

Bölüm 13

GEBELİK ve ANEMİ

Pınar KIRICI¹
Seval Müzeyyen ECİN²
Nihal MAVRAL³

Gebelerde anemi dünya da önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) , gebelikte 1. ve 3. trimesterde hemoglobin (Hb) değerinin 11 g/dl'nin veya hemotokrit değerinin %33'ün altında olması, 2. trimester için ise Hb değerinin 10.5 g/dl'nin veya hemotokrit değerinin %32'nin altında olmasını gebelikte anemi olarak tanımlanmıştır (1). Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO), birinci trimester da Hb< 11 mg/dL (Hematokrit (Hct)< %33), ikinci trimesterde Hb <10,5 mg/dL (Hct<%32-33), üçüncü trimesterde <Hb< 10,5 mg/dL (Hct %33Hb), postpartum Hb<10gr/dL (Hct<%30) anemi olarak tanımlamıştır (2,3). Hb değerinin 7 g/dl'nin altında olması ise ağır anemi olarak tarif edilmiştir (4). Gebelikte beslenme eksikliğine bağlı olarak B12, folat, demir eksikliği; kırmızı kan hücresi bozukluklarına bağlı olan talasemi ve orak hücreli anemi; gebelikte görülen mikroanjiopatik anemi olan HELLP sendromu gibi aneminin birçok sebebi bulunmaktadır. Gebelerde en sık görülen fizyolojik anemi, mikronütrisyon eksikliğine bağlı gelişen en sık anemi türü ise demir eksikliği anemisidir (5).

Anemi sınıflandırmasında iki genel yaklaşım mevcuttur. Birinci sınıflandırma hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş sebeplerine bağlı kinetik yaklaşım, ikinci si ise eritrositlerin büyüklüğüne (MCV) göre olan morfolojik sınıflandırmadır (6)

Kinetik Sınıflandırma: Anemi; eritrosit üretiminde azalma ve inefektif eritropoez, eritrosit yıkımında artma ve kan kaybına bağlı üç gruba ayrılmıştır.

1. Eritrosit üretiminde azalma: Eritrosit üretiminin eritrosit yıkımından az olması durumunda oluşmaktadır. Bu grupta;

¹ Dr. Öğr. Görevlisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, E- mail: kiricipinar1453@gmail.com

² Uzm. Dr. , T.C. Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İş ve Meslek Hastalıkları B.D. E- mail: seval44ecin@gmail.com

³ Op. Dr. , Özel Lotus Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Tüp Bebek Kliniği ,Urfa. E-mail:nimavral@yahoo.com

- B12 veya demir gibi beslenme eksikliğine bağlı anemiler,
- Aplastik anemi, pure RBC aplazisi veya kemik iliği infiltrasyonu gibi kemik iliğinde RBC prekürsörlerinin sentezinin engellenmesi,
- Radyasyon, kemoterapi gibi kemik iliği süpresyonu,
- Eritrosit sentezini indükleyen tropik hormonların sentezinin engellenmesi (kronik böbrek yetmezliğine bağlı eritropoetin sentezinin, hipotridiye bağlı troid hormonlarının, hipogonadizm bağlı andojen sentezinin azalması)
- İnflamasyon, enfeksiyon veya malignitelere bağlı meydana gelen anemiler bu grup içerisinde yer almaktadır.

İnefektif eritropoez: Megaloblastik anemi, Alfa ve Beta Talesemi, Miyelodisplastik sendrom, sideroblastik anemi bu grup içerisinde yer almaktadır.

2. Eritrooit yıkımında artma:

- Herediter hemolitik anemiler (herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talesemi major, Pürivat kinaz eksikliği)
- Kazanılmış hemolitik anemiler (Coombs pozitif hemolitik anemiler, Trombotik trombositik purpura, paraksismal nokturnal hemoglobüri)
- Hipersplenizm

3. Kan kayıpları (7).

Morfolojik Sınıflandırma: Anemi sınıflandırılmasında daha çok bu sınıflandırma türü kullanılmaktadır.

Normositik anemi: MCV 80-100 fL (Femtolitre) arasında ise normositik anemi olarak sınıflandırılmaktadır.

- Ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi sistemik bozukluklar,
- Kardio-renal sendrom,
- Kanserle ilişkili anemiler,
- Hastane yatışlarına bağlı kazanılmış anemiler (7).

Mikrositik Anemi: MVC 80 fL'den küçük ise mikrositik anemi olarak sınıflandırılır.

- Demirin azaldığı durumlar: Demir eksikliği anemisi, Bakır eksikliği, kronik hastalıklar
- Kazanılmış hem sentezinin bozulması: Kurşun zehirlenmesi, kazanılmış sideroblastik anemi
- Globulin üretiminin azalması: Talasemi ve diğer hemoglobinopatiler (8).

Makrositik Anemi: MVC 100 fL'den büyük ise makrositik anemi olarak tanımlanmaktadır.

- Eritrosit prekürsörlerindeki nükleik asitte anormalliğe neden olan durumlar: Folik asit veya kobalamin eksikliği; hidoksiüre veya zidovudin gibi nükleik asit sentezini engelleyen ilaçlar
- Eritrosit maturasyonundaki anormallikler: Miyelodisplastik sendrom, akut lösemiler
- Alkol, hipotroidi, karaciğer hastalıkları gibi diğer yaygın nedenlere bağlı anemiler bu sınıf içerisinde yer almaktadır (9).

Yetişkinlerdeki anemi sebepleri Tablo 1’ de verilmiştir.

Biz bu bölümde gebelikte en sık görülen fizyolojik (diliusyonel) anemi ve demir eksikliği anemisi ve HELLP (hemolys, elevated liver enzym and low platelets) sendromu ve kısaca diğer anemi sebeplerinden bahsedeceğiz.

Tablo 1. Yetişkinlerdeki anemi sebepleri (10).

Mean Corpuscular Volume (MCV)	Retikülosit Sayısı	
	Düşük veya Normal	Artmış
Mikrositöz MCV<80 fl	Demir Eksikliği Anemisi (geç dönem) Kronik Hastalık Anemisi Sideroblastik Anemi Bakır eksikliği, Çinko Zehirlenmesi	Talasemi Hemoliz
Normositöz MCV 80-100 fl	Akut kanama Demir Eksikliği Anemisi (erken dönem) Kronik Hastalık Anemisi Kemik iliği süpresyonu (kanser, aplastik anemi, infeksiyon) Kronik Böbrek yetmezliği Hipotrodizim	Kanama Hemoliz Kemik iliği iyileşme süreci (infeksiyon sonrası; Demir, B12, folat tedavi sonrası)
Makrositöz MCV>100 fl	B12 veya folat eksikliği Aşırı alkol kullanılması Miyelodisplastik sendrom Karaciğer hastalıkları Hipotrodizim Hiv enfeksiyonu İlaçlar (Hidroksiüre, Metotreksat , bazı kemoteropatik ilaçlar)	Hemoliz Kemik iliği iyileşme süreci (infeksiyon sonrası; Demir, B12, folat tedavi sonrası)

FİZYOLOJİK (DİLÜSYONE) ANEMİ

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak dilüsyonel anemi meydana gelmektedir. Gebeliğin 6-12. haftaları arasında plazma volümü %10-15 artış meydana gelmekte ve 30-34. haftalara kadar hızlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. Bundan sonraki haftalarda plato çizmekte veya yavaşça azalmaktadır. Total plazma volümü 4700-5200 mL (gebe olmayan kadının plazma volümüne göre %30-50 daha fazla)'dir. Plazma volümündeki artışla birlikte kırmızı kan hücrelerinde ortalama %15-30 arasında artış olur ancak plazma volüm artışına göre daha azdır. Buna bağlı olarak hafif bir anemi (Hb 10-11 mg/dL) meydana gelir ve fizyolojiktir. Dilüsyonel anemi tanısı diğer anemi yapan nedenlerin dışlanması ile konulur (11).

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliğinde (DE) iki basamak vardır:

- a) Demir eksikliği: Vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.
- b) Demir eksikliği anemisi (DEA): Demir eksikliğinin eritropoezis azaltması sonucu anemi gelişmiştir. Hipokromik mikrositer anemiye neden olmaktadır. DE'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir (12).

