



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ – ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΤΣΑΝΤΕΣ

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ

**«Αξιολόγηση υποκείμενης σιδηροπενίας και έλλειψης βιταμίνης B12
κατά την κύηση
Πρόληψη εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΓΚΟΥΓΚΟΥΤΣΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΑΘΗΝΑ, 2025

Γενικά Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

- **Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου**

22 Απριλίου 2016

- **Ημερομηνία ορισμού της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής**

16 Ιουνίου 2016

- **Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής**

Στυλιανή Κοκόρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας και Ιατρικής των Μεταγγίσεων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ» (**επιβλέπουσα**)

Αργύριος Τσαντές, Καθηγητής Βιοπαθολογίας – Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρία Τόλια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης

- **Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής Διατριβής**

12 Οκτωβρίου 2016

- **Ημερομηνία καταθέσεως της Διδακτορικής Διατριβής**

16 Σεπτεμβρίου 2024

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Στυλιανή Κοκόρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας και Ιατρικής των Μεταγγίσεων (**επιβλέπουσα**)

Αργύριος Τσαντές, Καθηγητής Βιοπαθολογίας – Ιατρικής των Μεταγγίσεων

Μαρία Τόλια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας

Νικόλαος Βραχνής, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας

Περικλής Παναγόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας


Αργυρή Γιαλεράκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας – Διαταραχών Αιμόστασης

Νικόλαος Σιαφάκας, Αναπληρωτής Καθηγητής Διαγνωστικής Ιολογίας, Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ημερομηνία Αξιολόγησης Διδακτορικής Διατριβής

10 Μαρτίου 2025

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΕΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΜΗΨΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΉΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΣΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΨΗΠΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠ' ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΟΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΣΘ' ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που με την παρουσία και την υποστήριξή τους συνέβαλαν στην τελική διαμόρφωσή της.

Πρώτα απ'όλους θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτρια και επιβλέπουσά μου κ. Κοκόρη Στυλιανή για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την αμέριστη υποστήριξή της και για τις συμβουλές της σε κάθε μου προβληματισμό. Στον καθηγητή κ. Τσαντέ Αργύριο για την αξιοπρεπή συνεργασία, τη βοήθεια που μου παρείχε και στην κ. Τόλια Μαρία για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και τα σχόλιά της που συνέβαλαν στην ουσιαστική βελτίωση της παρούσας διατριβής.

Την ευγνωμοσύνη μου θα ήθελα να εκφράσω και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής και ιδιαίτερη μνεία στον Διευθυντή της Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν «Αττικόν» κ. Παναγόπουλο Περικλή και στον κ. Βραχνή Νικόλαο Αναπληρωτή καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Π.Γ.Ν «Αττικόν» για την άριστη συνεργασία που είχαμε στο πλαίσιο της συλλογής δειγμάτων.

Επίσης, αρωγοί στην προσπάθειά μου ήταν ο Νικόλαος Παπαντωνίου Επίτιμος Καθηγητής Γυναικολογίας, η κ. Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης, ο κ. Σοφοκλής Σταύρου, Επίκουρος Καθηγητής Γυναικολογίας – Μαιευτικής και ο κ. Αναστάσιος Ποτήρης, Ακαδημαϊκός Υπότροφος της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν «Αττικόν»

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ. Αβραάμ Πουλιάκη για την επίβλεψη των στατιστικών αναλύσεων της διατριβής και την πολύτιμη βοήθειά του.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Επίτιμο καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας κ. Σαλαμαλέκη Εμμανουήλ γιατί πίστεψε από την αρχή σε μένα και συνεχώς ήταν υποστηρικτικός καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου. Τέλος, η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν ανέφικτη χωρίς τη συνεισφορά της οικογένειάς μου, των οποίων η συμβολή ήταν καθοριστική. Ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα μου, μου έδιναν κουράγιο και δύναμη να συνεχίσω παρά τις αντιξοότητες και δυσκολίες που αντιμετώπισα.

Η συγγραφή και ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, στη χρονική περίοδο της ζωής μου που έλαβε χώρα, αποτέλεσε για μένα ιδιαίτερα εσωτερική και πολύπλοκη διαδικασία και ένα σημαντικό προσωπικό στοίχημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ.....	11
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	12
ABSTRACT.....	13
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	14
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
1. Αιμοποιητικό Σύστημα	22
1.1. Λειτουργίες και συστατικά του αίματος	22
1.2. Έμμορφα κύτταρα του αίματος.....	24
2. Σίδηρος.....	32
2.1. Λειτουργίες του σιδήρου στο κυκλοφορικό σύστημα - Ρύθμιση των επιπέδων σιδήρου.....	35
2.2. Στάδια έλλειψης σιδήρου.....	41
3. Σιδηροπενική αναιμία.....	42
3.1. Σιδηροπενία και σιδηροπενική αναιμία- Ορισμός.....	42
3.1.1 Φυλετικές και εθνοτικές ανισότητες στην έλλειψη σιδήρου και τη σιδηροπενική αναιμία.....	43
3.2. Ιστορική Αναδρομή της σιδηροπενικής αναιμίας.....	44
3.3.Επιδημιολογία της σιδηροπενικής αναιμίας.....	45
3.4. Αιτιολογία εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας.....	50
3.5. Φυσιοπαθολογία της σιδηροπενικής αναιμίας.....	51
3.6. Διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.....	52
3.7. Πρόγνωση και εξέλιξη της σιδηροπενικής αναιμίας	56
3.8. Αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας.....	56
3.9. Σιδηροπενική αναιμία και εγκυδίνη.....	66
4. Έλλειψη σιδήρου και σιδηροπενική αναιμία στην εγκυμοσύνη.....	70
4.1. Επιπολασμός της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη	70
4.2. Παθοφυσιολογία της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη.....	71
4.3. Σπουδαιότητα της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη-Επιπτώσεις στο έμβρυο	75
4.4. Πρόληψη της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη.....	77

4.5.	Διάγνωση της έλλειψης σιδήρου και της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη.....	78
4.6.	Αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη.....	82
5.	Κοβαλαμίνη-Βιταμίνη B ₁₂	85
5.1.	Αναιμία και έλλειψη της B ₁₂	88
5.2.	Αίτια έλλειψης της βιταμίνης B ₁₂	89
5.3.	Διάγνωση της έλλειψης της B ₁₂	90
5.4.	Αντιμετώπιση της έλλειψης της βιταμίνης B ₁₂	94
6.	Έλλειψη βιταμίνης B ₁₂ στην εγκυμοσύνη.....	96
6.1.	Επιδημιολογία.....	96
6.2.	Επιπολασμός της έλλειψη βιταμίνης B ₁₂ στην εγκυμοσύνη.....	97
6.3.	Σπουδαιότητα της έλλειψης βιταμίνης B ₁₂ στην εγκυμοσύνη-Επιπτώσεις στο έμβρυο.....	97
6.4.	Αντιμετώπιση της έλλειψης της βιταμίνης B ₁₂ στην εγκυμοσύνη.....	98
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....		99
7.	Μεθοδολογία Έρευνας.....	99
7.1.	Σκοπός έρευνας.....	99
7.2.	Δείγμα έρευνας - κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	99
7.3.	Διαδικασία έρευνας.....	99
7.4.	Έγκριση Πρωτοκόλλου και Συγκατάθεση Ασθενών.....	100
7.5.	Στατιστική Ανάλυση.....	100
8.	Αποτελέσματα.....	102
8.1.	11 ^η Εβδομάδα Κύησης.....	105
8.2.	22η Εβδομάδα Κύησης.....	111
8.3.	33η εβδομάδα κύησης.....	115
8.4.	Τάσεις μεταξύ της 11ης, 22ης και 33ης εβδομάδας κύησης.....	118
8.5.	Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τις τιμές RDW ανά τρίμηνο κύησης.....	124
8.6.	Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τα αιμοπετάλια ανά τρίμηνο κύησης.....	125
8.7.	Συσχέτιση της δόσης σιδήρου (ποσότητας σιδήρου) που λάμβαναν οι γυναίκες με τα αντίστοιχα επίπεδα Φερριτίνης και Αιμοσφαιρίνης ανά τρίμηνο κύησης.....	126
8.8.	Σιδηροπενική αναιμία 11η εβδομάδα.....	128
8.9.	Σιδηροπενική αναιμία 22η εβδομάδα.....	129
8.10.	Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 22η εβδομάδα κύησης.....	130
8.11.	Σιδηροπενική αναιμία 33η εβδομάδα.....	131

8.12. Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 33η εβδομάδα κύησης.....	132
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	134
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	139
Παράρτημα Α: Πίνακες με εξαντλητικές δοκιμασίες για τη λήψη σιδήρου, τον τύπο σιδήρου και τη βιταμίνη Β12 ανά περίοδο.....	162
11 ^η εβδομάδα	163
22 ^η Εβδομάδα.....	166
33 ^η εβδομάδα	169
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....	172

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Η διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων της ερυθράς σειράς (Φερτάκης, 1991).....	25
Εικόνα 2. Απλοποιημένη σχηματική αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής του μυελού των οστών (Πάγκαλης Γ. 2008)	26
Εικόνα 3. Εικόνα επιχρίσματος περιφερικού αίματος (με τα βέλη σημειώνονται τα αιμοπετάλια (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α. 2003).....	29
Εικόνα 4. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης.....	29
Εικόνα 5. Ανακύκλωση του σιδήρου των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Πάγκαλης 2008).....	33
Εικόνα 6. (Γεωργούλης Ι. 2003).....	34
Εικόνα 7. Ο κύκλος του σιδήρου — Μηχανισμοί προσαρμογής στην έλλειψη σιδήρου. Οι μηχανισμοί προσαρμογής στην έλλειψη σιδήρου επικεντρώνονται στην καταστολή της ηπατικής ορμόνης εψιδίνης και στην υποξία των ιστών που αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της αναιμίας (Camaschella et al., 2015)	38
Εικόνα 8. α) Χρώση σιδήρου μυελού των οστών σε ασθενή με σιδηροπενική αναιμία, όπου αναδεικνύεται παντελής έλλειψη σιδήρου. (β) Χρώση σιδήρου σε επίχρισμα μυελού των οστών φυσιολογικού ατόμου όπου καταδεικνύεται θετικότητα (γαλαζοπράσινη) στη χρώση με Prussian blue (Πάγκαλης Γ. 2008).....	54
Εικόνα 9. Επίχρισμα αίματος με σιδηροπενική αναιμία. Παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά ερυθροκύτταρα ‘δίκην γραφίδος’ (βέλη) (pencil cells), καθώς και υποχρωμία, μικροκυττάρωση και ανισοκυττάρωση. Χρώση Mg-G x 400 (Πάγκαλης 2008).....	55
Εικόνα 10. Αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις δράσεις της εψιδίνης. (Α) Αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση. Η εψιδίνη διεγείρεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που εκφράζονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής ή κάποιας μολυσματικής διεργασίας και δρα αναστέλλοντας τα παθογόνα μέσω πρόσδεσής της στο DNA ή με περιορισμό του σιδήρου που απαιτείται για την επιβίωσή τους. Η εψιδίνη μειώνει τη φλεγμονή ενεργοποιώντας το μονοπάτι Jak2 /STAT3 και μειώνοντας την έκφραση κυτοκινών των μακροφάγων μέσω του SOCS3. (B) Προφλεγμονώδης δράση. Η εψιδίνη διεγείρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα ανθρώπινα μακροφάγα, όπως είναι οι MCP-1, IL-6, TNF α και ox-LDL. Τα συμπαγή βέλη αντιπροσωπεύουν τη θετική ρύθμιση και τα διακεκομμένα βέλη αντιπροσωπεύουν την αρνητική ρύθμιση (Zhang et al., 2013).....	68

Εικόνα 11. Φυσιολογική οδός απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ και της πρόσληψής της από τα κύτταρα. Η B₁₂ που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής απελευθερώνεται στο στομάχι και συνδέεται με την απτοκορρίνη (HC) του σάλιου. Στο λεπτό έντερο, η B₁₂ που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής και η B₁₂ των χοληφόρων απελευθερώνεται από το HC από τις παγκρεατικές πρωτεάσες και συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα (IF). Το σύμπλεγμα IF-B₁₂ στη συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα cubam και απελευθερώνεται στο πλάσμα όπου προσδένεται στην τρανσκοβαλαμίνη (TC). Η TC παρέχει τη B₁₂ στον υποδοχέα TC (CD320) στα κύτταρα και μετά την απελευθέρωσή της στο κύτταρο, η B₁₂ ανάγεται και μετατρέπεται σε αδενουλοκοβαλαμίνη στα μιτοχόνδρια και μεθυλοκοβαλαμίνη στο κυτταρόπλασμα, όπου χρησιμεύουν ως συμπαράγοντες για τις 2 εξαρτώμενες από τη B₁₂ αντιδράσεις (Green et al., 2017)..... 87

Εικόνα 12. Ταξινόμηση μακροκυτταρικής μεγαλοβλαστικής αναιμίας. (Γεωργούλης Ι. 2003) 91

Εικόνα 13. (Carr J και Rodak B. 2009)..... 92

Εικόνα 14. (Carr J και Rodak B. 2009)..... 94

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Καταγωγή συμμετεχουσών	102
Σχήμα 2. Ποσοστό γυναικών και πληροφορίες λήψης σιδήρου ανά τρίμηνο κύησης	103
Σχήμα 3. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 11η εβδομάδα κύησης	105
Σχήμα 4. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία	106
Σχήμα 5. Ποσοστά φερριτίνης σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά επίπεδα για κάθε περίοδο της κύησης	109
Σχήμα 6. Ποσοστά γυναικών με B12 σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά επίπεδα για κάθε περίοδο της κύησης	110
Σχήμα 7. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 22η εβδομάδα κύησης	111
Σχήμα 8. Συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου	112
Σχήμα 9. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία	112
Σχήμα 10. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 33η εβδομάδα κύησης	115
Σχήμα 11. Συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου	116
Σχήμα 12. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία	116
Σχήμα 13. Τάση επιπέδων HCT, HGB, MCV και αναιμίας με την πρόοδο της κύησης	120
Σχήμα 14. Τάσεις σιδηροπενίας με την πρόοδο της κύησης	120
Σχήμα 15. Επίπεδα φερριτίνης συμμετεχουσών ανά τρίμηνο κύησης	121
Σχήμα 16. Πτώση στα επίπεδα φερριτίνης για τα τρία τρίμηνα της κύησης ($p < 0,001$) (αριστερά) και μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης ενδεικτικό της πτώσης των επιπέδων φερριτίνης σε κάθε εβδομάδα κύησης (δεξιά)	122
Σχήμα 17. Πτώση στα επίπεδα βιταμίνης B12 στα τρία τρίμηνα της κύησης ($p < 0,005$) (αριστερά) και μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (δεξιά) ενδεικτικό του ρυθμού πτώσης της B12 / εβδομάδα	123
Σχήμα 18. Διάγραμμα διασποράς RDW ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης	124
Σχήμα 19. Διαγράμματα διασποράς αιμοπεταλίων ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης	125
Σχήμα 20. Διάγραμμα διασποράς για τη δόση σιδήρου σε κάθε τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης	126
Σχήμα 21. Διάγραμμα διασποράς δόσης σιδήρου ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης	127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Παράμετροι και φυσιολογικές τιμές προκύπτουσες από την εξέταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον αυτόματο αναλυτή σε ενήλικα άτομα (Πάγκαλης Γ. 2008)	53
Πίνακας 2. Περιεκτικότητα στοιχειακού σιδήρου στα διάφορα σκευάσματα σιδήρου (Σαλαμαλέκης Ε. 2008).....	62
Πίνακας 3. Σκευάσματα σιδήρου χορηγούμενα συχνότερα στην κλινική πράξη από του στόματος. Μορφή σκευάματος, περιεκτικότητα σε σίδηρο και αναλογία σε στοιχειακό σίδηρο (Πάγκαλης Γ. 2008).....	64
Πίνακας 4. Παρεντερικά σκευάσματα σιδήρου διαθέσιμα στην κλινική πράξη. Μέθοδοι χορήγησης και συχνότερες παρενέργειες τους (Πάγκαλης Γ. 2008).....	65
Πίνακας 5. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 11η εβδομάδα κήσης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο	107
Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B ₁₂ την 11 ^η εβδομάδα κήσης.....	108
Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 22 ^η εβδομάδα κήσης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο.	113
Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B ₁₂ την 22 ^η εβδομάδα κήσης.....	114
Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 22 ^η εβδομάδα κήσης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο	117
Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 33 ^η εβδομάδα κήσης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο.	117
Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B ₁₂ την 33 ^η εβδομάδα κήσης.....	118
Πίνακας 12. Εργαστηριακά ευρήματα συμμετεχουσών (mean±SD) την 11 ^η , 22 ^η και 33 ^η εβδομάδα κήσης	119
Πίνακας 13. Επίπεδα βιταμίνης B ₁₂ ανά τρίμηνο κήσης	123
Πίνακας 14. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τις τιμές RDW ανά τρίμηνο κήσης.....	124
Πίνακας 15. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με αιμοπετάλια ανά τρίμηνο κήσης.....	125
Πίνακας 16. Συσχέτιση δόσης σιδήρου με επίπεδα φερριτίνης ανά τρίμηνο κήσης	126
Πίνακας 17. Συσχέτιση δόσης σιδήρου με επίπεδα αιμοσφαιρίνης ανά τρίμηνο κήσης	127
Πίνακας 18. Ανάλυση των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 11 ^η εβδομάδα κήσης.	128

Πίνακας 19. Συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 22 ^η εβδομάδα κύησης.....	129
Πίνακας 20. Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 22 ^η εβδομάδα κύησης.....	130
Πίνακας 21. Συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 33 ^η εβδομάδα κύησης.....	131
Πίνακας 22. Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 33 ^η εβδομάδα κύησης.....	133

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

MCV - Mean Corpuscular Volume

RDW - Red Blood Cell Distribution Width

ID - Iron Deficiency

HGB - Hemoglobin

HCT - Hematocrit

MCHC – Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCH - Mean Corpuscular Hemoglobin

ATP- Adenosine Triphosphate

DPG - Diphosphoglycerate

Tf - Τρανσφερρίνη

FPN1 - Ferroportin

Ft - Φερριτίνη

HFE-Human homeostatic iron regulator protein - Πρωτεΐνες Κληρονομικής Αιμοχρωμάτωσης

TfR2 - Υποδοχέας Τρανσφερρίνης 2

HJV - Αιμοτζουβελίνη

WBC-White Blood Cells

TfR1 - Πρωτεΐνη- Υποδοχέας Τρανσφερίνης

DMT1 - Divalent Metal Transporter 1

RPM- Red pulp macrophages-Μακροφάγα του Ερυθρού Πόλφου

HRG1 - Μεταφορέα Γονιδίου-1

IDA - Iron-Deficiency Anemia

TSAT - Transferrin Saturation

ΠΟΥ - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

RBC - Red Blood Cells

WHO - World Health Organization

ESAs - Erythropoiesis Stimulating Agents

CBC - Complete Blood Count

RDW - Red Blood Cell Distribution Width

sTfR - Soluble Transferrin Receptor

IP - Iron Polymaltose

FCM - Ferric Carboxymaltose

IPC - Sugar Complexes

IS - Iron Sucrose

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διδακτορική μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της συσχέτισης της αναιμίας, της ανεπάρκειας σιδήρου και της ανεπάρκειας B₁₂ με τα τρία τρίμηνα της εγκυμοσύνης, σε δείγμα 145 εγκύων ηλικίας 31,9±5,5 ετών. Οι δειγματοληψίες αίματος από τις συμμετέχουσες στην έρευνα πραγματοποιήθηκαν στην Γ-Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν». Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS IBM v. 22.0. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η προγεννητική χορήγηση σιδήρου συσχετίστηκε με βελτιωμένους δείκτες αίματος, ειδικά σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία. Η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου αυξήθηκε καθώς προχωρούσε η εγκυμοσύνη και οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν σίδηρο από το πρώτο τρίμηνο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης σε μεταγενέστερα τρίμηνα. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι πολλές έγκυες γυναίκες είχαν μειωμένα αποθέματα σιδήρου στις 33 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, εύρημα που συνιστά τακτικό έλεγχο για σιδηροπενική αναιμία. Επιπλέον, η μελέτη διαπίστωσε ότι τα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ μειώνονται σε πολλές έγκυες γυναίκες και συνιστά περαιτέρω έρευνα σχετικά με τα οφέλη της συμπλήρωσης βιταμίνης B₁₂ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μελέτη υπογραμμίζει επίσης την ανάγκη για ενοποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο και τη διαχείριση της μητρικής σιδηροπενικής αναιμίας.

Λέξεις Κλειδιά: Εγκυμοσύνη, Αναιμία, Σιδηροπενία, Ανεπάρκεια Σιδήρου, Ανεπάρκεια B₁₂.

ABSTRACT

The present cross-sectional study aims to investigate the association of anemia, iron deficiency and B₁₂ deficiency with the three trimesters of pregnancy in a sample of 145 pregnant women aged 31.9±5.5 years. The blood samples from the participants in the research were carried out at the C-Obstetrics and Gynecology Clinic of the General University Hospital "Attikon". The statistical analysis of the data was done with the statistical program SPSS IBM v. 22.0. The study found that prenatal iron administration was associated with improved blood markers, especially in women with iron deficiency anemia. The use of iron supplements increased as pregnancy progressed, and pregnant women who received iron from the first trimester had significantly higher hematocrit and hemoglobin levels in later trimesters. The study also found that many pregnant women had depleted iron stores at 33 weeks of pregnancy and recommends regular screening for iron deficiency anemia. In addition, the study found that vitamin B₁₂ levels decrease in many pregnant women and recommends further research into the benefits of B₁₂ supplementation during pregnancy. The study also highlights the need for unified international guidelines for the screening and management of maternal iron deficiency anaemia.

Keywords: Pregnancy, Anemia, Iron Deficiency, Iron Deficiency, B₁₂ Deficiency

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική μελέτη στοχεύει στο να διερευνήσει τη συσχέτιση της προόδου της εγκυμοσύνης με την ανάπτυξη αναιμίας, ανεπάρκειας σιδήρου και ανεπάρκειας B12 καθώς και άλλους σημαντικούς δείκτες όπως τα επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, φερριτίνης, “Μέσου Όγκου Ερυθροκυττάρων (Mean Corpuscular Volume - MCV)” και “Δείκτη Εύρους Κατανομής του Αριθμού των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (Red Blood Cell Distribution Width - RDW)” καθώς και της σύγκρισης διαφορετικών συμπληρωμάτων σιδήρου (δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου) χρησιμοποιώντας κατάλληλα στατιστικά εργαλεία. Το δείγμα αποτελούνταν από 145 έγκυες γυναίκες ηλικίας $31,9 \pm 5,5$ ετών με ελάχιστη ηλικία 15 ετών και μέγιστο 46 ετών. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS IBM v. 22.0. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η προγεννητική χορήγηση σιδήρου συσχετίστηκε με βελτιωμένους δείκτες αίματος σε έγκυες γυναίκες, ειδικά σε εκείνες με σιδηροπενική αναιμία. Η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου αυξήθηκε με την πρόοδο της εγκυμοσύνης και οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν σίδηρο από το πρώτο τρίμηνο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης σε μεταγενέστερα τρίμηνα. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι ένα μεγάλο ποσοστό των εγκύων είχε μειωμένα αποθέματα σιδήρου στις 33 εβδομάδες της εγκυμοσύνης και συνιστά τακτικό έλεγχο για σιδηροπενική αναιμία σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, η μελέτη διαπίστωσε ότι τα επίπεδα βιταμίνης B12 μειώνονται σε πολλές έγκυες γυναίκες και συνιστά περαιτέρω έρευνα σχετικά με τα οφέλη της συμπλήρωσης B12 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μελέτη υπογραμμίζει επίσης την ανάγκη για ενοποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, για τον έλεγχο και τη διαχείριση της μητρικής σιδηροπενικής αναιμίας.

Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί, ότι η μελέτη θα διερευνήσει επίσης τη συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων συμπληρωμάτων σιδήρου και των επιπέδων των αιματολογικών δεικτών, καθώς και τη συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας σιδήρου και ανεπάρκειας βιταμίνης B12. Η μελέτη θα εξετάσει επίσης τον επιπολασμό της σιδηροπενικής αναιμίας και της ανεπάρκειας βιταμίνης B12 σε διαφορετικά στάδια της εγκυμοσύνης καθώς και την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων σιδήρου στην πρόληψη και τη θεραπεία αυτών.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑ: ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΕΠΩΝΥΜΟ: ΓΚΟΥΓΚΟΥΤΣΗ
ΟΝΟΜΑ: ΙΩΑΝΝΗΣ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 31/10/1969
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ΑΘΗΝΑ
ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: ΠΕΡΙΣΤΕΡΙ-
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΕΓΓΑΜΟΣ, ΜΗΤΕΡΑ ΔΥΟ ΤΕΚΝΩΝ

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ:

-Απόφοιτος του τμήματος Νοσηλευτικής Α΄ Της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, του Α.Τ.Ε.Ι Αθηνών

-Κάτοχος Μεταπτυχιακού Τίτλου σπουδών του τμήματος της Ιατρικής σχολής Αθηνών στην «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ».

-Υποτροφία στο πλαίσιο εκπαίδευσης του Ευρωπαϊκού Προγράμματος ανταλλαγής φοιτητών “ERASMUS”, με συμμετοχή στο πρόγραμμα σπουδών του OXFORD BROOKS UNIVERSITY στην Οξφόρδη και πρακτική τεσσάρων μηνών στα νοσοκομεία JOHN RADCLIFF(Καρδιολογικό Τμήμα, Μ.Ε.Θ., Χειρουργείο παιδιών με συγγενείς καρδιοπάθειες) και CHURCHILL HOSPITAL(Γηριατρικό-Παθολογικό τμήμα).

-Εξειδίκευση 6 μηνών στην Αιματολογία-Αιμοδοσία στο Π.Γ.Ν. Νίκαιας «ο Άγιος Παντελεήμων».

-Υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α με θέμα : «Αξιολόγηση υποκείμενης σιδηροπενίας κατά την κύηση. Πρόληψη εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας».

ΞΕΝΗ ΓΛΩΣΣΑ:

Αγγλικά επιπέδου (C2) LRN Level 3 Certificate in ESOL International (CEF C2), επιπέδου (B2) Πανεπιστημίου του CAMBRIDGE (BULATS),και ESB(ESOL).

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ:

Κάτοχος πτυχίου ICT EUROPE INTERMEDIATE στις ενότητες :Επεξεργασία Κειμένου,Υπολογιστικά Φύλλα,Υπηρεσίες Διαδικτύου,Παρουσιάσεις, Χρήση Η/Υ και Διαχείριση Αρχείων.

ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ:

Πτυχίο Δημοσιογραφίας.(Εργαστήρι Επαγγελματικής Δημοσιογραφίας).

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

-Δημόσιο ΙΕΚ Κορυδαλλού εαρινό εξάμηνο 2012 από 20/02/2012 έως 29/06/2012
Διδασκόμενα μαθήματα: Αιματολογία ΙΙ – Πήξη – Ινωδολύση (Ε).

-Δημόσιο ΙΕΚ Κορυδαλλού Φθινοπωρινό εξάμηνο 2013 από 21/10/2013 έως 26/02/2014
Διδασκόμενα μαθήματα: Ανοσολογία (Ε), Παρασιτολογία (Ε).

ΥΠΗΡΕΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Ημερομηνία διορισμού: Φ.Ε.Κ. διορισμού:16423/12/1994.

Κατηγορία/Κλάδος:Τ.Ε. Νοσηλεύτρια.

Τομέας Απασχόλησης : από τον 1 /1995 έως 3/1995 σε χειρουργικό

τμήμα του Γ.Ν.Δ.Α. «Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», από τον 3/ 1995 έως τον 5/1997

σε Παθολογικό-Ηπατολογικό τμήμα και από τον 5/1997 έως τον 10/2013 στην

Αιμοδοσία του Γ.Ν.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ» .Από τον 11/2013

έως και σήμερα απασχολούμαι στην Αιμοδοσία του

Π.Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ».

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

Α. Μετεκπαίδευση:

-Πιστοποίηση και ικανότητα συμμετοχής στην ηπατολογική μονάδα του Α΄ Παθολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Αγία Βαρβάρα» σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμικές βιοψίες ήπατος, που βρίσκονται σε τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας και προετοιμάζονται για ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος.

-Α΄ Κύκλος Μαθημάτων συνεχιζόμενης εκπαίδευσης των Νοσηλευτών. Έτος 2008.Ν.Γ.Ν.Δ.Α. «Αγία Βαρβάρα»

-Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Κοινωνία της Πληροφορίας». Έργο: «Ευαισθητοποίηση του Νοσηλευτικού Προσωπικού της Χώρας για την Επιτάχυνση της Υιοθέτησης των ΤΠΕ στην Παροχή Ποιοτικών Διοικητικών ,Νοσηλευτικών και Ιατρικών Υπηρεσιών Υγείας».19/11/2009. Αθήνα. ΕΝΩΣΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

-Υπουργείο Υγείας Πρόνοιας «Ανάπτυξη της Δημόσιας Υγείας». Βεβαίωση παρακολούθησης ενέργειας κατάρτισης του Έργου «Νους Υγής εν σώματι υγιεί». Διάρκεια από 2 έως 7/5/2007. Αθήνα.

-Παρακολούθηση σεμιναρίου 26 ωρών Αθήνα Νοέμβριος 2019 (Άλμα ζωής) με θέμα <<Δεξιότητες Επικοινωνίας των επαγγελματιών υγείας με τον ογκολογικό ασθενή.

-Εκπαίδευση στον αναλυτή ORTHO INNOVA Νοέμβριος 2013

-Εκπαίδευση στον αναλυτή ORTHO VISION MAX 10-14/10/2016

-Εκπαίδευση στο τμήμα αιμοπεταλιαφαίρεσης 26-30/11/2018

-Εκπαίδευση στον αναλυτή GALILEO NEO IRIS 27-29/6/2020

-Εκπαίδευση στη φυγόκεντρο Reveos RONTIS 12-13/2/2020

ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Από το 2016 έως σήμερα ,συμμετοχή στο Εθνικό Πρόγραμμα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας – Κινητές Ιατρικές Μονάδες, με πρωτοβουλία και αποκλειστική δωρεά του Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος και υλοποίηση από τη μη κερδοσκοπική εταιρεία Αναγέννηση και πρόοδος.

B. Παρακολούθηση σεμιναρίων- συνεδρίων:

33^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο . 17 Συνεδριακή Επετειακή Επιστημονική Εκδήλωση.

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

19^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο. Διάρκεια από 19 έως 21 Μαΐου 1992.

Ρόδος

3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας. Αθήνα. Διάρκεια από 14 έως 16 Απριλίου 1994

21^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο. Διάρκεια από 17 έως 19 Μαΐου 1994

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο. «ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ». Διάρκεια από 11 έως 13 Απριλίου 1997. Αθήνα.

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας. Διάρκεια από 3 έως 5 Απριλίου 1997. Αθήνα.

8^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Διάρκεια από 6 έως 9 Νοεμβρίου 1997. Αθήνα.

12^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Διάρκεια από 22 έως 25 Νοεμβρίου 2001. Αθήνα.

Δορυφορικό Συμπόσιο. «Εξελίξεις της Νοσηλευτικής στη νέα πραγματικότητα» 30/11/2003. Ν.Γ.Ν.Δ.Α. «Αγία Βαρβάρα».

15ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο .Διάρκεια από 24 έως 28 Νοεμβρίου 2004. Αθήνα.

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εθελοντικής Αιμοδοσίας. Ημερίδα με θέμα «Εθελοντική Αιμοδοσία και Παιδεία». Διάρκεια από 4 έως 5 Μαΐου 2005.Αθήνα.

17ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Διάρκεια από 22 έως 26 Νοεμβρίου 2006. Αθήνα.

33ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Διάρκεια από 2 έως 5 Μαΐου 2007.Αθήνα. 7^η Επιστημονική Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων. 23/11/2007. Αθήνα. Νοσηλευτική Ημερίδα «Η Νοσηλευτική σήμερα Προβληματισμοί-Στόχοι. 9/3/2007.Ν.Γ.Ν.Δ.Α. «Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ».

Ημερίδα με θέμα: «Ποιότητα στην Αιμοδοσία».16/3/2007.Αθήνα.

Επιστημονική Συνάντηση Διλήμματα και Αντιθέσεις στην Αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Διάρκεια από 11 έως 13 Απριλίου 2008.Αθήνα.

Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης». Διάρκεια από 11 έως 15/2 2008. Αθήνα.

Επιμορφωτικό σεμινάριο με θέμα: «Νεότερες Εξελίξεις στο Καρκίνο του Τραχήλου της Μήτρας». Οργάνωση: Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «ΑΤΤΙΚΟΝ». 21/5/2008 στο Γ.Ν.Δ.Α.

Διατομεακό Επιστημονικό Σεμινάριο: «4ος Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις». 29/2 έως 2/3/2008. Αθήνα.

Επιστημονική Δημερίδα με θέμα: «Νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των επιπλοκών του». 29/2 έως 1/3 2008. Αθήνα.

Ημερίδα με θέμα: «Υγεία και ασφάλεια στο εργασιακό περιβάλλον του νοσοκομείου». Ν.Γ.Ν.Δ.Α. 26/6/2008.

Updates in Lung and head & Neck Cancers".7 έως 10/5 2009.Μύκονος.

7η Επιστημονική Ημερίδα Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας με θέμα «Στοχευμένες Θεραπείες στην Ογκολογία». 20 έως 22/11/2009. Καλαμπάκα.

10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας.27 έως 30/5 2010. Πύλος.

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τεχνολόγων Ακτινολόγων.8 έως 10/10/2010.Θεσσαλονίκη.

2nd Seminar of Diagnostic Cytology. Διάρκεια από 15 έως 17/10/2010. Αττικό Νοσοκομείο.

6^η Διακλινική Ημερίδα:«Καισαρική Τομή και Περιγεννητική Φροντίδα». 27/11/2010 Αττικό Νοσοκομείο.

8ο Ετήσιο Συμπόσιο της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής με θέμα : «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή: Το Σήμερα και το Αύριο». 3 έως 4/12/2011.Αττικό Νοσοκομείο.

1η Επιστημονική Διημερίδα με θέμα: «Καρκίνος του Μαστού».17-18/12/2011. Αττικό Νοσοκομείο.

2η Επιστημονική Διημερίδα με θέμα: «Καρκίνος του Μαστού».10-11-2012.Αττικό.

Συμμετοχή στο 8ο Πανελλήνιο συνέδριο Τεχνολόγων – Ακτινολόγων 9 έως 11 Μαΐου 2014, στην Καλαμάτα.

Παρακολούθηση 4ου συνέδριο καρκίνου του μαστού. Στις 30-31 Ιανουαρίου 2015 στην Αθήνα.

Παρακολούθηση επιστημονικής ημερίδας με θέμα Ιερά Πύελος, στις 31 Ιανουαρίου 2015.

Παρακολούθηση 15ου συνεδρίου ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας, στις 8 έως 10 Απριλίου 2015 στην Θεσσαλονίκη.

Παρακολούθηση επιστημονικής ημερίδας με θέμα «Ο καρκίνος του πνεύμονα από μια άλλη...ματιά» 30/1/2016 Αθήνα.

Παρακολούθηση εκδήλωσης- ημερίδας στο Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης, 28/04/2017 με θέμα «Παγκόσμια Ημέρα για την υγεία και ασφάλεια στην εργασία».

Παρακολούθηση 10^ο Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας 7-8/04/2017. Αθήνα.

Παρακολούθηση Διημερίδας με θέμα: Υποστήριξη του Αιματολογικού Ασθενούς 7-8/04/2017. Αθήνα.

Παρακολούθηση εκπαιδευτικών μαθημάτων για νοσηλευτές και τεχνολόγους με τίτλο «Η ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ ΤΟ 2017». 25-27/05/2017. Αθήνα.

Παρακολούθηση 3^{ης} Νοσηλευτικής Ημερίδας του Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης με θέμα: «Μέτρα και Στρατηγικές για την Υγεία και Ασφάλεια των εργαζομένων στο χώρο του Νοσοκομείου». 21/10/2017.

Παρακολούθηση του 11^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας 5-7/4/2019 Αθήνα.

Παρακολούθηση του 24^{ου} Διαπανεπιστημιακού Συνεδρίου Ακτινολογίας 14-16/11/2019 Πανεπιστήμιο Πατρών.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Περιοδικό σύγχρονος νοσηλευτής τεύχος 20 Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2011- Νοσηλευτική εξειδίκευση αιμοδοσίας.

EJGO European Journal of Gynaecological Oncology- May 10 2016 (Solitary axillary lymph nodal metastasis from primary ovarian cancer: an unusual presentation).

Περιοδικό Ακτινοτεχνολογία Τεύχος 30 Χειμώνας/Άνοιξη 2017- Σεξουαλική δυσλειτουργία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία- περινέου για καρκίνο ορθού ή πρωκτού. Ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

Rostrum of Asclepius – «Το Vima του Asklipiou» Journal 22, Issue 3 (July – September 2023) Study of vitamin B12 levels in pregnancy.

ΟΜΙΛΙΕΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Διενέργεια μαθήματος στο Γ.Ν.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», με θέμα «Μεταγγίσεις και ανεπιθύμητες αντιδράσεις», στις 28/11/2012

Διενέργεια μαθήματος στους μεταπτυχιακούς φοιτητές του προγράμματος «Παθολογία της κύησης», με θέμα «Φυσιολογικές μεταβολές του αίματος στην κύηση», στις 15/1/2013

Ομιλία στο Γ.Ν.Ν.Δ.Α.«Η ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ», το Ιούνιο του 2015 με θέμα «Στόχοι χηλιετίας», στα πλαίσια του εορτασμού της ημέρας του νοσηλευτή, τον 6/2013.

Συμμετοχή σε εργασία στο 7ο Πανελλήνιο και 6ο Πανευρωπαϊκό νοσηλευτικό συνέδριο, στις 8 έως τις 11 Μαΐου 2014, στα Ιωάννινα.

Συμμετοχή με εργασία στο Πανελλήνιο συνέδριο μεταγγισιοθεραπείας 8 έως 10 Μαΐου 2014, στην Καλαμάτα.

Παρουσίαση εργασίας στο 8ο Πανελλήνιο και 7ο Πανευρωπαϊκό νοσηλευτικό συνέδριο, στις 7 έως τις 10 Μαΐου 2015, στην Θεσσαλονίκη με θέμα «Φυσιολογικές μεταβολές του αίματος κατά την κύηση Αναιμίες-Σιδηροπενική-Μεγαλοβλαστική αναιμία».

Συμμετοχή με εργασία στο Ελληνικό συνέδριο κλινικής ογκολογίας στις 23 έως 25 Απριλίου 2015 στην Αθήνα (Ακτινοθεραπεία σε διηθητική Νόσο PAGET του αιδoίου).

Συμμετοχή με εργασία στο 4ο συνέδριο κλινικής ογκολογικής νοσηλευτικής στις 16 έως 18 Οκτωβρίου 2015.(MONTELO ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ BURFORD-ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ CA ΠΝΕΥΜΟΝΑ.

Παρουσίαση εργασίας στο 9ο Πανελλήνιο και 8ο Πανευρωπαϊκό νοσηλευτικό συνέδριο, στις 19 έως τις 22 Μαΐου 2016, στην Καλαμάτα με θέμα «Προδρομικός πλακούντας και αιμορραγία- Ο ρόλος της αιμοδοσίας».

9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τεχνολόγων Ακτινολόγων- (7-10 Οκτωβρίου 2016). Συμμετοχή σε εργασία με θέμα «Όργανα σε ρίσκο (OARS) στην ακτινοβόληση των κακοηθειών της περιοχής του θώρακα».

Προφορική ανακοίνωση με τίτλο «ΛΙΠΙΔΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ» στο 18^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο της ΠΑ.ΣΥ.Ν.Ο.- Ε.Σ.Υ. το οποίο πραγματοποιήθηκε στη Λάρισα 8-10/12/2017.

Ομιλία στην εκδήλωση Εθελοντών Αιμοδοτών Δήμου Ιλίου (9/02/2018) με θέμα «Γιατί να γίνω δότης μυελού των οστών».

Προφορική Ανακοίνωση στο 11^ο Πανελλήνιο και 10^ο Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Συνέδριο της ΕΝΕ (3-6/05/2018) στην Ζάκυνθο με θέμα «Φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα: Ενδείξεις χορήγησης»

Poster στο 11^ο Πανελλήνιο και 10^ο Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Συνέδριο της ΕΝΕ (3-6/05/2018) στη Ζάκυνθο με θέμα «Πενταετής καταγραφή χαρακτηριστικών αιμοδοτών».

Προφορική Ανακοίνωση στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοτεχνολογίας (12-14/10/2018) στο Βόλο με θέμα «Νοσηλευτική φροντίδα στις επιπλοκές της Ακτινοθεραπείας».

Προφορική ανακοίνωση στο Διεπιστημονικό Συμπόσιο Νοσηλευτικών Ερευνών του Ινστιτούτου Υγείας (10-13/06/2022) στη Λευκάδα με θέμα «Μελέτη της Βιταμίνης Β12 στην εγκυμοσύνη».

Προφορική ανακοίνωση στην 14^η Περιφερειακή Δημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Αιμοφαίρεσης Αθήνα (8-9/10/2022) με θέμα «Μελέτη χαρακτηριστικών δοτών αιμοπεταλίων».

Προφορική ανακοίνωση στο Διεπιστημονικό Συμπόσιο Νοσηλευτικών Ερευνών του Ινστιτούτου Υγείας στο Καρπενήσι (2-4/12 2022) με θέμα «Σιδηροπενία και αυξημένος κίνδυνος αποβολής στην κύηση».

Προφορική ανακοίνωση στο 16^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό συνέδριο στην Καλαμάτα(17-20/05/2023) με θέμα «Ο ρόλος της μετάγγισης στην ανακουφιστική φροντίδα βαρέων πασχόντων ογκολογικών ασθενών».

Προφορική ανακοίνωση στο 10^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Νοσηλευτικής Ογκολογίας του ΕΣΝΕ Στη Χαλκίδα (3-5/11/2023) με θέμα «Η μετάγγιση στη διαχείριση της αναιμίας ογκολογικών ασθενών τελικού σταδίου».

Προφορική ανακοίνωση στο Διεπιστημονικό Συμπόσιο Νοσηλευτικών Ερευνών του Ινστιτούτου Υγείας στη Δημητσάνα(1-3/12/2023) με θέμα «Ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμίνης Β12 στην κύηση ο σημαντικός ρόλος της έγκαιρης διάγνωσης».

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αιμοποιητικό Σύστημα

Η διαδικασία παραγωγής των κυττάρων του αίματος ονομάζεται αιμοποίηση. Το αιμοποιητικό σύστημα αποτελείται από όργανα που συμμετέχουν στην αιμοποίηση (μυελός των οστών, θύμος, σπλήνας και λεμφαδένες) και κυκλοφορούντα κύτταρα του αίματος. Οι βασικές λειτουργίες που επιτελεί είναι η αιμοποίηση, η συνεχής παραγωγή εξαιρετικά εξειδικευμένων ώριμων κυκλοφορούντων κυττάρων υπεύθυνων για αναπνευστικές (αιμοσφαιρίνη στα ερυθροκύτταρα), ανοσοποιητικές (λευκοκύτταρα) και αιμοστατικές (αιμοπετάλια) διεργασίες (Jagannathan-Bogdan et al., 2013). Η αιμοποίηση ξεκινά από ένα πολυδύναμο στελεχειαίο αιμοποιητικό κύτταρο το οποίο έχει δυνατότητα αυτοανανέωσης, αλλά και ωρίμανσης προς διάφορες κυτταρικές σειρές. Η συνεχής γήρανση των ώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων απαιτεί τη δημιουργία νέων κυττάρων με πολύ γρήγορο ρυθμό: $\sim 1,5 \times 10^6$ κύτταρα ανά δευτερόλεπτο στον άνθρωπο. Ο αιμοποιητικός ιστός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε τοξικές βλάβες από ακτινοβολία ή κυτταρομειωτικούς ή αντιμιτωτικούς παράγοντες. Η αιμοποίηση είναι μια εξαιρετικά ρυθμισμένη, πολύπλοκη και δυναμική διαδικασία που είναι επιρρεπής σε διαταραχή από ξενοβιοτικά.

Ως αιματολογική τοξικότητα ορίζεται η αρνητική επίδραση ενός παράγοντα στο αίμα ή στους ιστούς υπεύθυνους για την παραγωγή του. Κοινές επαγγελματικές και περιβαλλοντικές χημικές ουσίες και φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν το αίμα, την παραγωγή και τη λειτουργία του. (Budinsky et al., 2000) . Επηρεάζεται συνεπώς η παροχή οξυγόνου προς τους ιστούς, η διατήρηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και του αιμοστατικού μηχανισμού.

1.1. Λειτουργίες και συστατικά του αίματος

Είναι γνωστό ότι το αίμα αποτελεί για τον άνθρωπο το μέσο με το οποίο το οξυγόνο μεταφέρεται στους ιστούς και συμβάλλει στην αρμονική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Το αίμα ρέει εντός των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών αγγείων τα οποία αποτελούν το κυκλοφορικό σύστημα. Απαρτίζεται από το πλάσμα που είναι το φυσιολογικό υγρό που περιέχει θρεπτικά συστατικά και πρωτεΐνες και στο οποίο

αιωρούνται και μεταφέρονται τα έμμορφα στοιχεία του αίματος δηλ. τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια (Atkins et al., 2017). Για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης, που συμβάλλει στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο ανθρώπινος οργανισμός πρέπει να εξασφαλίζει ικανή ποσότητα δομικών θρεπτικών συστατικών. Το σημαντικότερο θρεπτικό συστατικό είναι ο σίδηρος, διότι αυτός είναι που μεταφέρει το οξυγόνο μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχει. Παράγοντες απαραίτητοι στην ερυθροποίηση επίσης είναι η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση του DNA των ερυθροβλαστών (Χατζημηνάς, 1987; Πάγκαλης, 2008).

Οι τρεις πιο σημαντικές λειτουργίες του αίματος είναι: 1) η μεταφορά θρεπτικών συστατικών και ορμονών και η απομάκρυνση των άχρηστων για τον οργανισμό ουσιών (Bain et al., 2021), 2) ο ρόλος του ως πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού με την αποτροπή εισβολής ξένων οργανισμών και την ρύθμιση του αιμοστατικού μηχανισμού σε απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό και 3) ο ρόλος του στη δημιουργία ανοσίας, με την συμμετοχή του στους μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού έναντι ξενιστών που πιθανόν κατάφεραν να εισέλθουν σε αυτόν. (Mulroney et al., 2010).

