

# Demir Tedavisi veya Demir Profilaksisi Alan Hastalarda Serum Demir Belirteçleri

Nilüfer Yiğit Çelik<sup>1</sup>, Barış Mülayim<sup>1</sup>, Sema Mülayim<sup>2</sup>, Elif Durukan<sup>3</sup>, Filiz Yankı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya,

<sup>2</sup>Alanya Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik, Ankara

<sup>4</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

## Özet

**Amaç:** Gebelik süresince demir tedavisi veya demir profilaksisinin serumda demir durumunu gösteren belirteçlere etkisini araştırmak.

**Yöntem:** Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezinde takip edilen 212 gebe ilk başvuruda randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (hemogloblin (Hb) grubu) kontrolleri sırasında Hb düzeyi <11 g /dl tespit edildiğinde günde bir tablet demir hidroksi polimaltoz kompleksi alması önerildi. İkinci gruptaki ( ferritin grubu) hastalara ise erken gebelikteki ferritin düzeylerine göre aynı demir preparatını yine tüm gebelik boyunca alması önerildi.

**Bulgular:** Grupların kendi içinde Hb, hematokrit (Hct), ferritin, demir (fe) ve demir bağlama kapasitesi değerlerinin (feb) hepsi tüm trimesterler için anlamlı ölçüde farklı bulundu. Hb seviyesinde üçüncü ve birinci trimesterler arasındaki ortalama düşüş dışındaki diğer tüm belirteçlerin farkları istatistiksel olarak anlamsızdı. Hb, hct, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesinin birinci ve üçüncü trimesterlerdeki değerlerinin arasındaki farklar hemogloblin ve ferritin grupları için sırasıyla: 1.6±0.9 vs. 1.3±1.1 g/dl, 4.4±3.1 vs. 3.8±2.8%, 20.7±30.4 vs. 20.7±26.0 İg/L, 24.6±41.9 vs. 24.1±37.8 µg/ dl, -138.1± 84.4 vs. -119.1±84.4 µg/ dl idi.

**Sonuç:** Gebelikte demir tedavisinin Hb seviyesi 11 g/ dl altına düştükten sonra başlanmasıyla erken gebelikteki ferritin seviyelerine göre başlanmasının serum demir durumunu gösteren belirteçler açısından benzer etkileri olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Hemogloblin, hematokrit, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi.

## *Iron status markers of pregnant women receiving iron treatment and iron*

**Objective:** To investigate the effectiveness of iron treatment and iron prophylaxis in the regard of iron status markers during pregnancy.

**Methods:** Two-hundred twelve pregnant women admitted to Baskent University Alanya Medical Center included the study. The pregnant women in the hemoglobin group treated with one iron hydroxide polymaltose complex tablet (containing 100 mg of elemental iron= Fe+++ ) per day throughout pregnancy when hemoglobin (Hb) level was <11g/ dl. In the ferritin group, pregnant women received iron prophylaxis with one the same tablet based on ferritin values early in pregnancy.

**Results:** All Hb, hematocrit (Hct), ferritin, iron and iron binding capacity values were found significantly different between trimesters of pregnancy in both groups. And except the mean decrease of Hb values between the first and third trimester of pregnancy, the other markers were not found significant between the two groups. Differences in Hb, Hct, ferritin, iron and iron binding capacity values between first and third trimester in the hemoglobin and ferritin groups were as follows; 1.6±0.9 vs. 1.3±1.1 g/dl, 4.4±3.1 vs. 3.8±2.8%, 20.7±30.4 vs. 20.7±26.0 İg/L, 24.6±41.9 vs. 24.1±37.8 µg/ dl, -138.1± 84.4 vs. -119.1±84.4 µg/ dl.

**Conclusion:** Even iron recommended to pregnant women when only if their Hb level was less than 11g/dl during pregnancy; those have similar changes in the regard of iron status markers throughout pregnancy when compared to iron recommended according to ferritin levels early in pregnancy.

**Keywords:** Hemogloblin, hematocrit, ferritin, iron and iron binding capacity.

## Giriş

Gebelikte demir tedavisinin verilmesi ile ilgili ortak bir tedavi şeması veya bunu destekleyen yeterli bilimsel veri yoktur. Bu nedenle genellikle tüm dünyada ve tabiki Türkiye’de demir tedavisi genel olarak kişisel deneyim ve ekonomik koşullar düşünülerek verilmektedir.

Demir profilaksisinin gebelikte rutin olarak verilmesi veya demir durumunu gösteren serum değerlerine göre verilmesi ile ilgili ülkeler bazında ortak bir tedavi şeması ile ilgili fikir birliği yoktur.