Dünya genelinde gebelerin %40'ında anemi olduğu tespit edilmiştir. Bu anemilerin %50'sinin sebebinin de demir eksiliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Gebelikte demir ihtiyacı da armaktadır. 55 kg bir gebenin total ortalama demir gereksinimi 1200 mg civarındadır. Maternal eritrosit üretimi için (450 mg), plenta (90-100 mg), fetüs (250-300 mg), genel kayıplar (200-250 mg), doğumda meydana gelen kanamaya bağlı (150 mg) demir ihtiyacı vardır. Dünya genelinde kadınların %40'ı düşük demir depoları ile hamile kalmaktadır. İlk trimesterda 0,8 mg/d demir absorpsiyonu olurken , üçüncü trimesterda 7,5 mg/d yükselmektedir (14). DE riskini önceki gebeliğinde demir eksiliği olması, adolasan gebelikler, iki gebelik arası sürenin kısa olması, çoğul gebelikler, düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz beslenme, doğumda aşırı kan kaybı olması artırmaktadır (14). DE tespit edilen gebelerde beslenme ve emilim bozukluğunun olup olmadığı, paraziter enfeksiyonlar, kronik hastalığının olup olmadığı, ilaç kullanımı, kanama öyküsü sorgulanmalıdır.

Gebeleri taramaya, muayeneye geldikleri ilk kontrolde başlanmalı ve tam kan sayımı (CBC) yapılmalıdır. Anemi yok ise diğer CBC kontrolleri 24. ve 28. haftalarda yapılması gerekmektedir. Aneminin mevcut olması durumunda standart tedavi protokolü çerçevesinde tanı ve takibi yapılmalıdır (15).

Klinik

Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, çarpıntı gibi kardiyovasküler semptomlar, solgunluk, mukoza ve konjunktivada solukluk, taşikardi, hipertansiyon, kronik durumlarda kardiyak hipertrofi anemide görülen klinik belirtilerdir (15).

DEA maternal ve fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır. Maternal ölümler, fiziksel ve mental performansta azalma, peripartal kan rezervi ve dolaşımında azalma, postpartum anemiye bağlı olarak yetersiz süt sendromu, maternal kan transfüzyon ihtiyacı, antenatal/postnatal sepsis, ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler hastalık riskleri gibi maternal komplikasyonlardır (9,16,17). Fetal komplikasyonlar; intrauterin gelişme geriliği, prematurite, intrauterin ölüm, enfeksiyon (16). İsviçrede bir kohort çalışmasında anemi tanımlanan ile tanımlanmayan gebelerin çocuklarında otizm ve dikkat eksiliği hiperaktivite bozukluğunda artmış risk saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada ise bilişsel fonksiyonlarda bozulma tespit edilmiştir (19).

Tanıyı doğrulamak için hemoglobin değerine bakılması gerekmektedir. Anemi tespit edilmesi durumunda demir eksiliğini tespit edebilmek için en çok kullanılan marker ferritindir. Ferritin değerinin 15 mg/L altında olması DEA doğrular. Ancak ferritin akut faz reaktanı olması nedeni ile enfeksiyon durumlarında normal veya yüksek çıkabilmektedir. Ayırıcı tanı açısından enfeksiyon durumunda kanda CRP, sedim gibi diğer enfeksiyon parametrelerindeki kontrol edilebilir (20). Ayırıcı tanıda, transferrin saturasyonu (TSAT) ve serum transferin reseptörüne (sTfR) bakılmalıdır. TSAT < 15% olması DEA desteklemektedir (21). DEA kronik hastalık anemisi ile karışmaktadır ve ayırımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Demir Eksikliği Anemisi ile Kronik Hastalık Anemisi (14).