Τα **ερυθρά αιμοσφαίρια** ή αλλιώς ερυθροκύτταρα, είναι υπεύθυνα για την μεταφορά του οξυγόνου στον οργανισμό. Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει την αιμοσφαιρίνη, μια πρωτεΐνη που συνδέεται με το οξυγόνο και δίνει στο κύτταρο το ερυθρό χρώμα του (Diez-Silva et al., 2010). Η φυσιολογική διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 100-120 ημέρες. Τα μόρια οξυγόνου μεταφέρονται από τους πνεύμονες στους ιστούς του σώματος, όπου χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας. Από τους ιστούς, το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα, μεταφέρεται πίσω στους πνεύμονες και αποβάλλεται κατά την εκπνοή. Αυτός ο αναπνευστικός κύκλος επαναλαμβάνεται διαρκώς (Said et al., 2015). Κάνοντας αυτή τη διαδικασία τα ερυθρά αιμοσφαίρια φθείρονται και ολοκληρώνουν τον κύκλο της ζωής τους, ο οποίος διαρκεί κατά μέσο όρο 120 ημέρες, και στην συνέχεια παράγονται νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (Barbalato et al., 2021).

Τα **λευκά αιμοσφαίρια** βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος και προστατεύουν τον οργανισμό από ιούς, βακτήρια και οποιοδήποτε άλλο παθογόνο μικροοργανισμό μπορεί να τον βλάψει. Έτσι, παρόλο που αποτελούν μόνο το 1% του αίματος, διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού καθώς όταν ανιχνευθεί μια απειλή σε μια συγκεκριμένη περιοχή τότε τα λευκά αιμοσφαίρια

στρατολογούνται για την αντιμετώπισή της (Tigner et al., 2020). Τα λευκά αιμοσφαίρια διακρίνονται στα εξής είδη: ουδετερόφιλα που αποτελούν τη πλειοψηφία των λευκών αιμοσφαιρίων και είναι η πρώτη γραμμή άμυνας στον οργανισμό, τα μονοκύτταρα με τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής τα οποία συμβάλουν στη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων, τα λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία αντισωμάτων, τα βασεόφιλα που είναι υπεύθυνα για την ανίχνευση των ξένων εισβολέων στον οργανισμό και συμμετέχουν σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας και τα ηωσινόφιλα που εξουδετερώνουν μέσω φαγοκυττάρωσης κυρίως τα παράσιτα και συμμετέχουν σε πολλές άλλες βιολογικές διεργασίες (Prinyakurt et al., 2015).

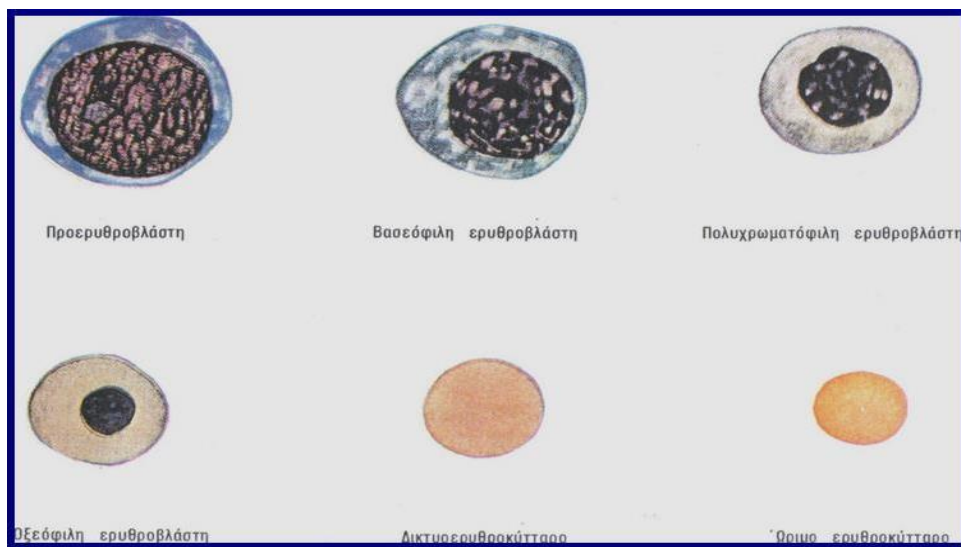
Τα **αιμοπετάλια** ή αλλιώς γνωστά και ως θρομβοκύτταρα, είναι κύτταρα του αίματος που συμμετέχουν στον αιμοστατικό μηχανισμό, ο οποίος ενεργοποιείται όταν ένας ιστός έχει υποστεί βλάβη. Συγκεκριμένα, προσκολλώνται στο σημείο τραυματισμού του αγγείου, σχηματίζουν θρόμβο και εκκρίνουν ουσίες –διαβιβαστές σημάτων ώστε να προσελκύσουν περισσότερα αιμοπετάλια και να επιτευχθεί συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της ιστικής βλάβης.

Το **πλάσμα** αποτελεί το 55% του όγκου του αίματος και είναι η “υδαρή μήτρα” του, το υπόλοιπο 45% περιλαμβάνει τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια. Το 92% του πλάσματος είναι νερό, ενώ το 8% περιέχει πρωτεΐνες όπως η αιμοσφαιρίνη, ανόργανα άλατα, λίπη, σάκχαρα, βιταμίνες και ορμόνες (Mathew et al., 2021). Ο πιο σημαντικός ρόλος του πλάσματος είναι η μεταφορά θρεπτικών συστατικών, ορμονών και πρωτεϊνών στους ιστούς που έχουν ανάγκη. Στη συνέχεια, οι ιστοί με τη σειρά τους, μεταφέρουν τα απόβλητά τους στο πλάσμα και με αυτόν τον τρόπο, απομακρύνονται οι άχρηστες ουσίες από τον οργανισμό (Opsha et al., 2015).

1.2. Έμφορμα κύτταρα του αίματος

Τα ερυθροκύτταρα είναι απύρρηνα κύτταρα και μοιάζουν με αμφίκυκλο δίσκο μέσης διαμέτρου περίπου 8μ, μέγιστο πάχος 2μ και στο κέντρο 1μ ή λιγότερο. Το σχήμα τους μπορεί να μεταβάλλεται σημαντικά καθώς περνούν μέσα από τα τριχοειδή λόγω της ελαστικότητας που τους προσδίδει η μεμβράνη, συμβάλλοντας στη βέλτιστη μετακίνηση τους εντός της μικροκυκλοφορίας. Ο αριθμός τους στο αίμα είναι: στον άνδρα 4,5- 6,5 εκατομμύρια ανά κυβικό χιλιοστόμετρο αίματος, στη γυναίκα 3,9-5,6 και στο νεογέννητο 6-7 εκατομμύρια ανά κυβικό χιλιοστόμετρο αίματος. Η ελάττωσή τους κάτω από το

φυσιολογικό ονομάζεται αναιμία, η δε αύξησή τους ερυθροκυττάρωση (Γεωργούλης, 2003; Πάγκαλης, 2008, Diez-Silva et al., 2010).



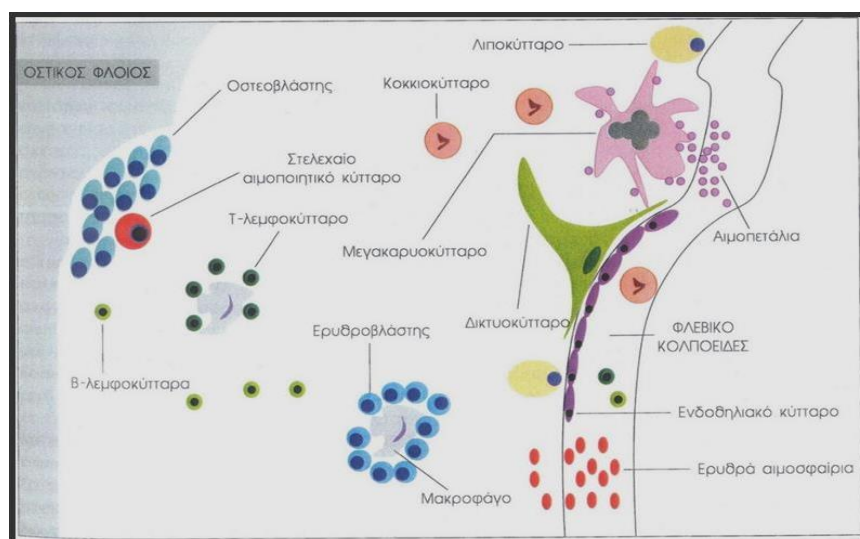
Εικόνα 1. Η διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων της ερυθράς σειράς (Φερτάκης, 1991)

Τα ερυθροκύτταρα παράγονται μέσα σε αγγειακούς κόλπους του ερυθρού μυελού των οστών από εμπύρηννα κύτταρα (προερυθροβλάστες), που πολλαπλασιάζονται με μιτωτικές διαιρέσεις και διαφοροποιούνται σε ερυθροβλάστες. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά εξελίσσονται σε δικτυοερυθροκύτταρα και τελικά σε ώριμα ερυθροκύτταρα (Γεωργούλης, 2003). Κατά τη διαδικασία παραγωγής τους, πραγματοποιείται λύση και απορρόφηση του πυρήνα, το μέγεθος των κυττάρων περιορίζεται, το δε πρωτόπλασμα εμπλουτίζεται με αιμοσφαιρίνη και αυξάνει σε μέγεθος σε σχέση με τον πυρήνα. Το δικτυοερυθροκύτταρο αποτελεί ώριμη ερυθροβλάστη που έχει απολέσει τον πυρήνα της. Στο φυσιολογικό αίμα ενήλικα η συνολική αναλογία δικτυοερυθροκυττάρων είναι 0,2-2%. Η μέτρησή τους στο αίμα είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί αποτελεί δείκτη του ρυθμού παραγωγής των ερυθροκυττάρων (Φερτάκης, 1991).

Κάθε κατάσταση που ελαττώνει την ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται στους ιστούς, αυξάνει την ταχύτητα παραγωγής των ερυθροκυττάρων (π.χ. διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο όπου η ποσότητα του οξυγόνου του αέρα είναι ελαττωμένη, συστηματική έντονη μυϊκή άσκηση, αναπνευστική ανεπάρκεια εξαιτίας παθήσεων των πνευμόνων, του κυκλοφορικού συστήματος κλπ) (Γεωργούλης, 2003; Guyton, 1984; Χατζημηνάς, 1987). Το ερέθισμα στις περιπτώσεις αυτές είναι η ένδεια του οξυγόνου

στους ιστούς (υποξία), το οποίο δεν επιδρά απ' ευθείας στον ερυθρό μυελό των οστών. Η ερυθροποιητίνη που αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από τους νεφρούς παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ερυθροποίησης. Ο ρόλος της είναι να διεγείρει τον υποδοχέα της στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών, ώστε να αυξάνεται η παραγωγή κυττάρων δεσμευμένων για την ερυθροκυτταρική σειρά. Η ερυθροποιητίνη παράγεται από το ήπαρ κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, αλλά μετά τη γέννηση την παραγωγή της αναλαμβάνουν οι νεφροί. Το ήπαρ διατηρεί κατά 10% μία ικανότητα παραγωγής ερυθροποιητίνης. Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης αυξάνει ανάλογα με την υποξία των ιστών.

Αναιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΧΝΑ), λόγω της ανεπαρκούς παραγωγής της ερυθροποιητίνης (EPO) από τους πάσχοντες νεφρούς (Γεωργούλης, 2003; Φερτάκης, 1991; Πάγκαλης, 2008).



Εικόνα 2. Απλοποιημένη σχηματική αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής του μυελού των οστών (Πάγκαλης Γ. 2008).

Το ερυθρό αιμοσφαίριο ζει 120 περίπου μέρες και καταστρέφεται με φαγοκυττάρωση κυρίως στο σπλήνα από το σύστημα μονοπύρηνων-μακροφάγων, όπως ονομάζεται σήμερα το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Η γήρανση των ερυθροκυττάρων χαρακτηρίζεται από μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές. Με τη φαγοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αιμοσφαιρίνη αποικοδομείται και προκύπτουν παράγωγα αίμης και σιδήρου. Στη αρχή γίνεται κατάλυση του δεσμού σιδήρου-αίμης από την αίμη οξυγενάση, και μετά ο σίδηρος, είτε αποθηκεύεται στα μόρια της φερριτίνης, είτε

προωθείται στη κυκλοφορία. Μετά την καταστροφή, κατά την οποία η σφαιρίνη της αιμοσφαιρίνης διασπάται σε αμινοξέα που εισέρχονται στην κυκλοφορία, ο δακτύλιος της αίμης διανοίγεται για το σχηματισμό χολοχρωστικών (Γεωργούλης, 2003; Guyton, 1984; Χατζημηνάς, 1987).

Το ανοσολογικό σύστημα περιλαμβάνει δύο κύριους τύπους αντίδρασης. Ο ένας τύπος είναι η φυσική ανοσία ή μη ειδική ανοσία η οποία εκφράζεται πάντα με τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από τη συχνότητα που προσβάλει τον οργανισμό ένα παθογόνο και προσφέρει την πρόωμη άμυνα έναντι του εισβολέα και η επίκτητη, η οποία ανταποκρίνεται καλύτερα στην επαναλαμβανόμενη έκθεση στο συγκεκριμένο παθογόνο (Φερτάκης, 1991; Guyton, 1984, Χατζημηνάς, 1987). Η φυσική ανοσία περιλαμβάνει τους επιθηλιακούς φραγμούς και ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα), τα οποία εκκρίνουν ουσίες οι οποίες λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία της φλεγμονής (βασεόφιλα, μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα), καθώς και τα κύτταρα φυσικούς φονείς. Η φυσική ανοσία δρα άμεσα έναντι του 'ξένου' με μηχανισμούς, όπως η φαγοκυττάρωση και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, χωρίς να απαιτείται προηγούμενη έκθεση σε αυτό. Τα μοριακά πρότυπα της φυσικής ανοσίας περιλαμβάνουν το συμπλήρωμα, τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, καθώς και κυτταροκίνες, όπως οι ιντερφερόνες (Φερτάκης, 1991; Guyton, 1984, Χατζημηνάς, 1987). Στην επίκτητη ανοσία περιλαμβάνονται μια σειρά αντιδράσεων που σαν στόχο έχει την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των ειδικών για κάθε αντιγόνο Β- και Τ-λεμφοκυττάρων, καθώς και την παραγωγή των αντίστοιχων ανοσοσφαιρινών που σκοπό έχουν να εξουδετερώσουν τα αντιγόνα. Η έναρξη των αντιδράσεων της επίκτητης ανοσίας πυροδοτείται από την παρουσίαση του αντιγόνου, η οποία γίνεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα αντιγόνα υπόκεινται σε επεξεργασία στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών, στη συνέχεια εμφανίζονται στη μεμβράνη τους, και παρουσιάζονται με αυτόν τον τρόπο στα λεμφοκύτταρα για να ξεκινήσει η διαδικασία της ανοσοαπάντησης (Φερτάκης, 1991; Guyton, 1984, Χατζημηνάς, 1987), Πάγκαλης 2008).

Η παρουσίαση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ- και Β-λεμφοκυττάρων. Τα Τ- λεμφοκύτταρα υποβοηθούν τα Β- λεμφοκύτταρα στο έργο τους, που είναι η παραγωγή και έκκριση των ανοσοσφαιρινών. Τα Τ- λεμφοκύτταρα συμμετέχουν επίσης στην αντιμετώπιση ενδοκυττάρων παθογόνων μέσω διέγερσης των μακροφάγων, ενώ μπορούν να καταστρέφουν και κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς.

Στην πρώτη γραμμή κυτταρικής άμυνας του οργανισμού βέβαια περιλαμβάνονται τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα (Guyton, 1987, Χατζημηνάς, 1987). Τα πολυμορφοπύρρηνα

παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών δεσμευμένα για την μυελική σειρά που λέγονται μυελοβλάστες. Την ίδια προέλευση έχουν και τα μεγάλα μονοπύρρηνα, από κύτταρα που λέγονται μονοβλάστες. Αντίθετα τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από λεμφοβλάστες, που βρίσκονται στον θύμο αδένα, τους λεμφαδένες, τις αμυγδαλές, το σπλήνα και τις παυέριες πλάκες στο έντερο και φέρονται στο αίμα με την λέμφο. (Guyton, 1987; Χαρζημηνάς, 1987; Πάγκαλος 2008). Ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στο αίμα είναι: 4000-10000 ανά mm³ αίματος. Οι φυσιολογικές εκατοστιαίες αναλογίες των διαφόρων τύπων λευκοκυττάρων είναι οι εξής:

Πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα: 40-60% του συνολικού αριθμού WBC

Πολυμορφοπύρρηνα ηωσινόφιλα: 1-4% του συνολικού αριθμού WBC

Πολυμορφοπύρρηνα βασεόφιλα: 0-1% του συνολικού αριθμού WBC

Μονοπύρρηνα: 2-8% του συνολικού αριθμού WBC

Λεμφοκύτταρα: 20-40% του συνολικού αριθμού WBC

Η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων είναι γνωστή ως λευκοπενία και η αύξησή τους ως λευκοκυττάρωση.

Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα κύτταρα και ο αριθμός τους στο αίμα είναι 150000-300000 ανά mm³ αίματος. Παράγονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών και ο χρόνος ζωής τους είναι 7-10 ημέρες. Το μέγεθος τους είναι 2-4 μm. Τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν στο αίμα και ο κύριος ρόλος τους είναι να εξασφαλίζουν την αιμόσταση, δηλαδή την ακεραιότητα των αγγείων του αίματος και την ταχεία διακοπή της αιμορραγίας σε περίπτωση τραυματισμού των αγγείων. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού και το σχηματισμό θρόμβου. Κεντρικό ρόλο σ' αυτό διαδραματίζει το ADP το οποίο προωθεί τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (Πάγκαλης, 2008) Τα αιμοπετάλια έχουν αξιόλογη συμβολή και κατά την πήξη του αίματος (δευτερογενής αιμόσταση). Κατά τον Morawitz, μια πρώτη σειρά αντιδράσεων οδηγεί στον σχηματισμό θρομβοπλαστίνης, η οποία μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη και αυτή με τη σειρά της, το ινωδογόνο σε ινώδες.

Θρομβοπλαστίνη + Ca⁺⁺



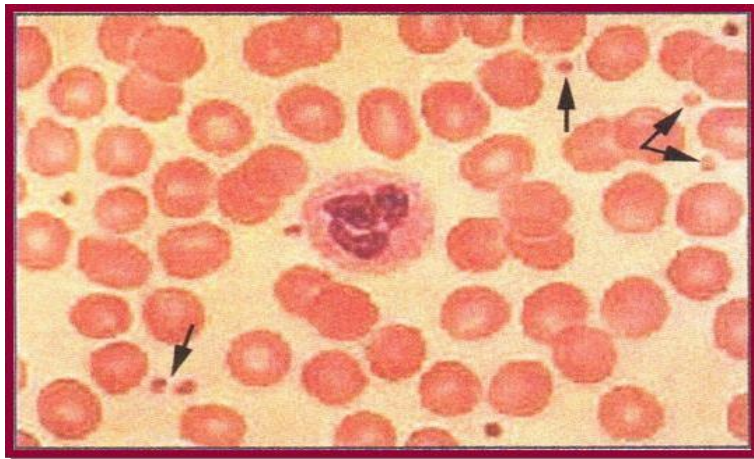
Προθρομβίνη → θρομβίνη



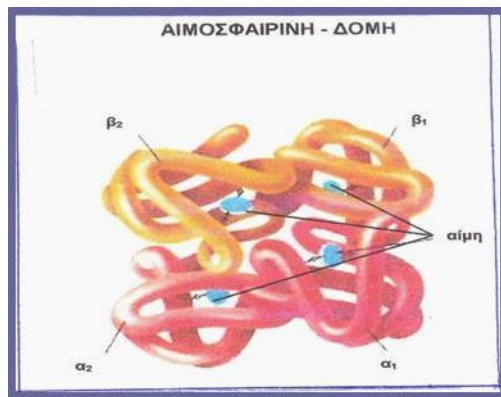
Ινωδογόνο → ινώδες

(Trans Am Clin Climatol Assoc. 2007; 118: 165–173 Tissue Factor; from Morawitz to Microparticles Nigel S. Key, MB FRCP (UK),* (by invitation) Jian-Guo Geng, MD PhD,[†] and Ronald R Bach, PhD[‡])

Τα αιμοπετάλια επίσης, εμπλέκονται και στην ανάπτυξη των αθηρωματικών βλαβών, καθώς και στην νεοαγγειογένεση, μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών και αυξητικών παραγόντων (TGFβ, PDGF, VEGF κ.α.). Τέλος φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και στη μεταφορά σημάτων μεταξύ των καρκινικών κυττάρων, κυρίως λόγω της δράσης τους στη νεοαγγειογένεση.



Εικόνα 3. Εικόνα επιχρίσματος αίματος (με τα βέλη σημειώνονται τα αιμοπετάλια) (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α. 2003)



Εικόνα 4. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης

Η **αιμοσφαιρίνη** είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τους ιστούς και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς προς τους πνεύμονες. Είναι ένα τετραμερές μόριο που αποτελείται από 2 α-υπομονάδες που αποτελούνται από 7 έλικες και 2 β-υπομονάδες που αποτελούνται από 8 έλικες, με το κάθε ζευγάρι να σχηματίζει δύο αβ διμερή σφαιρινών αντίστοιχα (Thom et al., 2013). Καθεμία από τις υπομονάδες έχει ένα χώρο δέσμευσης για την αίμη που αποτελεί πρωτοπορφυρίνη με ενσωματωμένο σίδηρο. Το άτομο σιδήρου βρίσκεται στο κέντρο της πρωτοπορφυρίνης, ενωμένο με τέσσερα πυρρολικά άτομα αζώτου. Το ιόν σιδήρου συνδέεται μέσω ομοιοπολικού δεσμού με ένα μόριο οξυγόνου, ενώ όταν υπάρχει έλλειψη οξυγόνου τη θέση του παίρνει ένα μόριο νερού που είναι πολύ ασθενώς δεσμευμένο. Ο σίδηρος που είναι δεσμευμένος στην αίμη έχει την ικανότητα δέσμευσης οξυγόνου μόνο αν είναι στη δισθενή (Fe^{2+}) του μορφή (Ahmed et al., 2020).

Η παραγωγή του εκάστοτε τύπου των πεπτιδικών αλυσίδων οφείλεται σε κληρονομούμενο γονίδιο από τον κάθε γονέα. Υπάρχουν διάφορα είδη αιμοσφαιρινών ανάλογα με τα πεπτιδικά ζεύγη που τις απαρτίζουν. Στον φυσιολογικό ενήλικα, η αιμοσφαιρίνη A αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης του ερυθρού αιμοσφαιρίου και αποτελείται από δύο α και δύο β πεπτιδικές αλυσίδες. Το υπόλοιπο 3% είναι αιμοσφαιρίνη A₂, η οποία αποτελείται από δύο α- και δύο δ- αλυσίδες. Η αιμοσφαιρίνη F είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη του εμβρύου και αποτελείται από δύο α- και δύο γ- αλυσίδες. Στον ενήλικα, παράγεται σε ποσοστό μικρότερο του 1%. Η παραγωγή αιμοσφαιρίνης από την F στην A γίνεται τους τρεις τελευταίους μήνες της κύησης, όπου η παραγωγή των αλυσίδων γ της αιμοσφαιρίνης F αντικαθίσταται από την παραγωγή των αλυσίδων β της αιμοσφαιρίνης A (Χατζημηνάς, 1987; Πάγκαλης, 2008).

Η κύρια αποστολή της αιμοσφαιρίνης και επομένως των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και του CO₂ από τους ιστούς προς τους πνεύμονες. Έτσι, όταν η πίεση του οξυγόνου του περιβάλλοντος της αιμοσφαιρίνης είναι υψηλή, τότε η αιμοσφαιρίνη έχει κορεσθεί σχεδόν τελείως σε οξυγόνο και γίνεται οξυαιμοσφαιρίνη (HbO₂). Αντίθετα, όταν η πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή το ποσό της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης ελαττώνεται και αυξάνει το ποσοστό της αναχθείσας. Το 2,3-διφωσφορογλυκερικό (2,3-DPG) είναι ένα φυσιολογικό προϊόν της γλυκόλυσης, συνδέεται με τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης την οποία βοηθά να διατηρείται σε αναχθείσα μορφή. Η ουσία αυτή αυξάνεται σε περίπτωση υποξίας και αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης (McPhee & Μουτσόπουλος, 2009).