Food and Agriculture Organization of the United Nations,<sup>1</sup> Nordic Nutrition Recommendations<sup>2</sup> ve Department of Health in United Kingdom<sup>3</sup> gibi farklı sağlık kuruluşlarının gebelikte demir profilaksisi ile ilgili farklı önerileri olmakla birlikte hepsinin dikkat çektiği ortak nokta gebeliğin başındaki demir rezervi durumudur. Serum ferritin konsantrasyonu 60 İg/L olduğunda bu yaklaşık olarak 500 mg’lık bir demir.<sup>4</sup> deposu varlığını gösterirken demir eksikliği ferritin düzeyinin <12-15 İg/L olması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>5</sup> Yeterli demir deposu olan hastalarda (>500 mg üzerinde demir rezervi) esansiyel divalan metallerin emilimi üzerinde olumsuz etki olacağından ve oksidatif stresi artıracığından gereksiz demir yüklemesi yapılmamasından da kaçınılmalıdır.<sup>6-12</sup>

Türkiye’de genellikle hemen hemen tüm gebe hastalara demir profilaksisi önerilmektedir. Ancak bazı nedenlerle demir alamamış hastalar gebeliğin bir döneminde düşük Hb seviyeleriyile karşımıza gelmekte ve demir tedavisi ancak başlanabilmektedir. Sonuç olarak biz araştırmanın bir kolunda hastalara erken gebelikte bakılan ferritin seviyelerine göre (demir profilaksisi) ve diğer kolunda da Hb seviyesi 11 g/dl altına düştüğü takdirde (demir tedavisi) demir önerdik, demir profilaksisinin ve demir tedavi-

sinin demir durumunu gösteren serum belirteçleri açısından etkinliklerini değerlendirdik.

## Yöntem

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezinde Ocak- Temmuz 2008 tarihleri arasında antenatal bakım için Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran bütün gebeleri çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Belirtilen süre zarfında ikiyüz seksen gebe hasta polikliniğe başvurdu. Başvuru anında ilk trimesterde olmayan, son bir ay içinde demir veya demir içeren preparatlar kullanan, çoğul gebeliği olan, kronik hastalığı olan (hipertansiyon, astım, diabetes mellitus, peptik ülser veya ülseratif kolit gibi gastrointestinal hastalıklar), komplike gebeliği olan (düşük tehdidi), sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yukarıdaki kriterler göz önüne alındığında 54 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalardan onam formu alındı ve Başkent Üniversitesi etik komitesi çalışmaya onay verdi.

Ellidört hastanın çalışma dışı bırakılması sonucu kalan 226 hasta rastgele bilgisayar sistemi ile oluşturulmuş numara sistemi ile hemoglobin veya ferritin grubu olarak ayrıldı. Hastaların iki gruba ayrılması sonrasında 14 hasta başka nedenlerle çalışma dışı bırakıldı: 6 tanesi takibe gelmedi, 5 hastada ikinci trimesterde preeklampsi gelişti, 3 hasta ise bizim merkezimizde doğum yapmadı. Sonuçta hemoglobin grubunda 100, ferritin grubunda 112 hasta değerlendirmeye alındı.

Hemoglobin grubundaki gebeler gebelik takibi sırasında Hb seviyeleri <11 g/dl olduğunda günlük bir tablet demir hidroksi- polimaltoz kompleksini (100 mg elementar demir= Fe<sup>+++</sup>/ demir tedavisi) gebeliğin sonuna kadar aldılar. Ferritin grubundaki hastalara ise aynı demir preparatı (demir profilaksisi) aşağıdaki kriterlere göre önerildi:

• İlk vizitte ferritin seviyesi <20 µg/L ise demir preparatı hemen başlanıp tüm gebelik boyunca günlük 1 tb önerildi.

• Ferritin seviyesi 20-60 µg/L ise demir preparatını 20. gebelik haftasından sonra başlaması ve günlük 1 tb gebelik boyunca kullanması önerildi.

• Ferritin seviyesi >60 µg/L ise gebeye demir preparatı kullanması önerilmedi. Her hastanın hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), ferritin, serum demir (fe) ve demir bağlama kapasitesi (febk) seviyeleri ilk trimesterde (<14. gebelik haftası), ikinci trimesterde ( 20-28. gebelik haftaları), ve doğumdan önce (32- 36. gebelik haftaları) bakılıp kaydedildi.