	Hb	MCV	Ferritin	TSAT	sTfR
Demir Eksikliği	N	N		N	N
Demir Eksikliği Anemisi		N-			
Kronik Hastalık anemisi		N-	N-	N-	N-

Hb: Hemoglobin, MCV: mean corpuscular volüme, TSAT: Transferrin saturasyonu, sTfR: serum transferrin reseptörü, N: normal

Tedavi

DEA tedavisinde hem oral hem de intravenöz (IV) demir tedavisi kullanılmaktadır. Her ikisinin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

Oral demir tedavisi gebelerde DEA tespit edildiği andan itibaren (birinci trimester) en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Güvenlidir, pahalı değildir ve çoğu kadında istenilen tedavi sonuçlarına ulaşılmaktadır (3,22). En sık ferro sülfat içeren ilaçlar kullanılmaktadır. 60 mg (40-200 mg) günlük önerilen dozdur (3). Ağızda metalik tat, gastrik iritasyon, bulantı, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal şikayetler en sık görülen yan etkileridir (22). Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için gün aşırı (pazartesi, çarşamba, cuma) şeklinde kullanım da tavsiye edilmektedir. Gün aşırı yöntem ile gastrik emilimde de artış gösterilmiştir. Gastrik emilimini artırabilmek için beraberinde C vitamin alımı; süt, çay ve kahve tüketiminin azaltılması da önerilmektedir (23). Gastrik yan etkileri azaltmak için oral formdan sıvı forma geçme veya intravenöz demir tedavisi de önerilmektedir. Oral formlar arasında değişiklik yapmanın yan etkileri azaltmada bir etkisi gösterilememiştir (3).

IV demir tedavisi oral demir tedavisinin tolere edilemediği durumlarda, ilerleyen gebelik dönemlerinde şiddetli aneminin olup oral demir tedavisi ile fayda alınmadığı, bariatrik cerrahi veya demir emilimini engelleyen anatomik bir durum olması durumunda kullanılmaktadır. IV demir tedavisi ilk trimesterde güvenli olmadığı için önerilmemekte, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanılması önerilmektedir (24,25). Ferrik karboksimaltoz vb. IV demir preparatları bulunmaktadır. Birbirlerine benzer etki ve güvenliğe sahiptirler. Ancak ferrik glukonat içerisinde koruyucu olarak benzil alkol içermesi ve fetüse potansiyel risk oluşturması nedeni ile önerilmemektedir (26).

IV demir tedavisinin de düşük molekül ağırlıklı dekstranlar (LMWDs), yüksek molekül ağırlıklı dekstranlara (HMWD) göre daha güvenli bir profile sahiptir ve yan etkiler daha azdır (27).

Tedavi sonrası retikülositler de artış 1. haftada, Hb değerinde 1g/dL artış 2-3 haftada, ferritinde düzelme 2-3 haftada meydana gelmektedir. Bu nedenle oral demir tedavisi kontrolü tedavi başladıktan sonra 2-3 hafta sonra yapılmalı, düzelme tespit edilmesi ve oral preparatlarda yan etki meydana gelmemiş ise gebelik boyunca ve postpartum dönemde de devam önerilmektedir (28). IV demir tedavisinde ise 4-8 hafta sonra kontrol önerilmektedir (29). Postpartum dönemde doğum sonrası 6-8 hafta ya kadar tedavinin devam etmesi, postpartum dönemde 4-6. hafta da kontrollerinde rutin olmasada CBC ve ferritin değerlerine bakılması tavsiye edilmektedir (30).

Nadiren, şiddetli, semptomatik anemisi olan bir hasta kan transfüzyonu gerekebilmektedir (10).

Demir U şeklinde bir risk çizmektedir. Demirin hem düşük hemde yüksek olması zararlıdır ve bu yüzden hem eksikliğinde hem de tedavisinde dikkatli olmak gerekmektedir (14).