Η **μυοσφαιρίνη** είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του οξυγόνου στους μύες του ανθρώπινου σώματος και συγκεκριμένα τροφοδοτεί τα μιτοχόνδρια με οξυγόνο και αυτά στη συνέχεια μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας τροφοδοτούν τους μύες ώστε να μπορούν να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους. Η μυοσφαιρίνη αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα 153 αμινοξέων, τα οποία σχηματίζουν 8 α-έλικες που βρίσκονται γύρω από τον πυρήνα που περιέχει την ομάδα της αίμης. Η ομάδα της αίμης αποτελείται από έναν δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης, ο οποίος συνδέεται με ένα άτομο σιδήρου στο κέντρο και τέσσερα άτομα αζώτου γύρω (Kamga et al., 2012).

Τα **κυτοχρώματα** είναι αιμοπροτεΐνες δηλαδή είναι πρωτεΐνες στις οποίες συνδέονται τετραπυρρολικοί δακτύλιοι που φέρουν ένα άτομο σιδήρου (αίμη). Η πιο σημαντική τους λειτουργία, εκτός των κυτοχρωμάτων P450, είναι η μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ των κυττάρων (Lennarz et al., 2013). Ο σίδηρος βρίσκεται μεταξύ δύο οξειδωτικών καταστάσεων είτε ως Fe^{+2} , είτε ως Fe^{+3} . Έχουν αναφερθεί διάφορα είδη κυτοχρωμάτων, όπως είναι τα κυτοχρώματα τύπου a, b και c. Στη σύνθεση της ATP καθοριστικό ρόλο κατέχει το κυτόχρωμα c καθώς συμμετέχει στη διαδικασία της απόπτωσης των κυττάρων (Chimenti et al., 2018), που αποτελεί μια σημαντική διαδικασία για την ανάπτυξη των εμβρύων, για τη διατήρηση της ομοιόστασης και για το ανοσοποιητικό σύστημα (Wan et al., 2019). Το κυτόχρωμα P450 αποτελεί σημαντικό κομμάτι του μεταβολισμού και συμμετέχει σε πολλές αντιδράσεις του μεταβολισμού των φαρμάκων (Tornio et al., 2018).

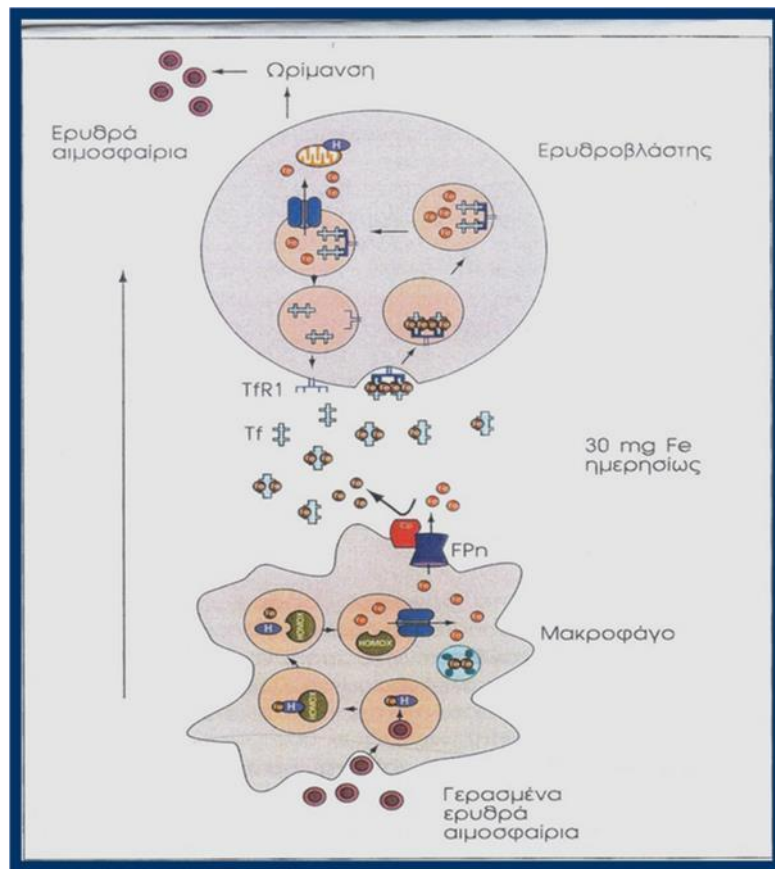
2. Σίδηρος

Ο σίδηρος (Fe) είναι ένα από τα πιο άφθονα στοιχεία του στερεού φλοιού της γης, μέταλλο και μεταβατικό στοιχείο. Η ικανότητά του να δίνει και να δέχεται ηλεκτρόνια σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, τον καθιστά απαραίτητο στοιχείο για θεμελιώδεις βιολογικές διεργασίες. Επομένως, ο σίδηρος, είναι ένα από τα πιο σημαντικά μέταλλα για τη διατήρηση της ζωής. Παίζει ζωτικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως η σύνθεση DNA, η επιδιόρθωση νουκλεϊκών οξέων, η κυτταρική αναπνοή στα μιτοχόνδρια, η κυτταρική ανάπτυξη και ο κυτταρικός θάνατος και συμβάλλει στην άμυνα του ξενιστή και τη σηματοδότηση των κυττάρων (Dev et al., 2017). Εκτός από αυτούς τους διαφορετικούς ρόλους, ο σίδηρος ενσωματώνεται στην αίμη που είναι το κύριο συστατικό της αιμοσφαιρίνης (Hb) και επομένως είναι ζωτικής σημασίας για τη μεταφορά και παροχή οξυγόνου από τα ερυθροκύτταρα (Sukhbaar et al., 2018). Παρόλο που ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του σώματος, μπορεί να καταστεί τοξικός παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Ο δισθενής σίδηρος (Fe^{2+}) είναι ένα κατιόν ικανό να αντιδρά με το υπεροξείδιο του υδρογόνου δημιουργώντας ένα από τα δραστικά είδη οξυγόνου (Reactive oxygen species - ROS), τη ρίζα υδροξυλίου, ενώ οξειδώνεται σε Fe^{3+} . Οι ρίζες που δημιουργούνται σε αυτές τις λεγόμενες αντιδράσεις Fenton μπορεί να προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη, ενώ προκαλούν υπεροξειδωση λιπιδίων και ιστική βλάβη. Η ρίζα υδροξυλίου είναι γνωστή ως ένα από τα πιο κυρίαρχα οξειδωτικά που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα και επιτίθεται σε πρωτεΐνες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα και υδατάνθρακες που οδηγούν σε υπεροξειδωση και απόπτωση των κυττάρων (Silva et al., 2015, Wimbley et al., 2011).

Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου στο ανθρώπινο σώμα συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων (~80%) και το υπόλοιπο αποθηκεύεται σε μακροφάγα και ηπατοκύτταρα ή μένει ενεργό δεσμευμένο σε άλλες ομάδες αίμης ή Fe-S (θείου). Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου απαιτείται για την ερυθροποίηση, δηλαδή την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρουν οξυγόνο. Ένα ερυθροκύτταρο μπορεί να περιέχει περίπου 280 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα μια ποσότητα σιδήρου άνω του 1 δισεκατομμυρίου ατόμων ανά ερυθρό αιμοσφαίριο. Η κύρια λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά και η παροχή οξυγόνου στους ιστούς (Cassat et al., 2013).

Ο σίδηρος πρέπει να ανακυκλώνεται συνεχώς από τα ερυθρά αιμοσφαίρια για να καλύψει τις καθημερινές απαιτήσεις του ανθρώπινου οργανισμού για τη διατήρηση της ερυθροποίησης και άλλων αναγκών του. Μια χαμηλή ποσότητα, περίπου 1-2 mg σιδήρου,

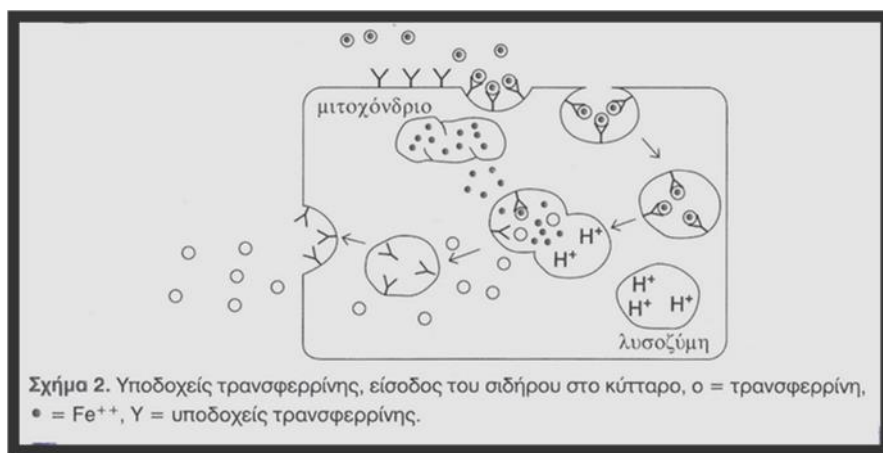
παρέχεται από τη διατροφική απορρόφηση. Ο διατροφικός σίδηρος εμφανίζεται σε δύο μορφές του αιμικού και του μη δεσμευμένου σιδήρου. Κύριες πηγές σιδήρου αίμης είναι η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη που περιέχονται στο κρέας και τα πουλερικά, ενώ ο μη αιμικός σίδηρος έχει ως πηγές τα δημητριακά και τα λαχανικά (Abbaspour et al., 2014). Έτσι, λόγω της εκτεταμένης ανακύκλωσης, μόνο 1–2 mg του απορροφούμενου σιδήρου την ημέρα απαιτείται για να αντισταθμίσει τις απώλειες και να διατηρηθεί ομοιοστατική ισορροπία. Πριν από την πρόσληψή του, ο διατροφικός μη αιμικός σίδηρος (Fe^{3+}) πρέπει να μετατραπεί σε Fe^{2+} για εντερική πρόσληψη. Ο σίδηρος Fe^{2+} εισέρχεται στο σώμα μέσω της κορυφαίας μεμβράνης των εντεροκυττάρων με τη βοήθεια του δισθενούς μεταλλικού μεταφορέα 1 (DMT1, επίσης γνωστό ως Nramp2), ενώ είναι η κύρια ρυθμιστική μονάδα για την απορρόφηση σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο και στο λεπτό έντερο (Sukhbaatar et al., 2018).



Εικόνα 5. Ανακύκλωση του σιδήρου των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Πάγκαλης 2008)

Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται από τα εντεροκύτταρα μπορεί απευθείας να χρησιμοποιηθεί για εγγενείς κυτταρικούς μεταβολικούς μηχανισμούς, να παραμείνει αποθηκευμένος σε φερριτίνη ή να μεταφερθεί κατά μήκος της βασεοπλευρικής μεμβράνης

προς συστηματική παροχή σιδήρου. Μετά την απορρόφηση από τα εντεροκύτταρα, ο Fe^{2+} μεταφέρεται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω της ferritin (FPN1), ενώ μέσω της ηφαιστίνης μετατρέπεται σε Fe^{3+} και έπειτα δεσμεύεται στον κύριο φορέα σιδήρου του πλάσματος, την τρανσφερίνη (Tf) για περαιτέρω χρήση. Η αντίστοιχη οξειδοαναγωγή του πλάσματος είναι η σερουλοπλασμίνη που οξειδώνει τον εξερχόμενο από τα μακροφάγα σίδηρο. Η τρανσφερίνη (Tf) αποτελείται από δύο θέσεις δέσμησης υψηλής συγγένειας για το σίδηρο Fe^{3+} και λειτουργεί ως η κύρια γλυκοπρωτεΐνη για την μεταφορά σιδήρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου που κυκλοφορεί στο αίμα είναι συνδεδεμένο με την τρανσφερίνη. Σε περίπτωση ορισμένων παθολογικών καταστάσεων, όταν η ικανότητα δέσμησης σιδήρου της Tf έχει ξεπεραστεί, μπορεί να εμφανιστεί μη δεσμευμένος σίδηρος, ο οποίος μπορεί να προσληφθεί από το ήπαρ με τοξικές συνέπειες (Anderson et al., 2005).



Εικόνα 6. (Γεωργούλης Ι. 2003)

Ο σίδηρος που κυκλοφορεί αποδίδεται σε διάφορα κύτταρα-στόχους και λαμβάνεται από τα κύτταρα μέσω ενδοκυττάρωσης που διενεργείται από υποδοχείς που συνδέουν κυστίδια επικαλυμμένα με κλαθρίνη. Ο TfR1 είναι ένας υποδοχέας-πρωτεΐνη με μέγεθος 97-kDa, που φιλοξενεί έναν υποδοχέα υψηλής συγγένειας για Tf που φέρει δύο Fe^{3+} . Σε αυτό το σημείο, ο σίδηρος, είτε χρησιμοποιείται άμεσα, είτε ενσωματώνεται στην αίμη ή αποθηκεύεται στην κυτταροπλασματική φερριτίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ενδοκυτταρικός σίδηρος είναι γενικά στη μορφή του Fe^{2+} , ενώ ο εξωκυτταρικός σίδηρος είναι Fe^{3+} . Η φερριτίνη (Ft) είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 24 υπομονάδες που περιέχουν βαριές αλυσίδες (H) και ελαφριές αλυσίδες (L) (Yeo et al., 2019). Η συναρμολόγηση αυτών των υπομονάδων επιτρέπει στην πρωτεΐνη να δεσμεύει μέχρι 4500 άτομα σιδήρου και επομένως την καθιστά την κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου στα

κύτταρα. Οι υπομονάδες δημιουργούν ένα σύμπλοκο σε σχήμα κλωβού που δεσμεύει και αποθηκεύει ιόντα Fe^{3+} και περιορίζει τη δημιουργία επιβλαβών οξειδοαναγωγικών αντιδραστικών ειδών. Αποτελεί την κύρια πηγή αποθήκευσης σιδήρου στα μακροφάγα και τα ηπατικά κύτταρα. Άλλοι κυτταρικοί τύποι, όπως οι ερυθροβλάστες, είναι ικανοί να προσλαμβάνουν σίδηρο που συνδέεται με τη φερριτίνη και να χρησιμοποιούν το σίδηρο για να υποστηρίξουν τη διαφοροποίησή τους (Yeo et al., 2019). Ο σίδηρος που απελευθερώνεται από την Ft ρυθμίζεται από μια διαδικασία, όπου ο συνενεργοποιητής πυρηνικού υποδοχέα 4 (NCOA4) δεσμεύει απευθείας την ελαφριά αλυσίδα της φερριτίνης και μεταφέρει το σύμπλοκο στο λυσόσωμα για αποικοδόμηση. Κατά τη διάρκεια της διεργασίας αυτής, ο σίδηρος απελευθερώνεται και γίνεται διαθέσιμος για βιοσυνθετικές οδούς (Fuhrmann et al., 2020).

2.1. Λειτουργίες του σιδήρου στο κυκλοφορικό σύστημα - Ρύθμιση των επιπέδων σιδήρου

Ο σίδηρος, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά του ανθρώπινου οργανισμού, δεν διασπάται και δεν αποβάλλεται από αυτόν. Ο σίδηρος χάνεται σε μικρές ποσότητες μέσω της φυσιολογικής απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων της επιδερμίδας, των κυττάρων του γαστρεντερικού συστήματος, της χολής και των ούρων, ωστόσο δεν υπάρχει κάποιος ενεργός μηχανισμός απέκκρισης. Ο τρόπος με τον οποίο ελέγχονται τα επίπεδα σιδήρου στο ανθρώπινο σώμα γίνεται κυρίως μέσω της απορρόφησης σιδήρου από το δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα. Σύμφωνα με τις ανάγκες του σώματος επιτυγχάνεται η ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου (Gulec et al., 2014). Μόλις απορροφηθεί ο σίδηρος, με τη βοήθεια της τρανσφερρίνης, διανέμεται μέσω του πλάσματος στους ιστούς και τα κύτταρα του σώματος, όπως αναλύεται παρακάτω.

Το ανθρώπινο σώμα έχει εξελιχθεί για να διατηρεί τον σίδηρο με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της ανακύκλωσης του σιδήρου μετά φαγοκυττάρωση των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και της κατακράτησης του σιδήρου απουσία μηχανισμού απέκκρισης. Ωστόσο, επειδή τα υπερβολικά επίπεδα σιδήρου μπορεί να είναι τοξικά, η απορρόφησή του από το έντερο περιορίζεται σε 1 έως 2 mg ημερησίως και το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου που απαιτείται καθημερινά (περίπου 25 mg την ημέρα) παρέχεται μέσω της ανακύκλωσης του από μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν τα γηρασμένα ερυθροκύτταρα. Οι δύο τελευταίοι μηχανισμοί ελέγχονται από την ορμόνη εψιδίνη, η οποία διατηρεί το συνολικό σίδηρο του σώματος σε φυσιολογικά όρια, αποφεύγοντας τόσο την έλλειψη σιδήρου όσο και την περίσσεια. Η εψιδίνη (hepcidin)

αποτελεί κύριο ρυθμιστή όλων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην απορρόφηση και το μεταβολισμό του σιδήρου.

Ο μεταβολισμός του σιδήρου ρυθμίζεται τόσο σε συστηματικό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο. Η κύρια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη μεταφορά σιδήρου είναι ο υποδοχέας TfR1. Η ενδοκυτταρική δεξαμενή σιδήρου ρυθμίζει τη δέσμευση των σιδηρορυθμιστικών πρωτεϊνών IRP1 (Iron regulatory protein 1) και IRP2 (Iron regulatory protein 2) με τα σιδηροαποκριτικά στοιχεία IRE (IRE – Iron responsive elements) των mRNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεταφορά και την αποθήκευση του σιδήρου. Η IRP1 (90kDa) και IRP2 (105kDa) είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν mRNA και αλληλεπιδρούν με το IRE για τον έλεγχο και τη μετάφραση της φερριτίνης καθώς και με το mRNA του FPN και επιπλέον ελέγχουν τη σταθερότητα του mRNA της TfR. Υψηλά επίπεδα σιδήρου, που οδηγούν στη σύνδεση του σιδηροθειούχου συμπλόκου [4Fe-4S] στο IRP1, προάγουν την αναστολή της δραστηριότητας δέσμευσης IRP1 στο IRE, οδηγώντας έτσι στη μετατροπή του IRP1 σε κυτταροπλασματική ακονιτάση (Hentze et al., 2004). Όταν ο ενδοκυττάριος σίδηρος είναι χαμηλός, το σιδηροθειούχο σύμπλοκο αποδεσμεύεται, και η IRP1 μπορεί να προσδεθεί στο IRE.

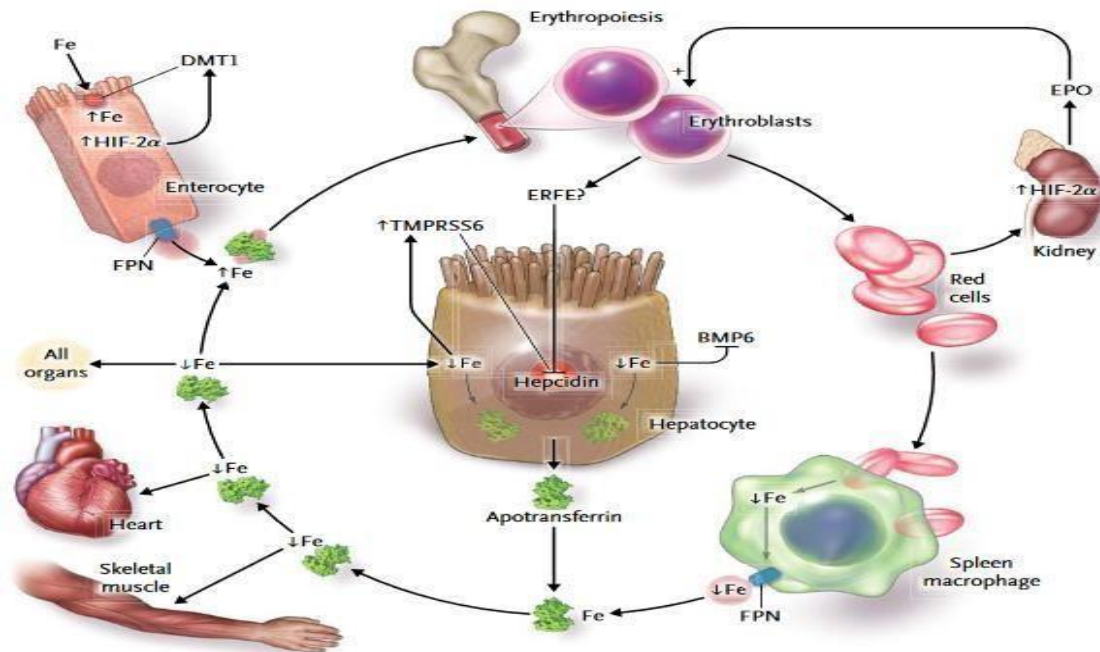
Σε συστηματικό επίπεδο, η ομοιόσταση του σιδήρου ρυθμίζεται μέσω του άξονα επιδίνης/ φερροπορτίνης (FPN). Η επιδίνη δρα ως αρνητικός ρυθμιστής της ροής σιδήρου και η ρύθμιση καθορίζεται από τις ερυθροποιητικές ανάγκες για σύνθεση αιμοσφαιρίνης (Hentze et al., 2010). Έτσι, άτομα με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπάρκεια σιδήρου είναι τα μικρά παιδιά και οι έφηβοι, λόγω της επέκτασης της ερυθροποίησης κατά την ταχεία ανάπτυξη, και οι γυναίκες μετά τον τοκετό. Επίσης, οι τακτικοί αιμοδότες μπορεί να αναπτύξουν ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία μετά από πολλαπλές αιμοδοσίες (Cable et al., 2011). Τα επίπεδα της επιδίνης αυξάνονται όταν υπάρχουν υψηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα και στους ιστούς, καθώς και σε άτομα που πάσχουν από συστηματική φλεγμονή ή μόλυνση. Η παραγωγή της αναστέλλεται από την επέκταση της ερυθροποίησης, της ανεπάρκειας σιδήρου και της υποξίας των ιστών ως απόκριση σε σήματα που προέρχονται από τον μυελό των οστών, το ήπαρ και πιθανώς τον μυϊκό ιστό και τα λιποκύτταρα. Αυξήσεις στα επίπεδα της επιδίνης που προκαλούνται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα την ιντερλευκίνη-6, εξηγούν τη δέσμευση σιδήρου και τη μειωμένη παροχή ερυθροποιητικού σιδήρου που εμφανίζεται στην αναιμία της χρόνιας νόσου (Hentze et al., 2010). Πιο αναλυτικά, η έκφραση της επιδίνης ρυθμίζεται κυρίως μεταγραφικά από τον σίδηρο με μια διαδρομή ανατροφοδότησης που περιλαμβάνει πολλαπλές οδούς μέσω των οποίων τα ηπατοκύτταρα αναγνωρίζουν την κυκλοφορία σιδήρου (Ginzburg et al., 2019). Η

ρύθμιση της σύνθεσής της είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει αρκετές πρωτεΐνες που υπάρχουν στην πλασματική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων, δηλαδή πρωτεΐνες κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης (HFE), τον υποδοχέα τρανσφερίνης 2 (TfR2) καθώς και την Αιμοτζουβελίνη (HJV). Η έκφραση της FPN παίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της απελευθέρωσης σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, τα ηπατικά κύτταρα και μακροφάγα. Συγκεκριμένα τα μακροφάγα διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διατήρηση και τη ρύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου, που είχε ήδη προταθεί στα τέλη του 19ου αιώνα από τον Metchnikoff.