Serum ferritin değeri <12 µg/L olduğunda demir rezervinin yetersiz ve sonuç olarak gebede demir eksikliği olduğu kabul edildi. Dünya Sağlık Örgütü gebelik boyunca Hb düzeyi için alt sınırı 11.0 g/100 ml olarak kabul ettiğinden<sup>15</sup> ferritin seviyesi <12 µg/L ve Hb seviyesi <11.0 g/100 ml olduğunda demir eksikliği anemisi olduğu kabul edildi. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi insidansları yukarıda belirtilen kriterlere göre verildi.

Verilerin analizinde SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0, SPSS Inc; Chicago, Ill, USA) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler (yaş, VKİ, gravida, serum Hb, hematokrit, ferritin, demir ve demir bağla-

ma kapasitesi) ortalama± SD (standart sapma) olarak belirtildi ve grupların kendi içindeki değerlendirilmeleri independent samples t-testi kullanılarak yapıldı. Her grubun kendi içinde birinci, ikinci, üçüncü trimesterler arasında Hb, hematokrit, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi değerlerinin farkları 'repeated measures variance analysis' testiyle ve trimesterler arasındaki farkın anlamlılığı ise 'bonferoni adjusted paired samples t- test' ile değerlendirildi. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (bonferoni adjusted testinde p<0.016 anlamlı kabul edildi).

## Bulgular

Araştırmada Hb grubunda 100, ferritin grubunda 112 hasta gebelik boyunca takip edildi. Hb grubundaki gebelerin ortalama yaşı 29.0± 1.2, ferritin grubundakilerin ortalama yaşı ise 28.7±1.3 olarak saptandı. Hastalarda yaş, gebelik haftası, gravida ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Venöz kan örnekleri ilk trimesterde Hb grubunda ortalama 7.7± 2.0 hf ve ferritin grubunda ortalama 8.0±2.2 hf iken, ikinci trimesterde Hb grubunda 24.4±2.5 hf ve ferritin grubunda 27.0±2.8 hf iken, üçüncü trimesterde ise Hb grubunda 33.7±1.4 ve ferritin grubunda 33.5±1.7 iken alındı (p>0.05).

**Tablo 1.** Gebelerin demografik karakterleri.

Değişken	Hemoglobin grubu (s=100)	Ferritin grubu (s=112)	p***
Yaş (yıl)*	29.0±1.2	28.7±1.3	>0.05
Doğumda gebelik haftası (hf)*	38.9±0.9	38.4±0.8	>0.05
Gravida*	2.1±1.0	2.1±1.1	>0.05
Parite**	1 (0-1)	1 (0-1)	>0.05
Vücut Kitle İndeksi*	22.1±5.6	23.2± 7.8	>0.05

\*Data ortalama± SD olarak verildi, \*\*Medyan (inter quartiles), \*\*\*Independent samples t- testi.

Tablo 2’de gruplardaki her trimester için serum Hb, Htc, ferritin, fe ve febk seviyeleri gösterildi. Gebelik süresince ortalama Hb, Htc, ferritin ve fe seviyelerinde düşme gözlenirken febk seviyesinin arttığı görüldü ( $p<0.0001$ ).

Hb grubunda serum Hb düzeyi ilk trimesterde  $12.4\pm 1.0$  g/dl iken ikinci trimesterde  $10.9\pm 1.1$  g/dl ve üçüncü trimesterde  $10.7\pm 1.1$  g/dl seviyesine düştüğü görüldü. Ferritin grubunda Hb seviyesindeki düşüş ikinci trimesterde istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.016$ ), üçüncü ve ikinci trimester Hb düzeyleri arasında fark yoktu ( $p>0.016$ ). Serum Htc, ferritin ve fe seviyelerinde ikinci trimesterdeki düşüş her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.016$ ). Ortalama febk ikinci trimesterde her iki grup içinde artmış olarak bulundu ve üçüncü trimesterde de artışın devam ettiği görüldü. Demir statusünü gösteren serum belirteçlerinin (ortalama Hb, Htc, ferritin, fe ve febk) birinci ve üçüncü trimesterler arasındaki farklarının ortalamaları Tablo 3’te gösterildi. Gruplar arasında Hb seviyesindeki farkın ortalaması dışında hiçbir

belirtecin değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Hemoglobin grubunda demir eksikliği prevalansı ilk, ikinci, üçüncü trimesterler için sırasıyla %14, %66, %68 iken demir eksikliği anemisi prevalansı %6, %46, %32 olarak saptandı. Ferritin grubunda ise demir eksikliği prevalansı trimesterler için %23, %68 ve %86 iken demir eksikliği anemisi prevalansı %9, %50 ve %34 olarak saptandı.