HELLP Sendromu (Hemolys, Elevated Liver Enzym and Low Platelets)

HELLP (hemolys, elevated liver enzym and low platelets) sendromu gebelikte veya postpartum dönemde görülen karaciğer enzimlerinde artış, hemoliz ve trombosit düşüklüğü ile giden bir sendromun kısaltmasıdır (31). Tüm gebe kadınlarda görülme insidansı %0,1- 0,2'dir. Ancak şiddetli preeklamsi/eklamsi olan hastalarda görülme insidansı %1- 2'dir (32). HELLP sendromunda görülen semptom ve laboratuvar bulgularının sebebi mikroanjyopati ve intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olmasıdır (33). Karın ağrısı en sık görülen semptom olup, epigastriyum, sağ üst kadran ve sternum arkasında lokalize olabilir. Ayrıca bulantı, kusma, halsizlik ve yorgunlukta görülebilmektedir. Baş ağrısı, görme bozukluğu sarılık ve asit de nadir görülen semptomlardandır. Fizik muayenede; hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg), proteinüri mevcuttur (34). Genellikle gebeliğin 28-36. haftaları arasına görülmekle birlikte 2. trimesterin sonuna doğru veya postpartum dönemde de yaygın görülmektedir (35). Intravasküler koagülasyon, ablasyo plesenta, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, subkapsüler veya intraparenkimal karaciğer hematomu, retinal dekolman maternal komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar başlangıçtan itibaren olabilir veya semptomlardan kısa süre sonra görülebilmektedir (35). Trombositopeniye bağlı kanamalar çok beklenmeyen komplikasyonlardandır (34). HELLP sendromunun tanısını semptom ve laboratuvar ile konulmaktadır. Laboratuvar parametrelerinde hemoliz bulguları, karaciğer enzimleri ve trombosit sayıları kontrol edilmelidir. En az iki hemoliz bulgusu: şiztosit veya burr cell'in olduğu periferik yayma, serum bilürubin ≥ 1.2 mg/dL (20.52 micromol/L), haptoglobulin seviyesinin düşmesi (≤ 25 mg/dL) veya LDH normal değerinden ≥ 2 olması, kanama ile ilişkisiz şiddetli anemi (Hb değeri < 8 to 10 g/dL) (36). Karaciğer enzimlerinde artış; Aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) seviyelerinin normal üst değerden ≥ 2 olması. Trombosit değerinin düşüklüğü: $< 100,000$ hücre/microL (36). Tedavide birinci basamak annenin ve fetüsün durumunu iyi bir şekilde değerlendirmek ve eğer instabil bir durum var ise durumu stabilize etmek gerekmektedir. HELLP tedavisinin tek ve en etkili tedavisi doğumdur. Bunun yanı sıra stabilizasyon ve destek tedavisi de vermek gerekir. Şiddetli hipertansiyonda antihipertansif tedavi vermek, fetal kalp atımını ve biyofiziksel profilini değerlendirmek, şiddetli

karın ağrısı veya epiagastrik ağrısı olan gebeleri karaciğer kanaması ve rüptürü açısından değerlendirmek, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), pulmoner ödem veya böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda gebeyi stabilize etmek ve doğumu gerçekleştirilmesi önerilmektedir (32,36,37,38). Ayrıca Hb<7 ise eritrosit transfüzyonu, trombosit düşüklüğü ile beraber kanaması olan veya trombosit değeri 20,000 hücre/microL dan az olup doğum planlanan gebelere trombosit desteği verilmelidir (32). Eğer fetus yaşayabilir gebelik haftasının alt sınırın üstünde ve 34. gebelik haftasının altında ise fetal akciğer maturasyonunun gelişimi için beta-metazon tedavisi ve doğumun 48. saat geciktirilmesi önerilmektedir (39).

DİĞER ANEMİ NEDENLERİ

Folat eksikliği: Folat eksikliği gebelikte görülen megaloblastik aneminin en sık sebebidir. Gebelikte genellikle hayvansal proteinler, taze yapraklı sebzeler ve baklagillerin düşük kullanılması nedeni ile meydana gelmektedir (40). Önerilen folik asit replasmanı gebelik planmasından 1 ay öncesi ve gebelik boyunca günlük 400-800 mcg'dir (41). Bu doz maternal folik asit eksiliğini önlemek içinde yeterlidir.