Τα μακροφάγα που εντοπίζονται στους ιστούς μπορούν να χωριστούν σε δύο υποομάδες. Η πρώτη υποομάδα διατηρείται με αυτό-ανανέωση και πολλαπλασιασμό, ενώ το δεύτερο υποσύνολο εξελίσσεται από τα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα και κυκλοφορούντα μονοκύτταρα (Heideveld et al., 2017). Η ωρίμανση και διαφοροποίηση των μακροφάγων περιλαμβάνει μια σειρά από μορφολογικά διακριτά στάδια. Τα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα εξελίσσονται σε μονοβλάστες, προμονοκύτταρα και τελικά μονοκύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν σε διάφορους ιστούς. Η ρύθμιση της διαφοροποίησης από παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSF) γίνεται μέσω ενεργοποίησης συγκεκριμένων προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης. Τα μακροφάγα που εντοπίζονται στον ιστό βοηθούν τα παρεγχυματικά κύτταρα στη λειτουργία τους και συμβάλλουν στην επιδιόρθωση και αναγέννηση των ιστών. Εκτός από τον κεντρικό αναπόφευκτο ρόλο τους στην ανοσία, τα μακροφάγα παίζουν κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου ρυθμίζοντας και ελέγχοντας την ανακύκλωση σιδήρου (Soares et al., 2016). Τα μακροφάγα των ιστών προσλαμβάνουν σίδηρο μέσω αρκετών υποδοχέων, όπως η πρωτεΐνη-υποδοχέας τρανσφερίνης (TfR1) ή ο υποδοχέας που σχετίζεται με την LDL (CD91) και CD163 (ο υποδοχέας αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης), οι οποίοι συνδέονται με τον δεσμευμένο σε Tf σίδηρο, την αίμη (Hx-heme) και την αιμοσφαιρίνη-απτοσφαιρίνη (Hb-Hp), αντίστοιχα. Ο σίδηρος Fe^{2+} εντός του ενδοσωμικού διαμερίσματος, εισέρχεται στην αποθήκη Fe^{2+} ασταθούς κυτοσολικού σιδήρου (LIP) μέσω του μεταφορέα DMT1 (Philpott et al., 2019).

Τα επίπεδα εψιδίνης είναι χαμηλά στα κορίτσια και τις νεαρές γυναίκες στον γενικό πληθυσμό, ενώ είναι υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρόμοια με τα επίπεδα στους άνδρες. Οι διακυμάνσεις στα επίπεδα της εψιδίνης έχουν ισχυρή άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό. Σε ανεπάρκεια σιδήρου, η μεταγραφή της εψιδίνης καταστέλλεται. Αυτός ο προσαρμοστικός μηχανισμός διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου (Εικόνα 8) και την απελευθέρωση του σιδήρου από τα αποθέματα του σώματος. Η εντερική πρόσληψη σιδήρου από τον αυλό του εντέρου μέσω

του «Μεταφορέα Δισθενούς Μετάλλου 1 (Divalent Metal Transporter 1 - DMT1)» αυξάνεται με την ενεργοποίηση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 2α (Mastrogiannaki et al., 2013).



Εικόνα 7. Ο κύκλος του σιδήρου — Μηχανισμοί προσαρμογής στην έλλειψη σιδήρου. Οι μηχανισμοί προσαρμογής στην έλλειψη σιδήρου επικεντρώνονται στην καταστολή της ηπατικής ορμόνης επιδίνης και στην υποξία των ιστών που αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της αναιμίας (Camaschella et al., 2015).

Ο σπλήνας είναι το κύριο όργανο που φιλτράρει τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο σπλήνας έχει δύο μέρη: το ένα είναι υπεύθυνο για το φιλτράρισμα του αίματος που κυκλοφορεί και το δεύτερο μέρος αφορά στην επίκτητη ανοσία. Αυτά τα δύο μέρη χωρίζονται από την οριακή ζώνη. Τα μακροφάγα που εντοπίζονται στο πρώτο τμήμα του σπλήνα, τα λεγόμενα μακροφάγα του ερυθρού πλφού (RPM), εντοπίζουν γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία στη συνέχεια προσλαμβάνονται με ερυθροφαγοκυττάρωση (Sukhbaar et al., 2018).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι Klei et al., το 2020, προτείνουν ότι ο σίδηρος που προέρχεται από την ανακύκλωση της αίμης από το σπληνικό περιβάλλον, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός ως μορφή, σε σχέση με τη μορφή του που προκύπτει από την ανακύκλωση του σιδήρου από το φαγολυσόσωμα (Klei et al., 2020). Αποδείχθηκε ότι τα γηρασμένα RBC υφίστανται αιμόλυση στον σπλήνα απελευθερώνοντας αιμοσφαιρίνη στο

περιβάλλον, το οποίο μπορεί να συνδεθεί με το CD163, τον υποδοχέα-σάρωτή της απτοσφαιρίνης-αιμοσφαιρίνης, ο οποίος εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο σπλήνα. Αυτό υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο του σπληνικού περιβάλλοντος για αποτελεσματική ανακύκλωση σιδήρου από τα γηρασμένα RBC (Klei et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια ενδοκυτταρώνονται στο φαγόσωμα των μακροφάγων, συγχωνεύονται με λυσοσωμικά κυστίδια για να σχηματίσουν φαγολυσοσώματα. Στο φαγολυσόσωμα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια πέπτονται με αποτέλεσμα τη διάσπαση της αιμοσφαιρίνης. Περαιτέρω, ο σίδηρος δεσμευμένος με αίμη μεταφέρεται από τα ερυθροφαγολυσοσώματα στο κυτταρόπλασμα μέσω ενός μηχανισμού υποβοηθούμενου από τον μεταφορέα γονιδίου-1 (HRG1) που αποκρίνεται στην αίμη. Μόλις η αίμη εγκαθίσταται στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων, ο σίδηρος υφίσταται επεξεργασία από την οξυγενάση 1 της αίμης (HO-1), της οποίας η έκφραση προκαλείται μετά από τη συσσώρευση αίμης στο κυτταρόπλασμα. Έχει αποδειχθεί ότι η HO-1 είναι κρίσιμη για την επιβίωση και τη λειτουργία του μεταβολισμού του σιδήρου από τα μακροφάγα, καθώς η ανεπάρκεια HO-1 προκαλεί εξάντληση των μακροφάγων του σπλήνα και των μακροφάγων του μυελού των οστών. Η HO-1 διασπά τον σίδηρο της αίμης σε Fe^{2+} και δύο προϊόντα αποδόμησης, συγκεκριμένα, biliverdin (χολοπρασίνη), bilirubin (χολερυθρίνη) και επίσης μονοξείδιο του άνθρακα (Winn et al., 2020).

Συνολικά, ο σίδηρος μπορεί να εμφανιστεί με διάφορες μορφές όπως σίδηρος δεσμευμένος στην αιμοσφαιρίνη, σίδηρος δεσμευμένος στην τρανσφερίνη ή ελεύθερος σίδηρος. Ο σίδηρος που παράγεται από τον καταβολισμό της αίμης από τα μακροφάγα, είτε αποθηκεύεται ενδοκυτταρικά δεσμευμένος στη φερριτίνη, είτε εξάγεται μέσω FPN, η οποία εκφράζεται άφθονα στα μακροφάγα που μεταβολίζουν σίδηρο και αποτρέπουν τη συσσώρευση τοξικού σιδήρου στο σώμα. Εκτός από τον κυρίαρχο ρόλο τους στη σάρωση των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη διατήρηση των επιπέδων σιδήρου στο σώμα σε ισορροπία, τα μακροφάγα μπορούν να παράγουν εψιδίνη τοπικά στο σημείο της μόλυνσης για να περιορίσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου για τα παθογόνα (Sukhbaatar et al., 2018).

Στην αιμοποίηση, εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, υπάρχουν και άλλα κύτταρα που παίζουν ρόλο. Τα μονοκύτταρα ανήκουν στα λευκά αιμοσφαίρια που κυκλοφορούν στο αίμα και προέρχονται από τον μυελό των οστών. Αυτά τα κύτταρα είναι σημαντικοί παράγοντες ομοιόστασης των ιστών. Τα μονοκύτταρα του αίματος που κυκλοφορούν είναι ένας ετερογενής κυτταρικός πληθυσμός και αποτελούν κρίσιμο συστατικό της έμφυτης ανοσίας (Kratofil et al., 2017). Υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης, τα κυκλοφορούντα

μονοκύτταρα του αίματος δρουν ως πρόδρομα κύτταρα των μακροφάγων που βρίσκονται στους ιστούς και τα δενδριτικά κύτταρα. Αυτό είχε ήδη προταθεί στη δεκαετία του 1960 από τους van Furth και Crohn, όπου χρησιμοποίησαν ραδιοσημασμένη [³H] θυμιδίνη για να προσδιορίσουν την κινητική της μετανάστευσης μονοκυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος και την εγκατάστασή τους στους ιστούς. Τα μονοκύτταρα μένουν μερικές μέρες στην κυκλοφορία και στη συνέχεια μεταναστεύουν σε διάφορους ιστούς. Τα στοιχεία τους οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τα μονοκύτταρα αναπληρώνουν συνεχώς τα μακροφάγα των ιστών (van Furth et al., 1968).

Τα μοντέλα ζώων έχουν αποσαφηνίσει τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που χρησιμοποιούνται για την παροχή σιδήρου στην ερυθροποίηση. Στις αρχικές φάσεις της ανεπάρκειας σιδήρου η ερυθροποιητίνη μειώνεται από τη μεσολαβούμενη από το IRP1 καταστολή της μετάφρασης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα-2 (HIF-2α), για να εξισορροπηθεί η ερυθροποίηση με την περιορισμένη διαθεσιμότητα σιδήρου (Anderson et al., 2013). Η μειωμένη τρανσφερίνη, ο συνδέτης και των δύο υποδοχέων τρανσφερίνης (TFR1 και TFR2) όχι μόνο βλάπτει την πρόσληψη κυτταρικού σιδήρου από την ερυθροκυτταρική TFR1 (Hentze et al., 2010), αλλά επίσης αποσταθεροποιεί τον αισθητήρα σιδήρου TFR2 τόσο στο ηπατοκύτταρο (Hentze et al., 2010) όσο και στην επιφάνεια των ερυθροειδών κυττάρων (Nai et al., 2015). Ενώ αυτό συμβάλλει στην καταστολή της ερυθροποιητίνης στα ηπατοκύτταρα, παράλληλα διαταράσσει την αλληλεπίδραση του υποδοχέα TFR2-ερυθροποιητίνης στα ερυθροειδή κύτταρα, με την προκύπτουσα αυξημένη ευαισθησία στην ερυθροποιητίνη (Nai et al., 2015). Αυτό μεταφράζεται σε μειωμένη απόπτωση και αυξημένο αριθμό ερυθροβλαστών, βελτιστοποιώντας τη χρήση του διαθέσιμου σιδήρου να παράγει ερυθροκύτταρα. (Nai et al., 2015) Αυτή η μέτρια επέκταση της ερυθροποίησης αυξάνει την ερυθροφερρόνη, που είναι αναστολέας της έκφρασης του γονιδίου της εφιδίνης (Nai et al., 2015). Ταυτόχρονα, η διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης TMPRSS6 διεγείρεται σε ανεπάρκεια σιδήρου προκειμένου να εξασθενήσει η σηματοδότηση BMP-SMAD και να καταστείλει τη σύνθεση της εφιδίνης (Silvestri et al., 2008). Αυτοί οι μηχανισμοί συνεργάζονται για να διατηρήσουν τις συγκεντρώσεις σιδήρου εξασφαλίζοντας αποτελεσματική ερυθροποίηση, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγουν τον υπερβολικό περιορισμό του σιδήρου σε άλλα κύτταρα. Η αποικοδόμηση της αποθηκευτικής πρωτεΐνης φερριτίνης λαμβάνει χώρα μέσω της “ferritinophagy”, μιας διαδικασίας αυτοφαγίας που πραγματοποιείται σε συνθήκες έλλειψης μέσω της NCOA4, μιας πρόσφατα αναγνωρισμένης πρωτεΐνης φορτίου, η οποία στοχεύει τη φερριτίνη στα λυσοσώματα για αποικοδόμηση (Mancias et al., 2014). Το εάν αυτό είναι σημαντικό για την ανακύκλωση

του σιδήρου όταν ο κυτταρικός σίδηρος είναι περιορισμένος είναι ένα θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος. Μόλις η ανεπάρκεια σιδήρου οδηγήσει σε εμφανή αναιμία, το HIF-2 αυξάνει την παραγωγή ερυθροποιητίνης στους νεφρούς και ενισχύει την έκφραση του εισαγωγέα σιδήρου DMT1, της αναγωγάσης σιδήρου DCYT-B και του εξαγωγέα σιδήρου φερροπορτίνη στα εντερικά κύτταρα του δωδεκαδακτύλου (Mastrogiannaki et al., 2013).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο περισσότερος εξωκυτταρικός σίδηρος είναι στενά συνδεδεμένος με Tf. Φυσιολογικά για να αποφευχθεί η τοξική υπερφόρτωση σιδήρου, απορροφάται ο σίδηρος που κυκλοφορεί μέσω TfR1 και αποθηκεύεται σε σταθερό σύμπλεγμα φερριτίνης, κυρίως στα ηπατοκύτταρα. Ο σίδηρος που δεν συνδέεται με την τρανσφερρίνη, την αίμη ή τη φερριτίνη (το λεγόμενο NTBI) κυκλοφορεί και είναι τοξικός. Με το σχηματισμό δραστικών ειδών οξυγόνου, αυτός ο σίδηρος που δεν είναι συνδεδεμένος προκαλεί κυτταρική βλάβη (Pinto et al., 2014). Για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα μονοκύτταρα θεωρούνταν ότι συμβάλλουν απευθείας στον κύκλο εργασιών του σιδήρου ως πρόδρομοι των μακροφάγων. Όπως τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς δέσμευσης ερυθροκυττάρων και έτσι είναι ικανά να φαγοκυτταρώσουν τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Πρόσφατα, μια μελέτη σε ανθρώπινα μυελοκύτταρα έδειξε ότι τα ανθρώπινα μονοκύτταρα εκφράζουν πρωτεΐνες χειρισμού σιδήρου, όπως FPN, DMT 1 και TfR1, μπορούν να απορροφήσουν το NTBI και να διατηρήσουν το σίδηρο σε μορφή δεσμευμένη στη φερριτίνη. Επιπλέον, αυτά τα μονοκύτταρα έδειξαν ότι έχουν αποτελεσματική ικανότητα φαγοκυττάρωσης ερυθροκυττάρων. Κατά συνέπεια, τα μονοκύτταρα θα μπορούσαν έχουν αυτόνομο ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου, συμβάλλοντας στην ομοιόσταση και προστατεύοντας τον οργανισμό από συσσωρεύσεις τοξικού σιδήρου (Haschka et al., 2019).

2.2. Στάδια έλλειψης σιδήρου

Η μετάβαση από τα επαρκή και ισορροπημένα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό, μέχρι την έλλειψη και τελικά την εμφάνιση αναιμίας αναπτύσσεται σε τρία αλληλεπικαλυπτόμενα στάδια (Dallman et al., 1986).

Το πρώτο στάδιο της έλλειψης σιδήρου είναι η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου. Για να αντισταθμιστεί η ανεπάρκεια, ο σίδηρος απελευθερώνεται από τις αποθήκες, αρχικά από τη φερριτίνη, η οποία είναι εύκολα διαθέσιμη, και στη συνέχεια από την αιμοσιδηρίνη. Έτσι, η

εντερική απορρόφηση και η σύνθεση τρανσφερρίνης σιδήρου εντείνονται, αλλά από την άλλη πλευρά, ο κορεσμός σιδήρου της τρανσφερρίνης μειώνεται και η συνολική ικανότητα δέσμευσης της τρανσφερρίνης αυξάνεται. Σε αυτό το στάδιο, λόγω της κινητοποίησης του σιδήρου από τις αποθήκες, τα επίπεδα σιδήρου που κυκλοφορούν είναι φυσιολογικά.

Το δεύτερο στάδιο αντιπροσωπεύεται από τη συνολική εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου. Αυτή τη στιγμή ο ορός είναι σε χαμηλά επίπεδα, αλλά η ερυθροποίηση δεν επηρεάζεται.

Το τρίτο και τελευταίο στάδιο αντιπροσωπεύεται από την υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία. Σε αυτό το στάδιο, η ποσότητα του σιδήρου που παρέχεται στους ερυθροβλάστες είναι ανεπαρκής, η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης μειώνεται και εμφανίζεται υποχρωμία. Στη συνέχεια, με την ενίσχυση της μιτωτικής ερυθροβλαστικής δραστηριότητας, εμφανίζεται μικροκυττάρωση. Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώνεται. Λόγω της υποξίας, διεγείρεται η σύνθεση ερυθροποιητίνης, αλλά η ερυθροποίηση δεν μπορεί να αυξηθεί λόγω των χαμηλών ποσοτήτων αιμοσφαιρίνης. Επομένως, ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων θα είναι φυσιολογικός ή μειωμένος. Η έλλειψη σιδήρου οδηγεί στη μείωση και άλλων συστατικών που περιέχουν σίδηρο, όπως η μυοσφαιρίνη, τα κυτοχρώματα και οι καταλάσες.

3. Σιδηροπενική αναιμία

3.1. Σιδηροπενία και σιδηροπενική αναιμία - Ορισμός

Η έλλειψη σιδήρου και η “σιδηροπενική αναιμία (IDA-Iron-Deficiency Anemia)” αποτελούν σοβαρά προβλήματα υγείας παγκοσμίως, αλλά δεν είναι συνώνυμα. Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι μια κατάσταση αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου, ενώ η IDA ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης έχει περιοριστεί από την έλλειψη σιδήρου και το άτομο κατά συνέπεια εμφανίζει ~~εκπίπτει στην~~ αναιμία. Επειδή ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο στα ερυθρά αιμοσφαίρια για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, η ανεπάρκεια σιδήρου εξελίσσεται σε πολλαπλά μη αναιμικά στάδια προτού εμφανιστεί αναιμία. Η IDA μπορεί επομένως να θεωρηθεί ως το τελικό στάδιο της διαδικασίας ανεπάρκειας σιδήρου που προκύπτει ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς πρόσληψης, της αυξημένης απώλειας ή των υπερβολικών απαιτήσεων σιδήρου. Κατά συνέπεια, η ερυθροποίηση είναι ανεπαρκής για να ικανοποιήσει τις φυσιολογικές ανάγκες του σώματος. Η IDA μειώνει την εργασιακή απόδοση περιορίζοντας τους μύες να εξαρτώνται από τον αναερόβιο μεταβολισμό προκειμένου να επιτύχουν μεγαλύτερη μυϊκή

έκταση σε αντίθεση με τα υγιή άτομα. Ως αποτέλεσμα, στους πάσχοντες ασθενείς μειώνεται η ικανότητα εκτέλεσης σωματικής εργασίας. Επιπλέον, στα παιδιά επηρεάζονται τόσο η ανάπτυξη όσο και οι μαθησιακές ικανότητες.

Τα αποθέματα σιδήρου κινητοποιούνται κατά το πρώτο στάδιο της ανεπάρκειας σιδήρου, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις «Κορεσμού της Τρανσφερρίνης» (Transferrin Saturation–TSAT) και φερριτίνης, αντίστοιχα. Αυτή η διαδικασία αντανακλά την προσπάθεια του σώματος να διατηρήσει την παροχή σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στους μη αιμικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Ωστόσο, όταν τίθενται σε άμεσο ανταγωνισμό για σίδηρο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια θα δώσουν προτεραιότητα σε αυτά του εγκεφάλου (Zamora et al., 2016). Τα παιδιά με ανεπάρκεια σιδήρου επιδεικνύουν μη φυσιολογική εγκεφαλική και συμπεριφορική λειτουργία, υποδηλώνοντας την πιθανή επίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου σε επίπεδο εγκεφαλικού ιστού πριν από την εμφάνιση της αναιμίας (Lozoff et al., 2008).

Στην κατηγορία των αιματολογικών διαταραχών η αναιμία κατέχει την πρώτη θέση, με την ανεπάρκεια σιδήρου να είναι η κύρια αιτία παγκοσμίως. Συχνά, η αναιμία είναι το πρωτοεμφανιζόμενο σημείο μιας πιο σοβαρής υποκείμενης πάθησης, η οποία αν αφηθεί χωρίς θεραπεία μπορεί να προκαλέσει επακόλουθη νοσηρότητα. Ομοίως, μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσες συννοσηρότητες όπως η καρδιακή και η πνευμονική νόσος. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει την αναιμία ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης χαμηλότερα από 13 g/dL στους άνδρες και 12 g/dL στις γυναίκες με διακυμάνσεις στην ηλικία και την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, το υψόμετρο και η το κάπνισμα μπορούν να επηρεάσουν την αρχική αιμοσφαιρίνη. Τα “ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC-Red Blood Cells)” είναι υπεύθυνα για τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Επομένως, ελλείψεις στην παραγωγή τους, αυξημένη καταστροφή ή απώλεια μέσω αιμορραγίας είναι οι κύριοι τρεις μηχανισμοί με τους οποίους εμφανίζεται η αναιμία. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, τα όρια της ηλικίας, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αναιμίας όπως πχ. η θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική νόσος, η απλαστική αναιμία, η αιμολυτική αναιμία, η κακοήθης αναιμία και η σιδηροπενική αναιμία.

3.1.1. Φυλετικές και εθνοτικές ανισότητες στην έλλειψη σιδήρου και τη σιδηροπενική αναιμία

Ο επιπολασμός της έλλειψης σιδήρου υπογραμμίζει τις φυλετικές και εθνοτικές διαφορές στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά η υποκείμενη αιτιολογία αυτών των παρατηρήσεων δεν είναι καλά κατανοητή. Μια πρόσφατη μελέτη, αναφέρει ότι μεταξύ των ατόμων με

μεμονωμένη ανεπάρκεια σιδήρου, ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στις Μεξικανο-αμερικανές (20,5%) και στις μη Ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες (19,9%) και χαμηλότερα σε άλλους Ισπανόφωνους (13,5%) και μη Ισπανόφωνους πληθυσμούς γυναικών (7,7%) (Campbell et al., 2021). Ιστορικά, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά όρια για τη διάγνωση της αναιμίας σε μαύρες γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μέχρι πρόσφατα, η πρόταση ήταν να μειωθούν τα όρια της αιμοσφαιρίνης (Hgb) κατά 0,8 g/dl, καθιστώντας ένα όριο Hgb μικρότερο από 10,2 g/dl για τον πληθυσμό των μαύρων γυναικών. Χρησιμοποιώντας αυτά τα όρια, έχει αναφερθεί ότι η επικρατούσα συχνότητα αναιμίας σε έγκυες είναι δύο φορές μεγαλύτερη στο μαύρο πληθυσμό (35,38/1000, RR = 2) από ό,τι στο λευκό πληθυσμό (18,02/1000) στις Ηνωμένες Πολιτείες (Adebisi et al., 2005). Μια πρόσφατη δευτερογενής ανάλυση μιας προοπτικής μελέτης, έδειξε να υπάρχει φυλετική βάση για τους ορισμούς της προγεννητικής αναιμίας και φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες αναιμίας κατά τον τοκετό ιδιαίτερα σε μαύρες γυναίκες (Hamm et al., 2021).