## Tartışma

Çalışmamızda her iki grubun kendi içinde trimesterler arasındaki Hb, Htc, ferritin, fe ve febk değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi. Ancak gruplar arasında Hb seviyesindeki birinci-üçüncü trimesterler arasındaki düşme dışında diğer belirteçlerden hiçbirinin seviyelerindeki farkların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Ancak gruplar arasındaki Hb seviyesindeki fark klinik olarak anlamlı değildi ( $1.6\pm 0.9$  ve  $1.3\pm 1.1$  g/dl, sırasıyla hemoglobin ve ferritin grupları için). Çalış-

**Tablo 2.** Her gruptaki demir rezervini gösteren belirteçlerin serum düzeyleri.

Değişken	1. trimester	2. trimester	3. trimester	p*
<b>Hb düzeyi (g/ dl)</b>				
Hemoglobin grubu	12.4±1.0	10.9±1.1	10.7±1.1	<0.0001
Ferritin grubu	12.2±1.2	10.9±1.1	10.9±1.2	<0.0001
<b>Hematocrit düzeyi (%)</b>				
Hemoglobin grubu	36.7±2.5	32.7±2.9	32.2±3.0	<0.0001
Ferritin grubu	37.1±3.3	33.5±2.9	33.2±3.2	<0.0001
<b>Ferritin düzeyi (µg/ L)</b>				
Hemoglobin grubu	39.0±28.3	16.1±18.1	18.2±22.7	<0.0001
Ferritin grubu	29.0±27.2	11.1±8.5	8.3±6.0	<0.0001
<b>Serum fe düzeyi (µg/ dl)</b>				
Hemoglobin grubu	73.9±35.6	55.4±37.4	49.3±38.8	<0.0001
Ferritin grubu	71.6±32.2	57.6±40.9	47.5±34.2	<0.0001
<b>Serum febk (µg/ dl)</b>				
Hemoglobin grubu	325.8±67.1	421.8±74.7	420.6±60.5	<0.0001
Ferritin grubu	283.1±75.0	346.6±85.6	393.9±84.4	<0.0001

\*Repeated measures variance analizi.

**Tablo 3.** Gruplardaki demir rezervini gösteren serum markırlarının üçüncü ve birinci trimesterler arasındaki farkları.

Demir Rezervinin Serum Markırları	Ortalama fark ( $\pm$ SD)	p*
<b>Hb farkı</b>		
Hemoglobin grubu	1.6 $\pm$ 0.9	<0.05
Ferritin grubu	1.3 $\pm$ 1.1	
<b>Htc farkı</b>		
Hemoglobin grubu	4.4 $\pm$ 3.1	>0.05
Ferritin grubu	3.8 $\pm$ 2.8	
<b>Ferritin farkı</b>		
Hemoglobin grubu	20.7 $\pm$ 30.4	>0.05
Ferritin grubu	20.7 $\pm$ 26.0	
<b>Fe farkı</b>		
Hemoglobin grubu	24.6 $\pm$ 41.9	>0.05
Ferritin grubu	24.1 $\pm$ 37.8	
<b>Febk farkı</b>		
Hemoglobin grubu	-138.1 $\pm$ 84.4	>0.05
Ferritin grubu	-119.1 $\pm$ 84.4	

\*Independent samples t -testi.

mamızın sonuçlarına göre demir tedavisinin Hb seviyesi 11 g/dl altına düştükten sonra başlanmasıyla ferritin düzeyleri baz alınarak başlanması arasında serum demir durumunu gösteren belirteçlerin farkları açısından benzer değişiklikleri olduğu görüldü. Üçüncü trimesterde hemoglobin grubunda DE prevalansı %68 ve ferritin grubunda %86; DEA prevalansı ise Hb grubunda %32 ve ferritin grubunda %34 olarak saptandı. Çalışmamızdaki sonuçlar Milman ve ark.'nın yaptığı çalışmayla karşılaştırıldığında yüksek olarak görülmektedir. Milman ve ark. çalışmalarında 18. gebelik haftasından sonra tüm hastalara 80 mg/gün demir önermişler ve DE ve DEA prevalansını 32. gebelik haftasında %12.3 ve %0 olarak bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Benzer şekilde Siega Riz ve ark.'nın üçüncü trimesterde DEA için bildirdikleri rakamda (%10) bizim sonuçlarımıza göre belirgin şekilde düşüktü.<sup>14</sup> Bu fark çalışmalarda DE ve DEA tanımlamaları için farklı kriterler seçilmiş olmasından ve profilaksinin verilme biçimindeki farklılardan kaynaklanıyor olabilir.