- Vitamin B12 eksikliği: Vitamin B12 eksikliği de makrositik anemi nedenleri arasındadır. Özellikle total veya parsiyel gastrektomi ve Crohn hastalığı olan kadınlarda görülmektedir (42).
- Diğer Beslenme Yetersizliğine Bağlı Anemiler: Yetersizlikler (örneğin vitamin A eksikliği gibi) ve/veya kronik enfeksiyonlar (helmantik enfeksiyonlar vb.) bağlı olarak anemiler görülebilmektedir.
- Otoimmün Hemoliz: Sistemik Lupus Eritamatozus veya akut viral enfeksiyonlar sonucu gelişen ottoimmün hemolizler görülebilmektedir.
- Hipotrodizim ve kronik böbrek yetmezliğine gibi kronik hastalıklarda da hemoliz görülebilmektedir (10).

Demir eksikliği anemisi dışında diğer anemilerin tedavisi erişkin anemi tedavisi ile aynıdır.

KORUNMA

Anemi gebelikte değil gebelikten önce tespit edilmeli ve tedavisi yapılmalıdır. Adolesan gebelikler önlenmeye çalışılmalı, adolesan gebelik veya yüksek parite düşünülen gebeliklerde kontrasepsiyon önerileri yapılmalıdır. DEA neden olan paraziter enfeksiyonlar varsa tedavi verilmeli, sosyoekonomik düzeyde ve beslenmede iyileştirmeye gidilmelidir (43).

KAYNAKLAR

1. Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. Centers for Disease Control. 1989;38(22):400.
2. Unicef %J Iron deficiency anaemia: assessment, prevention control, a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization2001:1-114.
3. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2020; 188:819.
4. Maternity care: what is needed for safer motherhood in the community? World Health Organization: 1992(8):6.
5. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AFJ. Anemia in pregnancy. 2013;33(2):281-91.
6. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003; 78:1274.
7. Lawrence LK Leung. Approach to the adult with anemia. Up ToDate. 21.05.2020.
8. Camaschella C. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. Br J Haematol 2013; 160:12.
9. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. Aging (Milano) 1994; 6:81.
10. Auerbach M, Landy H J. Anemia in Pregnancy. Up to Date. 2020
11. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr 2000; 72:257S.
12. Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği: 2011.
13. Petry N, Olofin I, Hurrell RF, Boy E, Wirth JP, Moursi M, et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. 2016;8(11):693.
14. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. Seminars in hematology; 2015: Elsevier.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112:201. Reaffirmed 2019.
16. Murray-Kolb L, Chen L, Chen P, Shapiro M, Caulfield LJMM. Child Mortality, Perinatal Mortality, Child Cognition,, Deficiency EoPoAdtI. Maternal mortality, child mortality, perinatal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. 2012.
17. Drukker L, Hants Y, Farkash R, et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. Transfusion 2015; 55:2799.
18. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, et al. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. JAMA Psychiatry 2019;1.
19. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:1108.
20. Lee AI, Okam MMJHOC. Anemia in pregnancy. 2011;25(2):241-59.
21. Gibson RS. Principles of nutritional assessment: Oxford university press, USA; 2005.
22. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0117383.
23. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol 2017; 4:e524.
24. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. Neonatology 2019; 115:269.
25. Auerbach M, Georgieff MK. Guidelines for iron deficiency in pregnancy: hope abounds: Commentary to accompany: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2020; 188:814.

26. Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, et al. Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 77:500.
27. Ayub R, Tariq N, Adil MM, Iqbal M, Junaid A, Jaferry TJJCPSP. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. 2008;18(7):424-7.
28. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1.
29. Barraclough KA, Brown F, Hawley CM, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOcrit trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4146.
30. Medina Garrido C, León J, Romani Vidal A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38:55.
31. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280:559.
32. Sibai BM. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). UpToDate. 01.08.2019
33. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1538.
34. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981.
35. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet*.
36. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60:190.
37. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1820.
38. Nunes JO, Turner MA, Fulcher AS. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10- year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1205.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
40. Campbell BA. Megaloblastic anemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:455.
41. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317:183.
42. Parrott J, Frank L, Rabena R, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13:727.
43. Güleç ÜK, Özgünen FT, Evrücke İC, Demir SCJAKTD. Gebelikte anemi. 2013;22(3):300-16.