3.2. Ιστορική Αναδρομή της σιδηροπενικής αναιμίας

Η σιδηροπενική αναιμία δεν είχε αναγνωριστεί εξ αρχής ως μια αυτοτελή μορφή ασθένειας (Parathanasiou et al., 2018). Υπολογίζεται ότι περίπου το 1500 π.Χ. έγιναν οι πρώτες αναφορές για τη σιδηροπενική αναιμία και οι περιγραφές ανέφεραν ασθενείς που εμφάνιζαν δύσπνοια και διαφορετική ωχρότητα ή και οίδημα. Κατά τον 16ο και 17ο αιώνα χρησιμοποιήθηκε ο όρος «χλώρωση», με τον οποίο περιέγραφαν συνήθως νεαρές εφήβους που δεν καταλάωναν επαρκή ποσότητα σιδήρου κατά την διατροφή, παρόλο που είχαν αυξημένες ανάγκες σιδήρου λόγω εμμηνόρροιας.

Λόγω έλλειψης επιστημονικών δεδομένων, οι ασθενείς εκείνης της εποχής περιέγραφαν την ασθένεια όπως έχει παρατηρηθεί στα έργα του William Shakespeare ως «πράσινη αρρώστια» (Green sickness), και στο έργο του «Ρωμαίος και Ιουλιέτα» χρησιμοποιεί αυτή την έκφραση για να περιγράψει την ωχρότητα της Ιουλιέτας. Ωστόσο το 1800 μ.Χ., ανέφεραν για πρώτη φορά, πως οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με χλώρωση εμφάνιζαν αναιμία καθώς και ελαττωμένα επίπεδα σιδήρου στο αίμα, ενώ παράλληλα αναφέρθηκε πως η κατάσταση των ατόμων με χλώρωση βελτιωνόταν σημαντικά με τη λήψη δισκίων ανθρακικού καλίου και θειϊκού σιδήρου (Παπαϊωάννου et al., 2013). Το 1966 περίπου ο Angel J. L. εισήγαγε για πρώτη φορά τον όρο “πορωτική υπερόστωση” αναλύοντας ανθρώπινα λείψανα που στο παρελθόν είχαν αναλύσει

οι Cooley & Lee, Hooton, Hrdlička το 1925, το 1930 και το 1914 αντίστοιχα. Κατά τη δεκαετία του 1950 ως βασικότερο αίτιο των βλαβών που προκαλούνται από την σιδηροπενική αναιμία, αναφερόταν η έλλειψη σιδήρου. Παρά την πάροδο του χρόνου η σιδηροπενική αναιμία παραμένει μια ασθένεια που απασχολεί παγκοσμίως και επηρεάζει πάνω από 500.000.000 ανθρώπους λόγω υψηλού επιπολασμού, κάτι που είναι εμφανές από την αρχαιότητα (Parathanasiou et al., 2018).

3.3. Επιδημιολογία της σιδηροπενικής αναιμίας

Η αναιμία είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει πληθυσμούς τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε έρευνα που έγινε από τον ΠΟΥ σχετικά με τον επιπολασμό της αναιμίας για την περίοδο μεταξύ των ετών 1993 και 2005, αυτή φαίνεται να επηρεάζει το 24,8% του πληθυσμού παγκοσμίως, το οποίο αντιστοιχεί περίπου σε ένα στα τέσσερα άτομα. Ο υψηλότερος επιπολασμός αναφέρθηκε σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (47,4%), ενώ ο χαμηλότερος στους άνδρες (12,7%). Αν και ο επιπολασμός σε μη έγκυες γυναίκες παρατηρήθηκε στο 30,2%, αυτές εντούτοις αντιπροσωπεύουν την ομάδα πληθυσμού με τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων που επηρεάζονται (468,4 εκατομμύρια). Τυπικά, η IDA αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ όλων των τύπων αναιμίας, αλλά τα περιστατικά μπορεί να ποικίλλουν μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων και σε διαφορετικές περιοχές ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, οι περιοχές στην Αφρική και τη Νοτιοανατολική Ασία έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης IDA, όπου επηρεάζονται περίπου τα δύο τρίτα από τα παιδιά προσχολικής ηλικίας και οι μισές γυναίκες. Ο επιπολασμός σε έγκυες και μη έγκυες γυναίκες είναι παρόμοιος στην Ευρώπη και την Αμερική, ενώ ο επιπολασμός της αναιμίας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι διαφορετικός σε αυτές τις δύο περιοχές σύμφωνα με τον ΠΟΥ.

Οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου είναι κοινές παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο. Η έλλειψη σιδήρου, που ορίζεται ως ο χαμηλός σίδηρος στον οργανισμό με ή χωρίς αναιμία, υπολογίζεται ότι επηρεάζει 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους. Η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου, οι δίαιτες που περιέχουν ελάχιστα βιοδιαθέσιμες πηγές σιδήρου και οι παρασιτικές λοιμώξεις, ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις στις χώρες χαμηλού εισοδήματος (Kassebaum et al., 2014). Σε χώρες υψηλού εισοδήματος η IDA, συνήθως με

εξαίρεση τις ομάδες με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο, μπορεί να υποδηλώνει παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με κακή απορρόφηση σιδήρου και/ή χρόνια απώλεια αίματος.

Η αναιμία είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που επηρεάζει περίπου το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή περίπου 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους (Lopez et al., 2016). Κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος (1990–2010), το ποσοστό επικράτησης της αναιμίας μειώθηκε από 40,2% σε 32,9%, αλλά περισσότερο για τους άνδρες. Αν και τα αίτια αυτής της διαταραχής είναι διαφορετικά, συμπεριλαμβανομένων των αιμοσφαιρινοπαθειών, των ελλείψεων σε μικροθρεπτικά συστατικά (όπως φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12 και ριβοφλαβίνη), τη σχιστοσωμίαση, διάφορα παράσιτα, οξείες και χρόνιες λοιμώξεις και τη χρόνια νεφρική νόσο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization - WHO) εκτιμά ότι η έλλειψη σιδήρου ευθύνεται για το 50% των περιπτώσεων (Lopez et al., 2016).

Η IDA είναι η πιο διαδεδομένη αναιμία παγκοσμίως και επηρεάζει περίπου 1 στα 8 άτομα, με τον υψηλότερο επιπολασμό στις αναπτυσσόμενες χώρες (Kassebaum et al., 2014) και εξακολουθεί να παραμένει συχνά αδιάγνωστη και χωρίς θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η IDA εμφανίζεται σε περιοχές με χρόνια υποσιτισμό (50-80%). Ωστόσο, οι συνθήκες έλλειψης σιδήρου χωρίς αναιμία είναι επίσης ένα κοινό πρόβλημα υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες (έως 20%) (Milman, 2011). Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας σιδήρου μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τις διάφορες συνθήκες, όπως συμβαίνει με άλλες διατροφικές ελλείψεις. Οι γυναίκες και τα μικρά παιδιά κινδυνεύουν περισσότερο από IDA, ενώ αυτή η διαταραχή επικρατεί στη βρεφική ηλικία (47%), στις εγκύους (42%) και στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (30%) (McLean et al., 2009).

Η ταυτόχρονη εμφάνιση πολλαπλών αιτιών ανεπάρκειας σιδήρου είναι συχνή. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η χαμηλή πρόσληψη σιδήρου σε συνδυασμό με εντερικές λοιμώξεις από νηματοσκώληκες, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναιμία, ειδικά σε μικρά παιδιά. Η σοβαρότητα της ανεπάρκειας σιδήρου σχετίζεται επίσης με το φορτίο του *Ancylostoma duodenale* (αγκυλόστομα), σύμφωνα με τα αποτελέσματα των αναλύσεων αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο σε δείγματα κοπράνων (Jonker et al., 2012). Στη χρόνια σχιστοσωμίαση, οι απώλειες αίματος συνδυάζονται με την αναιμία της φλεγμονής (Friedman et al., 2005). Οι ασθενείς με υπερμηνόρροια μπορεί επίσης να έχουν συνοδό δυσαπορρόφηση σιδήρου (Hershko & Camaschella, 2014). Στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η IDA προκύπτει από απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μειωμένη κάθαρση επιδίνης, φλεγμονή, καθώς και από τη χρήση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. αναστολείς αντλίας πρωτονίων και αντιπηκτικά). Η αναιμία είναι

συχνότερη στα ηλικιωμένα άτομα λόγω της προχωρημένης ηλικίας και των πολλαπλών σχετικών παθήσεων που μπορεί να αντιμετωπίζουν, όπως η έλλειψη σιδήρου, φλεγμονώδεις διαταραχές, η χαμηλή ερυθροποιητίνη και ο καρκίνος (Bach et al., 2014). Η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζεται με ήπια ανεπάρκεια σιδήρου λόγω υποκλινικής φλεγμονής, αυξημένων επιπέδων εψιδίνης και μειωμένης απορρόφησης σιδήρου (Aigner et al., 2014). Ορισμένες μελέτες αναφέρουν υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας σιδήρου (30 έως 50%) σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανώς λόγω της μειωμένης απορρόφησης σιδήρου και της συνοδού φλεγμονής: αυξημένα επίπεδα εψιδίνης στον ορό έχουν αναφερθεί στα αρχικά στάδια της νόσου, αλλά όχι κατά την εξέλιξη της νόσου (Jankowska et al., 2013).

Η φτώχεια και ο υποσιτισμός είναι κύριες αιτίες αναιμίας στους ανθρώπους που ζουν με ανεπάρκεια σιδήρου στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα στα παιδιά και στις εγκύους. Επιπλέον, μια δίαιτα με βάση τα δημητριακά μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου, επειδή τα φυτικά στα δημητριακά δεσμεύουν τον σίδηρο σε ένα ελάχιστα απορροφήσιμο σύμπλεγμα. Άλλες κοινές αιτίες στις αναπτυσσόμενες χώρες περιλαμβάνουν λοιμώξεις από αγκυλόστομα και σχιστοσωμίαση, που προκαλούν χρόνια απώλεια αίματος (Kassebaum et al., 2014). Οι αυστηρές vegan και χορτοφαγικές δίαιτες, η δυσαπορρόφηση και η χρόνια απώλεια αίματος που προκύπτει από μεγάλες απώλειες εμμήνου ρύσεως είναι γνωστές αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας στις ανεπτυγμένες χώρες. Η χρόνια απώλεια αίματος από τη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένης της λανθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά σε άνδρες ασθενείς και ηλικιωμένους ασθενείς, μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία καλοήθων βλαβών, αγγειοδυσπλασίας ή καρκίνου. Η προέλευση της ασαφούς γαστρεντερικής απώλειας αίματος, ειδικά από το λεπτό έντερο, μπορεί να αποσαφηνιστεί μέσω της ενδοσκόπησης με βιντεοκάψουλα, η οποία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο όταν οι συμβατικές εξετάσεις για την αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου παρέχουν αρνητικά αποτελέσματα (Mustafa et al., 2013). Τα άτομα που αιμοδοτούν τακτικά διατρέχουν επίσης κίνδυνο έλλειψης σιδήρου και τα επίπεδα σιδήρου τους θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Η μειωμένη απορρόφηση σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε χειρουργικές και ιατρικές καταστάσεις. Η βαριατρική χειρουργική, που γίνεται όλο και περισσότερο για τον έλεγχο της θερμιδικής πρόσληψης ή του διαβήτη, αναδεικνύεται ως πιθανή αιτία ανεπάρκειας σιδήρου (Khanbhai et al., 2015). Η μετεγχειρητική ανεπάρκεια σιδήρου επηρεάζεται από την προεγχειρητική κατάσταση σιδήρου, η οποία είναι συχνά χαμηλή σε παχύσαρκους ασθενείς και εντοπίζεται συχνότερα στις γυναίκες. Νοσήματα που επηρεάζουν τη γαστρεντερική οδό (π.χ. σπάνια αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, συχνότερα γαστρίτιδα από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και κοιλιοκάκη) επηρεάζουν την απορρόφηση του

σιδήρου και οδηγούν σε αντίσταση στη θεραπεία σιδήρου από το στόμα (Hershko & Camaschella, 2014). Σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να οφείλεται τόσο σε μειωμένη απορρόφηση, όσο και σε απώλεια αίματος. Επιπλέον, σε σπάνιες μορφές ενδοαγγειακής αιμόλυσης, ο σίδηρος αποβάλλεται στα ούρα και η έλλειψη σιδήρου στη συνέχεια επιδεινώνει την αναιμία (π.χ. στην παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία). Η αναιμία σε αθλητές αντοχής μπορεί να οφείλεται σε αιμόλυση, απώλεια αίματος και συχνά ήπια φλεγμονή. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα αντιπηκτικά μπορεί να συμβάλλουν στην απώλεια αίματος και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αποτελούν αιτία μειωμένης απορρόφησης σιδήρου που συχνά παραβλέπεται (Heidelbaugh, 2013).

Η ανεπάρκεια σιδήρου αναφέρεται όλο και περισσότερο σε συνθήκες φλεγμονής, ένας συνδυασμός που είναι δύσκολος για τη διάγνωση και σημαντικός για τη θεραπεία. Αυτό το πρόβλημα χαρακτηρίζει την αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου, η οποία οφείλεται σε απώλεια αίματος, ιδιαίτερα κατά την αιμοκάθαρση, σε αυξημένα επίπεδα εψιδίνης (λόγω της αυξημένης παραγωγής και μειωμένης απέκκρισης) και στη θεραπεία με 'Παράγοντες Διέγερσης Ερυθροποίησης (Erythropoiesis Stimulating Agents - ESAs)'. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν ανισορροπία μεταξύ της αυξημένης απαίτησης σιδήρου και της ανεπαρκούς κινητοποίησης σιδήρου από τις αποθήκες, ειδικά όταν τα επίπεδα της εψιδίνης είναι αυξημένα, οδηγώντας σε λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου. Η έλλειψη σιδήρου αναφέρεται ολοένα και περισσότερο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Van Veldhuisen et al., 2011) και μπορεί να αποτελεί αίτιο της αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο, σε ηλικιωμένους, όταν σχετίζεται με φλεγμονή, χαμηλή ερυθροποιητίνη ή την πολυφαρμακία. Η ήπια σιδηροπενική αναιμία είναι παρούσα σε υπέρβαρα άτομα, λόγω υποκείμενης φλεγμονής χαμηλού βαθμού, αυξημένων επιπέδων εψιδίνης και μειωμένης απορρόφησης σιδήρου (Camaschella, 2015).

Η IDA είναι χρόνια και συχνά ασυμπτωματική και ως εκ τούτου μπορεί συχνά να παραμείνει αδιάγνωστη. Η αδυναμία, η κόπωση, η δυσκολία συγκέντρωσης και η κακή παραγωγικότητα στην εργασία, είναι μη ειδικά συμπτώματα που αποδίδονται στη χαμηλή παροχή οξυγόνου στους ιστούς του σώματος και στη μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που περιέχουν σίδηρο. Ο βαθμός στον οποίο αυτές οι μη αιματολογικές επιδράσεις της ανεπάρκειας σιδήρου εκδηλώνονται πριν την ανάπτυξη της αναιμίας δεν είναι ξεκάθαρος. Τα σημεία ιστικής έλλειψης σιδήρου δεν είναι εμφανή και μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη θεραπεία με σίδηρο. Η έλλειψη σιδήρου έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη γνωστική απόδοση και καθυστερεί τη νοητική και κινητική ανάπτυξη στα παιδιά.

Οι ασθενείς με IDA θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε περιοχές στις οποίες η ελονοσία είναι ενδημική, επειδή η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να αναστρέψει τις δυνητικά προστατευτικές επιδράσεις της ανεπάρκειας σιδήρου ή να αυξήσει την ευαισθησία σε συν-λοιμώξεις (Drakesmith & Prentice, 2012). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το παράσιτο της ελονοσίας *Plasmodium falciparum* είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μόλυνση ερυθροκυττάρων με έλλειψη σιδήρου από ότι στη μόλυνση ερυθροκυττάρων που είναι πλήρη σε σίδηρο, μια προστασία που αντιστρέφεται με τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (Clark et al., 2014). Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η μέτρηση των επιπέδων της εψιδίνης θα μπορούσε να βοηθήσει στον προσδιορισμό της καλύτερης περιόδου (π.χ. το τέλος της περιόδου ελονοσίας) για την παροχή συμπληρωμάτων σιδήρου στα παιδιά σε αυτές τις περιοχές (Atkinson et al., 2014). Νέα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο μη απορροφήσιμος σίδηρος θα μπορούσε να είναι επιβλαβής για τους ασθενείς, επειδή μπορεί να τροποποιήσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, αυξάνοντας τη συγκέντρωση των εντερικών παθογόνων (Kortman et al., 2014).

Η IDA συνήθως αναπτύσσεται αργά. Καθώς τα επίπεδα σιδήρου μειώνονται στις αποθήκες (ανεπάρκεια σιδήρου) και στην κυκλοφορία (ερυθροποίηση περιορισμένη σε σίδηρο), η αιμοσφαιρίνη των ώριμων ερυθροβλαστών καθίσταται ανεπαρκής (σιδηροπενική αναιμία) και η ηπατική πεπτιδική ορμόνη εψιδίνη καταστέλλεται μεταγραφικά (Camaschella et al., 2016). Πράγματι, τα επίπεδα εψιδίνης στον ορό είναι σημαντικά χαμηλότερα σε νεαρές γυναίκες με αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου σε σύγκριση με τους άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και είναι ακόμη και μη ανιχνεύσιμα στον ορό ατόμων με IDA (Traglia et al., 2011). Η μείωση της εψιδίνης ενισχύει την απελευθέρωση σιδήρου στο πλάσμα μέσω της φερροπορτίνης, τόσο από τα εντεροκύτταρα όσο και από τα μακροφάγα στην προσπάθεια διατήρησης της φυσιολογικής τρανσφερρίνης.

Οι γενετικές μορφές σιδηροπενικής αναιμίας είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η 'σιδηροπενική αναιμία από έλλειψη σιδήρου (Iron-Refractory-Iron-Deficiency Anemia - IRIDA)' είναι μια υπολειπόμενη αναιμία που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο μέλος 6 της διαμεμβρανικής πρωτεάσης σερίνης (TMPRSS6), το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεάση του ήπατος που αναστέλλει τη μεταγραφή της εψιδίνης διασπώντας τον υποδοχέα της οδού BMP-SMAD (Silvestri et al., 2008). Τα υψηλά επίπεδα εψιδίνης σε ασθενείς με IRIDA περιορίζουν την απελευθέρωση σιδήρου στο πλάσμα από τις θέσεις και τις αποθήκες απορρόφησης, οδηγώντας σε μικροκυτταρική υπόχρωμη αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στον από του στόματος χορήγηση σιδήρου (Finberg et al., 2008).

3.4. Αιτιολογία εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας

Η διάγνωση της IDA δεν είναι επαρκής αν δεν εντοπιστούν τα αίτια εμφάνισής της, τα οποία σχετίζονται είτε με φυσιολογικές, είτε με παθολογικές καταστάσεις. Τα φυσιολογικά αίτια σχετίζονται με την αυξημένη ανάγκη του οργανισμού για σίδηρο σε περιόδους ανάπτυξης, ενώ τα παθολογικά αίτια σχετίζονται με την απώλεια σιδήρου η οποία προκαλείται λόγω κάποιας χρόνιας πάθησης (Rockey et al., 1993). Η αιτιολογία εμφάνισης της IDA είναι σίγουρα πολύπλευρη και εξαρτάται από την ιατρική κατάσταση του ασθενούς, την ηλικία του, τη συναισθηματική του κατάσταση καθώς και τυχόν παράλληλες θεραπείες. Γενικά, η έλλειψη σιδήρου προκαλείται όταν οι απαιτήσεις του σιδήρου από τον οργανισμό δεν ικανοποιούνται. Έτσι, οι κύριες αιτίες που ευθύνονται για τη μειωμένη πρόσληψη σιδήρου, άμεσα ή έμμεσα, είναι η ανεπαρκής πρόσληψη μέσω της τροφής, η μειωμένη απορρόφηση, οι αυξημένες απαιτήσεις του οργανισμού, ή η απώλεια αίματος.

Όσον αφορά στην ανεπαρκή πρόσληψη τροφής, αποτελεί μία σπάνια κατάσταση (στις ανεπτυγμένες χώρες), καθώς οι απαιτήσεις του οργανισμού για σίδηρο είναι σχετικά χαμηλές. Συνήθως, αυτό παρατηρείται σε άτομα που ακολουθούν αυστηρές δίαιτες ή είναι χορτοφάγοι, καθώς ο αιμικός σίδηρος που περιέχεται στο κόκκινο κρέας έχει διπλάσια βιοδιαθεσιμότητα από τον μη αιμικό σίδηρο που βρίσκεται στα αυγά και τα λαχανικά. Αρκετές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση του σιδήρου. Σύμφωνα με τον Rodrigo στο «*Iron Deficiency Anemia*» (Rodrigo et al., 2019), οι πιο συχνές είναι:

- Αχλωρυδρία: εμποδίζει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου.
- Γαστρεκτομή: απουσία γαστρικής οξύτητας και μείωση του χρόνου επαφής των τροφίμων με την επιφάνεια πέψης.
- Μακροχρόνιες θεραπείες με αντιόξινα.
- Διατροφικές συνήθειες: υπερβολική κατανάλωση τσαγιού και καφέ.
- Γαστρίτιδα με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.
- Φλεγμονώδεις παθήσεις του λεπτού εντέρου: νόσος του Crohn, νόσος του Whipple και κοιλιοκάκη.

Ορισμένες φυσιολογικές καταστάσεις απαιτούν αυξημένη πρόσληψη σιδήρου και μπορεί να οδηγήσουν σε δευτερογενή αναιμία έλλειψης σιδήρου, όπως η εγκυμοσύνη, η πρόωρη γέννα, η δίδυμη εγκυμοσύνη και η γρήγορη ανάπτυξη κατά την εφηβεία. Η πιο κοινή αιτία ανεπάρκειας σιδήρου παραμένει η απώλεια αίματος, ειδικά μέσω του πεπτικού συστήματος στους άνδρες και μέσω της εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες. Μια μέσου βάρους γυναίκα, 60

κιλών, μπορεί να χάσει 10 mg σιδήρου την ημέρα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, ενώ έχει αναφερθεί απώλεια σιδήρου ακόμα και 42 mg ανά εμμηνορροϊκό κύκλο σε γυναίκες που εμφανίζουν πολύ μεγάλη απώλεια αίματος (ME et al., 2006). Άλλες καταστάσεις που συμβάλλουν στην απώλεια σιδήρου, είναι η αιμοδοσία και ιδίως οι συχνές σε περιοδικότητα αιμοδοτήσεις, η χρόνια νεφρική νόσος και η αιμοκάθαρση. Αναφέρεται ότι η απώλεια μίας μονάδας αίματος (περίπου 500 ml) κατά την αιμοδοσία συμβάλλει στην απώλεια 250 mg σιδήρου (Joosten et al., 1992)

3.5. Φυσιοπαθολογία της σιδηροπενικής αναιμίας

Η IDA εμφανίζεται μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού του σιδήρου (Turner et al., 2022). Για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους μπορεί να αλλάξει η ισορροπία του σιδήρου, πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένα σημαντικά στοιχεία του μεταβολισμού του σιδήρου:

1. Η πρόσληψη σιδήρου αντισταθμίζει μόνο τις φυσιολογικές απώλειες που συμβαίνουν μέσω της απόπτωσης του γαστρεντερικού επιθηλίου και της απέκκρισης στα ούρα.
2. Σε περίπτωση υψηλής ζήτησης ή υπερφόρτωσης σιδήρου, ο μόνος μηχανισμός ρύθμισης αντιπροσωπεύεται από την πεπτική απορρόφηση που μπορεί να ενταθεί ή να μειωθεί. Ο μηχανισμός ρύθμισης δεν ενεργοποιείται με την αύξηση των φυσιολογικών απωλειών.
3. Ο συνολικός σίδηρος του σώματος αντιστοιχεί σε 3–4 g στους ενήλικες και κατανέμεται σε τρία διαμερίσματα:
 - i. Το λειτουργικό διαμέρισμα από το οποίο το 70% του συνολικού σιδήρου (2,8 g) αποτελείται από αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη και < 1% από κυτταρικά ένζυμα που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό: καταλάσες, κυτοχρώματα και μυελοϋπεροξειδάσες
 - ii. Το διαμέρισμα μεταφοράς που αντιπροσωπεύει το 0,1% του συνολικού σιδήρου, 4 mg, αποτελείται από τρανσφερρίνη ή σιδηροφυλλίνη. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει το ρόλο της μεταφοράς των κυττάρων σιδήρου. Κάθε μόριο φέρει ένα ή δύο άτομα τρισθενούς σιδήρου. Η αξιολόγηση αυτού του διαμερίσματος γίνεται με:
 - Μέτρηση του ορού της τρανσφερρίνης με τη χρήση ανοσολογικής μεθόδου.