DE ve DEA prevalansı sosyoekonomik durum, hayat tarzı, yeme alışkanlıkları gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir.<sup>15-17</sup> Bu nedenle her ülkenin gebelikte demir profilaksisi için kendi tedavi rehberini oluşturması gerekmektedir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer başka bir çalışma bulunmamaktadır. Gofin ve ark.'nın çalışmasında 478 gebe hastaya gebeliğin dördüncü ayından itibaren rutin demir preparatı verilerek (destek grubu) bu hastalar Hb seviyesi 12 altına düştükten sonra demir başlanan 392 hastayla (tedavi grubu) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Hb ve Htc seviyelerinde ikinci ve üçüncü trimesterler arasındaki ortalama farkın destek grubundaki hastalarda (-0.9 g/dl Hb, %-2.1 Htc) tedavi grubundaki hastalara (-1.1 g/dl Hb, %-3.3 Htc) göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak sadece Htc seviyeleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bir başka çalışmada Hb seviyesi  $\geq$ 110 g/L ve ferritin seviyesi  $\geq$ 40  $\mu$ /L olan 429 hastanın bir grubuna prenatal 30 mg demir sülfat 26-29. gebelik haftasına kadar verilmiş bir gruba verilmemiş ve sonuçta onikinci gebelik haftasından sonra başlangıçta anemisi olmayan ve demir rezervi yeterli olan (ferritin seviyesi  $\geq$ 40  $\mu$ /L) hastalarda günlük 30 mg demir verilmesinin demir rezervini üçüncü trimester başında anlamlı ölçüde değiştirmediği görülmüştür.<sup>14</sup>

Literatürde yapılmış randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada 13-18. gebelik haftalarında Hb seviyesi 13.2 g/dl ve üzerinde ve ferritin seviyesi 15  $\mu$ g/L üzerinde olan 244 gebeye gebelik boyunca 150 mg ferröz sülfat veya plasebo verilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ikinci trimesterde Hb seviyesi 13.2 g/dl ve üzerinde olan hastalarda demir desteği yapılmayan hastalarda anemi belirteçleri açısından bir fark gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>19</sup>

## Sonuç

Sonuçlar demir tedavisinin Hb seviyesi 11 g/dl altında olana kadar başlanmaması veya erken gebelikte ferritin seviyelerine göre demir tedavisi başlanması arasında gebelik boyunca demir belirteçleri açısından benzer değişiklikler olduğunu göstermektedir.

### Kaynaklar

1. Joint FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Cenevre-Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food and Nutrition, series no. 23, pp. 33-50; 1988.
2. Nordic Council of Ministers. Nordic nutrition recommendations. Kopenhag-Nordic nutrition recommendations; 2004.
3. HSMO. Department of Health. Report on health and social subjects. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. United Kingdom-HSMO report no. 41, pp 161-166; 1991.
4. Sandstad B, Borch-Johnsen B. Ferritin and selective iron prophylaxis in pregnancy? *J Intern Med* 1996; 240: 47-50.
5. Blot I, Diallo D, Tcherna G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 65-70.
6. Skikne B, Baynes RD. Iron absorption. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (Eds). *Iron Metabolism in Health and Disease*. Philadelphia: Saunders; 2005; p: 151-87.
7. Meadows NJ, Gaigner SL, Ruse W, Keeling PWN, Thompson RPH. Oral iron and the bioavailability of zinc. *Br Med J* 1983; 287: 1013-4.
8. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000; 130: 2251-5.
9. Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 152-6.
10. Solomons NW. Physiological interactions of minerals. In: Bodwell CE, Erdman JW (Eds). *Nutrient Interactions*. New York: Marcel Dekker; 1988; p: 115-48.
11. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003; 133: 1700-8.
12. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999;69:250-5.
13. Milman N, Bergholt T, Byg KE Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 749-757.
14. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 512-9.
15. Anonymous. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; 405: 5-37.
16. Baig-Ansari N, Badruddin SH, Karmaliani R, Harris H, Jehan I, Pasha O. Anemia prevalence and risk factors in pregnant women in an urban area of Pakistan. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 132-9.
17. Ferreira Hda S, Moura FA, Cabral Júnior CR. Prevalence and factors associated with anemia in pregnant women from the semiarid region of Alagoas, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30: 445-51.
18. Gofin R, Adler B, Palti H. Effectiveness of iron supplementation compared to iron treatment during pregnancy. *Public Health* 1989; 103: 139-45.
19. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq 13.2$  g/dl. *BJOG* 2007; 114: 684-8.