recommendation statement*. *American Family Physician* 2016; 93(2):133-136. <http://www.aafp.org/afp/uspstf>

7. Uçar MG, Uçar RM, Çelik Ç. Gebelerde anemiye yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2016; 7(3):17-24. <https://www.researchgate.net/publication/308416599>
8. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period:iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol* 2015; 12:173-181. <https://doi.10.4274/tjod.01700>
9. Gupta A, Gadipudi A. Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy: Developed Versus Developing Countries *EMJ Hematol*. 2018; 6 (19):101-109. <https://emj.europeanmedical-group.com/>
10. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2012; 156, 588-600. <https://doi.10.16948/zktpib.469571oi.10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>
11. Palihawadana TS, Goonewardene IMR, Motha MBC, Williams HSA. Iron deficiency anaemia in pregnancy: diagnosis, prevention and treatment. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 61-65. [https://www.researchgate.net/profile/Thilina\\_Palihawadana2/publication/269708876](https://www.researchgate.net/profile/Thilina_Palihawadana2/publication/269708876)
12. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, Tunçalp Ö, Torloni MR, Mittal S, Jayaratne K, Lumbiganon P, Togoobaatar G, Thangaratinam S, Khan KS. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health* 2018; 6:e548-554. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30078-0)
13. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(6):534-549. <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/06/gui324CPG1505E.pdf>
14. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, Goffinet F, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hard JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine* 2018; 28: 22-39. <https://doi.10.1111/tme.12443>
15. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience: Summary. Geneva, Switzerland: WHO; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf?sequence=1>
16. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *BLOOD*, 2017 ; 129 (8):940-949. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-672246>
17. Yıldız Y, Yapar Eyi EG. Gebelikte annenin anemisi. *The Journal of Gynecology- Obstetrics and Neonatology* 2012; 9(35):1456-1459. <http://www.google.com/url?sa>
18. Brannon PM, Stover PJ, Taylor CL. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(Suppl 6):1703-1712. <https://doi.10.3945/ajcn.117.156083>
19. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD004736. <https://doi.10.1002/14651858.CD004736.pub5>
20. Namazi A. Anemia and iron supplement in pregnancy: a mini review. *JOJ Nurse Health Care* 2018; 7(3):1-3. <https://doi.10.19080/JOJNHC.2018.07.555711>
21. Vural T, Özcan A, Sancı M. Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi:Demir Desteği Kime? Ne Zaman? Ne Kadar?. *Van Tıp Derg*. 2016; 23(4):369-376. <https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD-58070-REVIEW-VURAL.pdf>
22. Rukuni R, Knigh M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy:a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015; 15:269. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>
23. Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth:the generation r study. *British Journal of Nutrition* 2009 102, 777-785. <https://doi.10.1017/S0007114509288994>
24. Kozuma S. Approaches to anemia in pregnancy. *JMAJ* 2009; 52(4):214-218. [https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009\\_04/214\\_218.pdf](https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009_04/214_218.pdf)
25. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation:The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5, 4760-4775. <https://doi.10.3390/nu5114760>
26. Sharma JB, Shankar M. Anemia in pregnancy. *JIMSA* 2010; 23 (4):253-260. <http://medind.nic.in/jav/t10/i4/javt10i4p253.pdf>
27. Gatt M, Baron YM, Lautier EC, Calleja N. Folic Acid - Prevention of birth defects. *Malta Medical Journal* 2016; 28 (4):49-54. <https://www.um.edu.mt/umms/mmj/PDF/546.pdf>
28. The US Preventive Services Task Force (USPSTF) Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017; 317(2):183-189. <https://doi.10.1001/jama.2016.19438>
29. McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and childhood allergic disease outcomes: a question of timing?. *Nutrients* 2017; 9 (123):2-14. <https://doi.10.3390/nu9020123>
30. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA*. 2016 2(2): FSO116. <https://doi.10.4155/fsoa-2015-0015>
31. Catherine DeSoto M, Hitlan RT. Synthetic folic acid supplementation during pregnancy may increase the risk of developing autism. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2012; 2 251-261. <https://doi.10.3233/JPB-120066>
32. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907-916. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
33. Chowdhury S, Rahman M, Moniruddin ABM. Anemia in pregnancy. *Medicine Today* 2014; 26(1):49-52. <https://www.banglajol.info/index.php/MEDTODAY/article/viewFile/21314/14634>.