- Μέτρηση της συνολικής ικανότητας δέσμησης σιδήρου.
 - Μέτρηση κορεσμού τρανσφερρίνης
- iii. Το διαμέρισμα αποθήκευσης αντιπροσωπεύει το 29% του συνολικού σιδήρου (1 g) και περιέχεται σε μακροφάγα και ηπατοκύτταρα με τη μορφή:
- Φερριτίνης, μιας υδατοδιαλυτής πρωτεΐνης που σχηματίζεται από αποφερριτίνη και σίδηρο και βρίσκεται στο ενδοκυτταρικό διαμέρισμα, ιδιαίτερα στα μακροφάγα. Καθώς αυξάνεται ο σίδηρος που κυκλοφορεί, αυξάνονται και τα επίπεδα φερριτίνης. Μια μικρή ποσότητα που βρίσκεται στο αίμα, μπορεί να δοσομετρηθεί και συσχετίζεται με εναποθέσεις σιδήρου στον οργανισμό.
 - Αιμοσιδηρίνης, που αντιπροσωπεύει μια μερικώς μετουσιωμένη μορφή φερριτίνης. Η αιμοσιδηρίνη που βρέθηκε σε μακροφάγα (τα περισσότερα από αυτά είναι διαθέσιμα με αναρρόφηση μυελού των οστών μπορεί να εντοπιστεί μετά από χρώση με σιδηροκυανιούχο κάλιο (χρώση Perls).

3.6. Διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας

Βασικά κριτήρια για τη διάγνωση της IDA αποτελούν τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (hemoglobin, Hb) ή αιματοκρίτη (hematocrit, HCT) και η μέτρηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cell, RBC). Η αρχική αξιολόγηση για τη διάγνωση της IDA περιλαμβάνει την “πλήρη αιματολογική εξέταση (CBC-Complete Blood Count)”, τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων, το επίχρισμα αίματος και διάφορες παραμέτρους σχετικές με τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό του αίματος. Το CBC είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, του μέσου όγκου και του μέσου μεγέθους των RBC (Koury et al., 2012).

Πίνακας 1. Παράμετροι και φυσιολογικές τιμές προκύπτουσες από την εξέταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον αυτόματο αναλυτή σε ενήλικα άτομα (Πάγκαλης Γ. 2008).

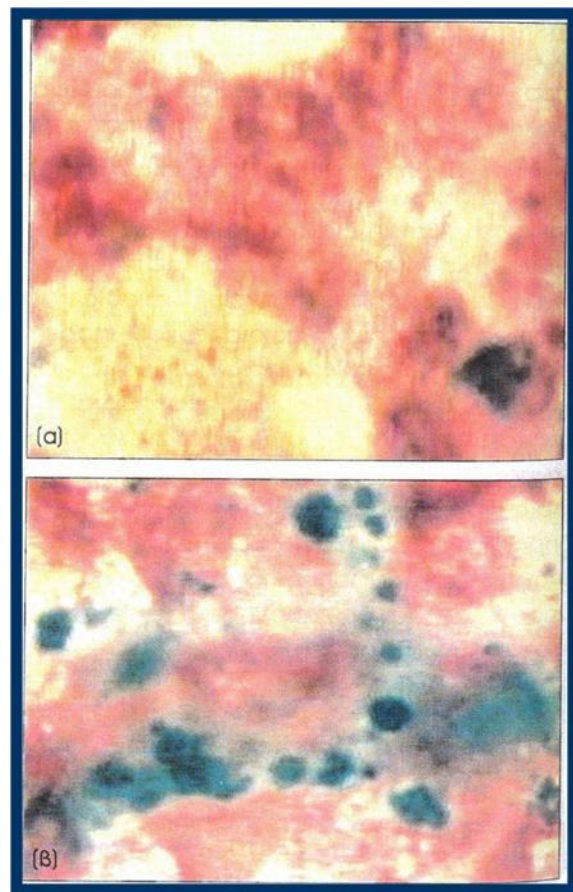
Παράμετρος	Φυσιολογικές τιμές	
	Άνδρες	Γυναίκες
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων ($\times 10^{12}/l$)	4,5-5,9	3,8-5,2
Ποσόν αιμοσφαιρίνης (gr/dl)	13,5-17,5	12,0-6,0
Αιματοκρίτης (%)	41-53	36-46
Μέσος όγκος ερυθρών MCV (fl)	80-100	
Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης MCH (pg)	26-34	
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο MCHC (g/dl)	31-37	
Εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων RDW (%)	11,5-14,0	
Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων [$(\times \% \times 10^9/l)$]	0,5-2,5(18- 158)	

Η μέτρηση CBC αναφέρεται σε:

- Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.
- Ο αριθμός των RBC μειώνεται αργότερα, αλλά αναλογικά λιγότερο από τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.
- Ο “μέσος όγκος ερυθρών (MCV-Mean Corpuscular Volume)” είναι <80 fl και HEM <27 pg.%. Έτσι, η αναιμία είναι υπόχρωμη μικροκυτταρική λόγω της μειωμένης τιμής αιμοσφαιρίνης.
- Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι φυσιολογικός ή ελαφρώς αυξημένος.

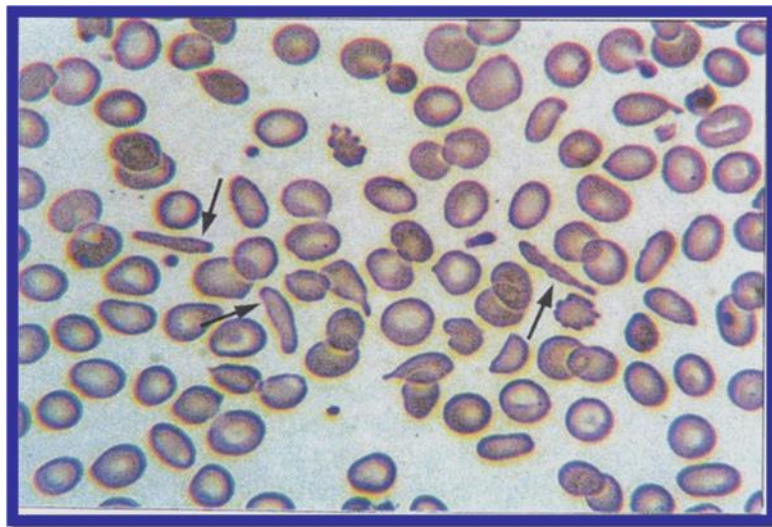
Οι διαστάσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μεταβλητές, άνισες σε μέγεθος και γενικά μικρότερες. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως ανισοκυττάρωση. Αυτό αντανακλά έναν “αυξημένο δείκτη εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW- Red Blood Cell Distribution Width)”. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η μορφολογία τους είναι φυσιολογική, ενώ συχνά παρατηρείται μέτρια αντιδραστική θρομβοκυττάρωση, η οποία όμως υποχωρεί μετά τη διόρθωση της έλλειψης σιδήρου.

Μετά τη διάγνωση της αναιμίας, θα πρέπει να προχωρήσει κανείς στη διερεύνηση του μεταβολισμού του σιδήρου. Η αξιολόγηση της φερριτίνης ορού είναι η πιο συχνή διαγνωστική εξέταση (Guyatt et al., 1992), αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι σε άτομα με φλεγμονώδεις νόσους και σε ηλικιωμένα άτομα τα επίπεδά της είναι αυξημένα. Για τη διάγνωση της IDA, ορισμένες παράμετροι όπως η τρανσφερρίνη, “ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερρίνης (sTfR -soluble transferrin receptor)”, η σχέση διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερρίνης/φερριτίνης είναι επίσης χρήσιμη (Braga et al., 2014). Η ακρίβεια ορισμένων από αυτούς τους δείκτες είναι περιορισμένη και επηρεάζεται από πολλές άλλες καταστάσεις, ιδιαίτερα από τα επίπεδα φερριτίνης του ορού. Μια πιο ευαίσθητη παράμετρος για τη διάγνωση IDA είναι ο διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης (sTfR) που παραμένει ανεπηρέαστος από φλεγμονώδεις καταστάσεις και αποτελεί έμμεσο μέτρο της ερυθροποίησης.



Εικόνα 8. α) Χρώση σιδήρου μυελού των οστών σε ασθενή με σιδηροπενική αναιμία, όπου αναδεικνύεται παντελής έλλειψη σιδήρου. (β) Χρώση σιδήρου σε επίχρισμα μυελού των οστών φυσιολογικού ατόμου όπου καταδεικνύεται θετικότητα (γαλαζοπράσινη) στη χρώση με Prussian blue (Πάγκαλης Γ. 2008)

Συνήθως, στην κλινική πράξη, η διάγνωση της IDA περιλαμβάνει χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, χαμηλό κορεσμό τρανσφερρίνης (<15%), χαμηλά επίπεδα φερριτίνης ορού (<30 ug/dl) και υψηλή ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (>13,1 $\mu\text{mol/l}$) (Elsayed et al., 2016). Μια άλλη μέθοδος εκτίμησης των αποθεμάτων σιδήρου συνίσταται στην εκτίμηση των σιδηροβλαστών μέσω μυελικού επιχρίσματος (κυτταρολογία μυελού των οστών) και χρώσης Perls. Η IDA χαρακτηρίζεται από την απουσία αιμοσιδηρίνης (αποθέματα σιδήρου), την έλλειψη σιδήρου στους ερυθροβλάστες και την απουσία σιδηροκυττάρων. Συνήθως, η εξέταση αυτή δεν απαιτείται.



Εικόνα 9. Επίχρισμα αίματος με σιδηροπενική αναιμία. Παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά ερυθροκύτταρα ‘δίκην γραφίδος’ (βέλη) (pencil cells), καθώς και υποχρωμία, μικροκυττάρωση και ανισοκυττάρωση. Χρώση Mg-G x 400 (Πάγκαλης 2008)

Τέλος, μετά τη διάγνωση της IDA, θα πρέπει να διερευνώνται τα αίτια που οδήγησαν στην έλλειψη σιδήρου, καθώς η πιο κοινή αιτία στους άνδρες είναι οι απώλειες από το πεπτικό σύστημα και στις γυναίκες οι απώλειες από το γεννητικό σύστημα. Αυτές οι έρευνες θα πρέπει να περιλαμβάνουν γυναικολογική εξέταση και διερεύνηση του πεπτικού συστήματος: γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση και άλλες εξετάσεις, σύμφωνα με συγκεκριμένα στοιχεία που προσδιορίζονται στο ιατρικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι παρά τη βελτίωση που έχει επιτευχθεί στη διάγνωση της IDA, περίπου στο 29% έως 47% των ασθενών με IDA αδυνατεί να δοθεί σαφής και οριστική αιτιολογία (Rockey et al., 1993).

3.7. Πρόγνωση και εξέλιξη της σιδηροπενικής αναιμίας

Η πρόγνωση των ασθενών με IDA εξαρτάται κυρίως από την υποκείμενη πάθηση που προκάλεσε την ανεπάρκεια σιδήρου και από την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών. Η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση για τους περισσότερους ασθενείς είναι εξαιρετική. Ωστόσο, εάν η υποκείμενη αιτία δεν διορθωθεί, η πρόγνωση είναι κακή. Η χρόνια ανεπάρκεια σιδήρου είναι μια σοβαρή παθολογική κατάσταση καθώς μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο εξαιτίας υποκείμενων προβλημάτων/διαταραχών στους πνεύμονες ή στην καρδιά (Warner et al., 2017).

Η αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία με σίδηρο μπορεί να συμβεί σε κάποιες περιπτώσεις, με τις πιο συχνές να σχετίζονται με:

- Μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς και περιόδους διακοπής της θεραπείας.
- Παθολογικές καταστάσεις που ευθύνονται σε δυσαπορρόφηση των από του στόματος συμπληρωμάτων σιδήρου.
- Υπερβολική αιμορραγία, όπου τα από του στόματος σκευάσματα δεν μπορούν να αντισταθμίσουν την μεγάλη απώλεια αίματος.
- Ύπαρξη περισσότερων τύπων αναιμίας.
- Συνύπαρξη κάποιας φλεγμονώδους νόσου που αναστέλλει τη ρύθμιση των φυσιολογικών επιπέδων του σιδήρου.

Αρκετές φορές, 1-2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με σίδηρο, παρατηρείται ερυθροποιητική δραστηριότητα και αυξημένα επίπεδα των δικτυοερυθροκυττάρων, ακολουθούμενα από αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Αυτή η αύξηση (η λεγόμενη δικτυοερυθροκυτταρική κρίση) δεν είναι τόσο έντονη όσο στη θεραπεία της αναιμίας με βιταμίνη B₁₂ ή στη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας με φυλλικό οξύ (Barcellini et al., 2015). Λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας, σε περίπου 1-2 μήνες, παρατηρείται σημαντική βελτίωση της αναιμίας, αλλά για την πλήρη αναπλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου, η σιδηροθεραπεία είναι απαραίτητο να συνεχιστεί για περίπου 4-6 μήνες.

3.8. Αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας

Η θεραπευτική προσέγγιση της ID/IDA ποικίλλει ευρέως και συχνά δεν είναι η βέλτιστη, καθώς για παράδειγμα, πολλές φορές οι παιδίατροι χορηγούν ανεπαρκείς ημερήσιες δόσεις σιδήρου ή ακατάλληλα σκευάσματα σιδήρου σε παιδιά. Γενικά, οι αρχές της αντιμετώπισης της ID/IDA βασίζονται σε ορισμένους ακρογωνιαίους λίθους: επιβεβαίωση της διάγνωσης,

αναγνώριση και όποτε είναι δυνατόν, διαχείριση της υποκείμενης αιτίας(ων), παροχή κατάλληλης θεραπείας με σίδηρο, είτε από του στόματος είτε παρεντερικά, και τέλος επιβεβαίωση της επιτυχίας της θεραπείας (διόρθωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και τελικά αναπλήρωση της αποθήκευσης σιδήρου του σώματος). Εάν η πρόσληψη μέσω διατροφής είναι ανεπαρκής, το πρώτο βήμα είναι η διόρθωση της διατροφικής πρόσληψης σιδήρου. Σε περιπτώσεις ID ή IDA με καλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι επαρκής για την αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου. Συνήθως, συστήνεται συνδυασμός κατάλληλων διατροφικών συνηθειών παράλληλα με την κατάλληλη από του στόματος θεραπεία.

Το όφελος για θεραπεία της έλλειψης σιδήρου πριν από την ανάπτυξη αναιμίας παραμένει αβέβαιο. Μερικές μικρές μελέτες δείχνουν, ότι η χορήγηση ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου, βελτιώνει την κόπωση σε γυναίκες χωρίς αναιμία των οποίων τα επίπεδα φερριτίνης είναι εντός του εύρους έλλειψης σιδήρου (Krayenbuehl et al., 2011). Μερικές μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου από το στόμα ωφελεί τη σωματική απόδοση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά τέτοιες μελέτες έχουν συμπεριλάβει περιορισμένο αριθμό συμμετεχουσών και είναι αρκετά ετερογενείς (Pasricha et al., 2014).

Τα σκευάσματα που περιέχουν σίδηρο και διατίθενται, επί του παρόντος, στην αγορά είναι σε μεγάλο αριθμό, σε μια ποικιλία φαρμακευτικών μορφών, συμπεριλαμβανομένων υγρών παρασκευασμάτων όπως σιρόπια, χάπια και αναβράζοντα δισκία και υπόθετα. Επίσης, τα σκευάσματα αυτά ποικίλλουν ευρέως ως προς τη δοσολογία, το άλας και τη χημική κατάσταση του σιδήρου (δισθενής ή τρισθενής μορφή) που περιέχεται στο σκεύασμα, καθώς και τη μορφή (ταχείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης). Ωστόσο, στην κλινική πράξη τα δισθενή άλατα σιδήρου όπως ο ‘Θειικός Σίδηρος (Ferrous Sulphate – FS)’, ο γλυκονικός σίδηρος και ο φουμαρικός σίδηρος χρησιμοποιούνται ευρύτερα και προτιμώνται έναντι των παρασκευασμάτων σιδήρου, όπως συνιστάται από τον ΠΟΥ (DeMaeyer et al. 1989). Ο θειικός σίδηρος εισήχθη για πρώτη φορά από τον Γάλλο ιατρό Pierre Blaud (Blaud et al., 1832) και εξακολουθεί να παραμένει ο βασικός άξονας της θεραπείας για τους ενήλικες. Τα σκευάσματα FS συνήθως παρουσιάζουν καλή βιοδιαθεσιμότητα (μεταξύ 10 και 15%), ενώ η βιοδιαθεσιμότητα των σκευασμάτων τρισθενούς σιδήρου είναι 3 έως 4 φορές μικρότερη από αυτή των συμβατικών FS (Nagpal & Choudhury, 2004). Αυτό οφείλεται στην εξαιρετικά κακή διαλυτότητα του τρισθενούς σιδήρου σε αλκαλικά μέσα και στο γεγονός ότι ο τρισθενής σίδηρος πρέπει να μετατραπεί σε δισθενή σίδηρο πριν απορροφηθεί. Μεταξύ των σιδηρούχων σκευασμάτων, ο FS

παραμένει η καθιερωμένη και η τυπική θεραπεία της έλλειψης σιδήρου δεδομένης της αποδεκτής ανεκτικότητας, της υψηλής αποτελεσματικότητας και του χαμηλού κόστους. Ωστόσο, δυστυχώς, η ανεκτικότητα αυτού του άλατος είναι κακή, καθιστώντας το μη αποδεκτό από πολλούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, πολλά άλλα αποτελεσματικά άλατα σιδήρου έχουν παρασκευαστεί, όπως ο γλυκονικός σίδηρος, ο ασκορβικός, ο γαλακτικός, ο ηλεκτρικός, ο φουμαρικός και ο θειικός σίδηρος γλυκίνης.

Τα πιο πρόσφατα προϊόντα του σιδήρου ενδοφλεβίως IV επιτρέπουν τη χρήση υψηλών δόσεων σε μία μόνο χορήγηση (Auerbach & Deloughery, 2016). Συνήθως συνιστώνται διαφορετικά σκευάσματα σιδήρου IV για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας όπως είναι ο ‘Καρβοξυμαλτοζικός Σίδηρος (Ferric Carboxymaltose - FCM)’, η ‘Σακχαρόζη Σιδήρου (Iron Sucrose - IS)’ και η ‘Πολυμαλτόζη Σιδήρου (Iron Polymaltose – IP)’ (Qassim et al., 2018).

Η πρόοδος στη σύνθεση από του στόματος φαρμάκων, οδήγησε στην ανάπτυξη σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης, με νέα γαληνικά σκευάσματα που μπορεί να βελτιώσουν την γαστρεντερική ανεκτικότητα και να ενισχύσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Μεταξύ αυτών των ενώσεων, η πιο μελετημένη και συνταγογραφούμενη είναι ένα δισκίο θειικού σιδήρου παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει 80 mg στοιχειακού σιδήρου (Tardyferon). Σε αυτό το προϊόν, ένα πολυμερικό σύμπλεγμα περιβάλλει ιόντα Fe^{2+} , σχηματίζοντας μια μήτρα που ελέγχει τη διαθεσιμότητα των ιόντων Fe^{2+} στα επιμέρους τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα σύμφωνα με την απορροφητική τους ικανότητα. Μετά την απορρόφησή του, τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα φτάνουν στο μέγιστο μετά από περίπου 7 ώρες και παραμένουν υψηλά για 24 ώρες.

Σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις απαιτείται ενδοφλέβια θεραπεία με σίδηρο καθώς δεν είναι αρκετή η από του στόματος θεραπεία. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία απόκρισης στην από του στόματος χορήγηση σιδήρου, χαμηλή απορρόφηση λόγω εντερικής νόσου, δυσανεξία στα από του στόματος σκευάσματα σιδήρου, έλλειψη συμμόρφωσης του ασθενούς ή ανάγκη για ταχεία θεραπεία (αιμορραγία λόγω πλακούντα praevia, προχωρημένης ηλικίας κύησης κ.λπ.) (Breymann et al., 2017). Τα οφέλη των παρεντερικών σκευασμάτων νέας γενιάς είναι μεγαλύτερα από τους κινδύνους τους, εάν ληφθούν επαρκή μέτρα για να διασφαλιστεί η έγκαιρη ανίχνευση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων. Ωστόσο, αυτά τα σκευάσματα σιδήρου πρέπει να χορηγούνται μόνο σε προστατευμένο περιβάλλον (νοσοκομείο), όπου υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις ανάνηψης για άμεση θεραπεία. Η πρακτική να δίνεται πρώτα στον ασθενή μια μικρή δοκιμαστική δόση δεν είναι ένας αξιόπιστος τρόπος για να

προβλέψουμε πώς θα ανταποκριθεί ο ασθενής, όταν χορηγηθεί η πλήρης δόση. Επομένως, δεν συνιστάται πλέον η δοκιμαστική δόση, αλλά αντ' αυτού απαιτείται προσοχή με κάθε δόση ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου που χορηγείται, ακόμη και αν σε προηγούμενες χορηγήσεις ήταν καλά ανεκτή. Διάφορα σκευάσματα σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση είναι πλέον διαθέσιμα, αλλά η έγκρισή τους διαφέρει σε κάθε χώρα. Η πρώτη παρεντερική χορήγηση σκευάσματος σιδήρου ήταν μια υψηλού μοριακού βάρους σιδηροδεξτράνη. Ωστόσο, δεν συστήνεται η ενδομυϊκή χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου δεξτράνης καθώς είναι επώδυνη, προκαλεί μακροχρόνιο αποχρωματισμό του δέρματος και είναι πιθανός ο κίνδυνος ανάπτυξης ραβδομυοσαρκόματος ή ινοσαρκόματος.

Αν και η χαμηλού μοριακού βάρους σιδηροδεξτράνη, που εισήχθη τη δεκαετία του 1990 (Kumpf et al., 1990) είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει τέτοιες αντιδράσεις, η χρήση της αυτή τη στιγμή είναι περιορισμένη, καθώς έχουν αδειοδοτηθεί σκευάσματα με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας. Από αυτά ο γλυκονικός σίδηρος (Ferlixit®) είναι ο λιγότερο επικίνδυνος, αλλά περιέχει βενζιλικό οξύ που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις σε βρέφη κάτω των 3 ετών (Miniero et al., 2019), ενώ η Fe-σακχαρόζη (Venofer®) (Danko et al., 2016) αν και πιο ακριβή, αποτελεί το ασφαλέστερο προϊόν για χορήγηση σε παιδιά. Τέλος, πολλά νέα και υποσχόμενα σκευάσματα βρίσκονται υπό διερεύνηση, αλλά αυτή τη στιγμή δεν έχουν εγκριθεί για παιδιατρική χορήγηση. Κάποια από τα νέα σκευάσματα κατά τη χορήγηση των οποίων σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρατηρούνται σπάνια, είναι η Fe-καρβοξυμαλτόζη (Ferinject®) (Moore et al., 2011), η Fe-ισομαλτοζίτη (Monofer®) (Kalra et al., 2016) και το Ferumoxytol (Feraheme®) (McCormack et al., 2012). Οι απλές συστάσεις για ελαχιστοποίηση των κινδύνων κατά τη χορήγηση των ενέσιμων φαρμάκων, περιλαμβάνουν: την αργή χορήγηση με προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ένα κατάλληλο κλινικό περιβάλλον με κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά. Η σακχαρόζη σιδήρου (Chandler et al., 2001) και το γλυκονικό νάτριο σιδήρου (Boggeda et al., 2022) είναι δύο εγκεκριμένα σκευάσματα για ενδοφλέβια χορήγηση τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, αλλά συνήθως απαιτείται η χορήγηση πολλαπλών δόσεων για την αποτελεσματική αποκατάσταση των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό. Επιπλέον, η καρβοξυμαλτόζη σιδήρου, είναι ένα εγκεκριμένο σκεύασμα στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ για χορήγηση σε ενήλικες, ενώ δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση για παιδιατρική χρήση. Ο συνιστώμενος χρόνος έγχυσης είναι μόνο 15 λεπτά και συνήθως χορηγείται μία φορά την εβδομάδα (Lyseng-Williamson et al., 2009).

Σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία συστήνεται καθημερινή χορήγηση 100–200 mg στοιχειακού σιδήρου (Longo & Camaschella, 2015). Τα Maltofer /Ferrum Hausmann /Ferranina είναι σκευάσματα τρισθενούς σιδήρου που χορηγούνται από το στόμα (100 mg στοιχείου σιδήρου) σε συνδυασμό με ‘Σύμπλοκα Σακχάρων (Sugar Complexes - IPC)’. Αυτή η δομή πιστεύεται ότι δίνει στην ένωση τρισθενούς σιδήρου καλύτερη σταθερότητα και φορητότητα των ιόντων σιδήρου μέσω του εντερικού βλεννογόνου υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε σύγκριση με τις συμβατικές ενώσεις σιδήρου (Jacbos et al., 1979). Ενώ ορισμένες αναφορές έδειξαν ότι η διαθεσιμότητα σιδήρου από τα IPC για σύνθεση αιμοσφαιρίνης είναι συγκρίσιμη με αυτή των συμβατικών αλάτων σιδήρου όπως ο FS (Bordelaa et al., 2000), πολλές μελέτες έχουν αναφέρει κακή αποτελεσματικότητα του σιδήρου από το σύμπλεγμα πολυμαλτόζης σιδήρου (Ruiz-Argüelles et al., 2007). Παρόμοια δεδομένα ελήφθησαν από τους Ruiz-Argüelles et al. (2007) ο οποίος έδειξε ότι μεταξύ 240 ασθενών που διαγνώστηκαν με σιδηροπενική αναιμία και έλαβαν θεραπεία με από του στόματος IPC, 75 (31%) δεν ανταποκρίθηκαν. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης όταν οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για τη μελέτη μετά τη χορήγηση IPC από το στόμα ήταν 10,3 g/dL. Μετά τη χορήγηση από του στόματος φουμαρικού σιδήρου για περιόδους που κυμαίνονται από 1 έως 14 μήνες, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν σε ένα διάμεσο 12,5 g/dL ($P < 0,01$).

Οι Kaltwasser et al. (1987) επίσης συνέκριναν παρασκευάσματα τρισθενούς έναντι δισθενούς σιδήρου και έδειξαν σημαντική διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα της υδροξειδίου-πολυμαλτόζης $^{59}\text{Fe III}$ σε σύγκριση με αυτή των παρασκευασμάτων δισθενούς σιδήρου με επισήμανση ^{59}Fe (ασκορβικός σίδηρος ή ένα παρασκεύασμα FS ταχείας αποδέσμευσης). Η εντερική απορρόφηση σιδήρου σε κατάσταση νηστείας, όπως μετρήθηκε με ^{59}Fe κατακράτηση σε ολόκληρο το σώμα και την ταυτόχρονη εκτίμηση των καμπυλών ανοχής σιδήρου στο πλάσμα, ήταν χαμηλή για το σύμπλεγμα Fe III ($1,2 \pm 0,1\%$) σε σύγκριση με τον ασκορβικό σίδηρο ($43,7 \pm 7,1\%$). Μετά από ένα γεύμα, η απορρόφηση του δισθενούς σκευάσματος δεν επηρεάστηκε, ενώ αυτή του συμπλόκου Fe III αυξήθηκε σε $8,8 \pm 4,7\%$. Ωστόσο, η ημερήσια αύξηση στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μετά από ισοδύναμη θεραπευτική δόση 100 mg στοιχειακού σιδήρου κατά τη διάρκεια 28 ημερών, ήταν μεγαλύτερη για τα δισθενή σκευάσματα σε σύγκριση με το σύμπλεγμα υδροξειδίου Fe III-πολυμαλτόζης ($1,1 \pm 0,3$ g/L έναντι $0,68 \pm 0,2$ g/L). Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρθηκαν από τους Malhotra et al. (2004) και Heinrich et al. (1987) σχετικά με την κακή βιοδιαθεσιμότητα των παρασκευασμάτων τρισθενούς σιδήρου. Οι Nielsen et al. (1994) δεν διαπίστωσαν αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε 9 ασθενείς που έλαβαν 100 έως 300 mg

συμπλόκου πολυμαλτόζης σιδήρου με άδειο στομάχι κατά τη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων. Από την άλλη πλευρά, η επακόλουθη θεραπεία με θευικό σίδηρο (100–200 mg Fe/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της αιμοσφαιρίνης (0,15–0,23 g/dL την ημέρα). Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Nielsen et al. (2010), 33 ασθενείς με χρόνια αιμορραγική σιδηροπενική αναιμία (Hb <12 g/dL, φερριτίνη ορού <12 µg/dL) έλαβαν Tardyferon (1 δισκίο/ημέρα) για 6 έως 10 εβδομάδες. Σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης παρατηρήθηκαν εντός αυτής της περιόδου (η μέση Hb αυξήθηκε από $10,2 \pm 1,6$ σε $12,5 \pm 1,5$ g/dL, η φερριτίνη από 9 ± 11 σε 31 ± 23 µg/L), υποδεικνύοντας ότι συγκεκριμένα παρασκευάσματα σιδήρου παρατεταμένης αποδέσμευσης, μπορεί να παρέχουν σχετικά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου και είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας, ακόμη και στην περίπτωση χρόνιας αιμορραγίας. Μόνο μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη από τους Langstaff et al. (1993) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα των σκευασμάτων IPC (Ferrum Hausmann, 200 mg στοιχειακού σιδήρου/ημέρα) με τυπικά παρασκευάσματα FS (180 mg στοιχειακού σιδήρου/ημέρα). Και τα δύο χορηγήθηκαν σε 126 ενήλικες ασθενείς κατά τη διάρκεια 9 εβδομάδων. Ο FS οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερη αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με το Ferrum Hausmann στις 3 και 6 εβδομάδες. Την 9^η εβδομάδα η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Μια μελέτη διεξήχθη σε 118 παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε από του στόματος IPC, είτε από του στόματος FS σε ίση δόση 6 mg/kg/ημέρα, με άδειο στομάχι για ένα μήνα (Borche et al., 2009). Περίπου το 21% των παιδιών στην ομάδα IPC είχαν μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Έλλειψη αποτελεσματικότητας της IPC σε παιδιά αναφέρθηκε επίσης από τους Haliotis & Papanastasiou, (1998) σε 100 αναιμικά παιδιά που έλαβαν 4 mg/kg/ημέρα σιδήρου για μια περίοδο θεραπείας 2 μηνών. Η αποτελεσματικότητα της IPC στη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα (Mehta, 2001). Από την άλλη πλευρά, μια ημερήσια δόση 80 mg στοιχειακού σιδήρου που περιέχεται σε ένα δισκίο του παρασκευάσματος Tardyferon αποδείχθηκε επαρκής για την ανάκτηση των αποθεμάτων σιδήρου κατά την περίοδο της λοχείας, όπως έδειξαν οι Mára et al. (2001). Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου, παρόμοια ευρήματα χαμηλής αποτελεσματικότητας της IPC αναφέρθηκαν από τον Sanders (1968).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος θεραπείας με σίδηρο είναι ένα κοινό πρόβλημα στη θεραπεία ασθενών με έλλειψη σιδήρου. Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, αίσθημα καύσου, πόνος, δυσκοιλιότητα και διάρροια είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξάρτητα από τον τύπο του σκευάσματος σιδήρου. Αυτή η περιστασιακή δυσανεξία, συνήθως θεωρείται ως περιοριστικός παράγοντας για τη θεραπεία με σίδηρο από το στόμα, καθώς μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση του ασθενούς. Η συχνότητα των γαστρεντερικών παρενεργειών φαίνεται να σχετίζεται γενικά με τη χρήση περιττών κάποιες φορές υψηλών δόσεων σιδήρου, όπως αναφέρεται από αρκετούς συγγραφείς (Hayhoe et al., 1960). Υψηλές δόσεις σιδήρου μπορεί να είναι απαραίτητες σε περίπτωση αναιμίας. Καθώς οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις είναι πιο συχνές όταν το στομάχι είναι άδειο, οι ασθενείς προτιμούν να λαμβάνουν σίδηρο αμέσως μετά ή ακόμα και με το γεύμα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ενημερωθούν οι ασθενείς ότι σε αυτήν την περίπτωση ορισμένα τρόφιμα μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση του σιδήρου: ο χυμός πορτοκαλιού, το κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια ενισχύουν την απορρόφηση, ενώ τα τρόφιμα που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικά, φωσφορικά ή ταννικά (π.χ. δημητριακά, φασόλια, σόγια, τσάι και γάλα), επηρεάζουν αρνητικά την απορρόφηση σιδήρου.

Πίνακας 2. Περιεκτικότητα στοιχειακού σιδήρου στα διάφορα σκευάσματα σιδήρου (Σαλαμαλέκης Ε. 2008).

Σκευάσματα σιδήρου	Περιεκτικότητα δισκίου	Περιεκτικότητα στοιχειακού σιδήρου ανά δισκίο
Θειϊκόσιδηρος	300mg	60mg
Γλυκονικόσιδηρος	320mg	39mg
Φουμαρικόσιδηρος	200mg	66mg

Η συχνότητα των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αποδειχθεί, ότι είναι χαμηλότερη με σκευάσματα σιδήρου ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σε σύγκριση με τα συμβατικά παρασκευάσματα σιδήρου άλατος σε τρεις μεγάλες ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (Brock et al., 1985). Σε τέτοια σκευάσματα, ο σίδηρος απελευθερώνεται με βραδύτερο ρυθμό λόγω της δράσης του γαστρικού οξέος στη μήτρα

που περιέχει FS, μειώνοντας έτσι το φορτίο bolus σιδήρου στο γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 106 μελετών που δημοσιεύθηκαν έως το 2008, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από 10.515 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διάφορα από του στόματος σκευάσματα σιδήρου, ο Manasanch et al. (2010) διαπίστωσαν ότι το FS παρατεταμένης αποδέσμευσης (Tardyferon) είχε στατιστικά σημαντική χαμηλότερη συχνότητα γαστρεντερικών συμβαμάτων (3,7%) σε σύγκριση με άλλα σκευάσματα FS (31,6%), φουμαρικό σίδηρο (44,8%) και με σκευάσματα που περιέχουν τρισθενή σίδηρο (7,0%). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ξεκάθαρα ότι τα παρασκευάσματα παρατεταμένης απελευθέρωσης FS είναι καλύτερα ανεκτά από άλλα παρασκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων των παρασκευασμάτων τρισθενούς σιδήρου.

Στη μελέτη των Langstaff et al. (1993) που αναφέρθηκε παραπάνω όπου συνέκρινε τα σκευάσματα IPC και τα τυπικά σκευάσματα FS που χορηγήθηκαν σε ισοδύναμες θεραπευτικές δόσεις σε 126 ασθενείς, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 12 ασθενείς (22%) που έλαβαν θεραπεία με Ferrum Hausmann και 14 (25%) ασθενείς που ήταν στην τυπική ομάδα FS. Η πλειονότητα των συμβάντων ήταν γαστρεντερικής φύσης: δυσκοιλιότητα αναφέρθηκε στο 18% των ασθενών στην ομάδα Ferrum Hausmann έναντι 11% στην τυπική ομάδα FS και κοιλιακό άλγος στο 10% των ασθενών στην ομάδα Ferrum Hausmann έναντι 18% στην ομάδα τυπική ομάδα FS.

Ασθενείς με σοβαρή σιδηροπενική αναιμία που προκαλεί συμπτώματα σε συνδυασμό και με άλλα υποκείμενα νοσήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή στηθάγχη, θα πρέπει να λαμβάνουν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτή η προσέγγιση, βελτιώνει γρήγορα όχι μόνο την υποξία αλλά και την ανεπάρκεια σιδήρου, καθώς μια μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων παρέχει περίπου 200 mg σιδήρου.

Η αποτυχία της θεραπείας είναι ένα συχνό γεγονός, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται πολλές φορές από υπερβολική δοσολογία, είτε λόγω έλλειψης σωστών κατευθυντήριων οδηγιών. Εάν μετά από ένα μήνα θεραπείας, η αναιμία σε κατά τα άλλα υγιή άτομα δεν αντιμετωπιστεί, κρίνεται απαραίτητο να γίνει προσεκτική επανεκτίμηση της αιτίας ή των αιτιών εμφάνισής της. Είναι σημαντικό να αναλυθούν και να ελεγχθούν πολλοί παράγοντες και παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναιμίας, όπως είναι η συνεχής απώλεια αίματος, το υψηλό γαστρικό pH λόγω λήψης κάποιου αντιόξινου, ή αναστολέα ισταμίνης-2, ή αναστολέα αντλίας γαστρικού οξέος, η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂, του φολικού οξέος, του ψευδάργυρου ή η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού. Τέλος, πρέπει να αποκλειστεί η λανθασμένη διάγνωση της

μικροκυτταρικής αναιμίας, της α-θαλασσαιμίας, της σιδηροβλαστικής αναιμίας ή του γενετικού IRIDA καθώς και ασθενών με αυξημένα επίπεδα εμψιδίνης λόγω φλεγμονής.

Πίνακας 3. Σκευάσματα σιδήρου χορηγούμενα συχνότερα στην κλινική πράξη από του στόματος. Μορφή σκευάματος, περιεκτικότητα σε σίδηρο και αναλογία σε στοιχειακό σίδηρο (Πάγκαλης Γ. 2008).

Χημική δομή	Εμπορική ονομασία	Μορφή	Περιεκτικότητα 1δισκίου/φύσγγας	Αναλογία σε στοιχειακό Fe
Θεικόσδηρος (δισθενής)	Resoferon[®]	Δισκία (σακχαρόπηκτα)	125mg	37mg
Θεικόσδηρος (δισθενής)	Tardyferon[®]	Δισκία (σακχαρόπηκτα-βραδείας αποδέσμευσης)	256.3mg	80mg
Θεικόσδηρος (δισθενής)	Microfer[®]	Κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης	150mg	47mg
Πολυμαλτοζικό σύμπλεγμα υδροξειδίου του σιδήρου(τριθενής)	Ferrum Hausmann[®]	Διάλυμαμιαζόσης σεφύσιγγα	355mg	100mg
Σουκινυλικός πρωτεϊνικόσδηρος (τριθενής)	Legofer[®]	Διάλυμαμιαζόσης σεφύσιγγα	800mg	40mg

Σημείωση: Τα δισκία βραδείας αποδέσμευσης και τα σκευάσματα τριθενούς σιδήρου θεωρούνται λιγότερο δραστικά. (Στοιχεία: Φαρμακευτικός οδηγός Νοεμβρίου 2006, Ελλάδα).

Πίνακας 4. Παρεντερικά σκευάσματα σιδήρου διαθέσιμα στην κλινική πράξη. Μέθοδοι χορήγησης και συχνότερες παρενέργειες τους (Πάγκαλης Γ. 2008).

Χημική δομή	Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητα	Οδηγίες ενδοφλέβιας χορήγησης	Συχνότερες παρενέργειες
Σακχαρούχο υδροξείδιο Fe	Venofer[®] και άλλα σκευάσματα	Φιαλίδια των 100mg/5ml	Δοκιμαστική δόση: (προαιρετική) ¼ φιαλιδίου σε 100 ml χλωρονατριούχου ορού (N/S 0.9%) σε 20 min έγχυση, παρουσία ιατρού για την παρακολούθηση ζωτικών σημείων και συμπτωμάτων αναφυλαξίας Παρακολούθηση για 2 ώρες μετά την έγχυση Χορήγηση 100 mg σε 100 ml N/S 0.9% σε 30-60 min έγχυση ημερησίως για 10 ημέρες ή ανάλογα με έλλειμμα σιδήρου	Υπόταση, μυϊκές συσπάσεις ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, κακουχία, δύσπνοια, κνίδωση βήχας
Υδροξείδιο σιδήρου δεξτράνης	Cosmofer[®]	Φιαλίδια των 100mg/5ml	Δοκιμαστική δόση: (απαιτούμενη) Παρακολούθηση για 2 ώρες μετά την έγχυση Χορήγηση συνολικής δόσης ελλείματος σιδήρου σε 500-1000 ml N/S 0.9% σε 4-8 ώρες έγχυση Εναλλακτικά χορήγηση 100 σε 250 ml N/S 0.9% σε 30-60 min έγχυση 1-3 φορές/εβδομαδιαίως	Υπόταση έξαψη προσώπου, κνίδωση, ζάλη, πυρετός, κεφαλαλγία, εφίδρωση, ναυτία, έμετος, μεταλλική γεύση, ρίγος, αρθραλγία, λεμφαδενοπάθεια, αναφυλαξία, καταπληξία
Πολυμαλτοζικό σύμπλεγμα σιδήρου	Hemafer[®]	50mg/2ml 100mg/5ml	Δοκιμαστική δόση: (προαιρετική) Παρακολούθηση για 2 ώρες μετά την έγχυση Χορήγηση 1-2 φιαλιδίων σε 100 ml N/S 0.9% σε έγχυση 60 min ημερησίως έως συνολική δόση 1 g	Υπόταση, έξαψη προσώπου, στηθάγχη, ταχυκαρδία, πνευμ οίδημα, κεφαλαλγία, κακουχία, πυρετός, διέγερση, εξάνθημα, κνίδωση, υπερ- ή υποκαλιαιμία, κοιλιακό άλγος, υπογλυκαιμία, διάρροια, μυαλγίες, θόλωσ όρασης, βήχας, ρίγος, εφιδρώσεις

Σημείωση: Οδηγός διανομής σκευασμάτων Νοεμβρίου 2006, Ελλάδα

3.9. Σιδηροπενική αναιμία και εψιδίνη

Η εψιδίνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και ρυθμίζει την ανακύκλωση και χρήση του σιδήρου στο σώμα. Εντοπίστηκε αρχικά κατά τη διάρκεια έρευνας για τα αντιμικροβιακά πεπτίδια σε υπερδιηθήματα δειγμάτων ανθρώπινου πλάσματος και ούρων, και ονομάστηκε LEAP-1 (Liver- Expressed Antimicrobial Protein) (Park et al., 2001). Αν και παράγεται κυρίως από ηπατοκύτταρα, άλλοι ιστοί και κύτταρα εκφράζουν την εψιδίνη σε χαμηλότερα επίπεδα. Αυτά περιλαμβάνουν τον εγκέφαλο, την καρδιά, τους νεφρούς, το λιπώδη ιστό, τα μονοκύτταρα και μακροφάγα (Wang et al., 2008). Η εψιδίνη ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών άμυνας και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην έμφυτη ανοσολογική απόκριση λόγω των εκτεταμένων αντιμικροβιακών και χημειοτακτικών δράσεων της (Hazlett & Wu, 2011). Στη συνέχεια παρατηρήθηκε αύξηση της εψιδίνης σε μύες με υπερφόρτωση σιδήρου (Pigeon et al., 2001). Ο πιθανός ρόλος της στην ομοίωση του σιδήρου έγινε σαφής όταν διαπιστώθηκε ότι τα διαγονιδιακά ποντίκια που δεν εξέφραζαν την εψιδίνη, ανέπτυξαν υπερφόρτωση σιδήρου, ενώ τα διαγονιδιακά ποντίκια (ποντίκια που έχουν αναπαραχθεί από την εσκεμμένη εισαγωγή ξένου DNA στο γονιδίωμά τους) που υπερέκφραζαν εψιδίνη, εμφάνισαν ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία (Nicolas et al., 2001, 2002). Ομοίως, ασθενείς με ηπατικά αδενώματα που παράγουν εψιδίνη οδηγούνται σε κλινική σιδηροπενική αναιμία (Weinstein et al., 2002). Οι σχετικές έρευνες σχετικά με τη ρύθμιση του σιδήρου από την εψιδίνη έδειξαν ότι μπορεί να παίζει ρόλο στην αναιμία, αλλά υπάρχει μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ εψιδίνης και μονοπύρηνων φαγοκυττάρων ή/ και φλεγμονής.

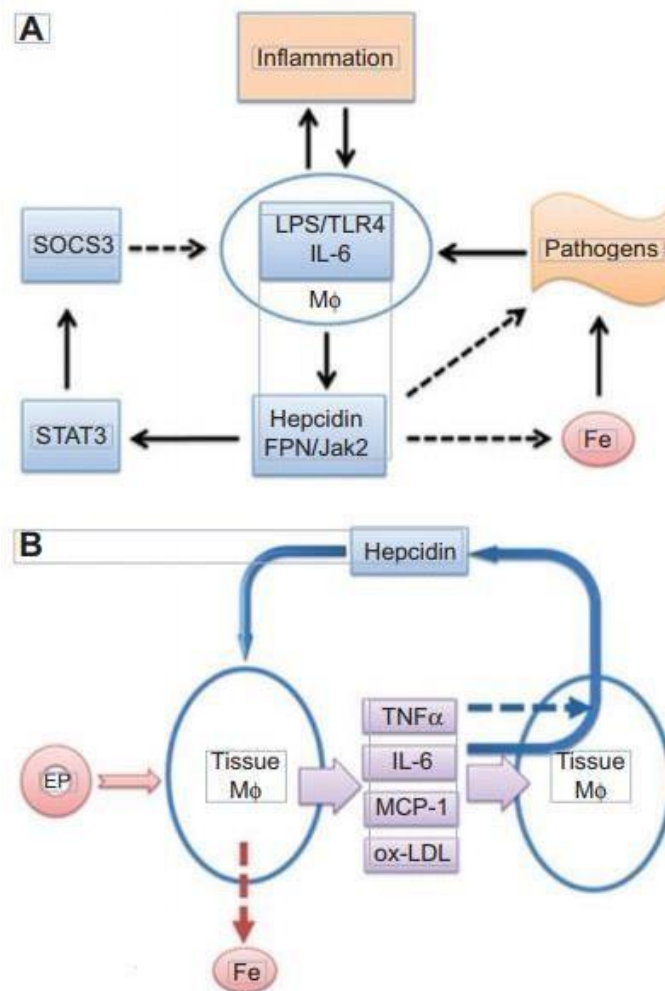
Ο συντονισμός μεταξύ απορρόφησης, αξιοποίησης σιδήρου και αποθήκευσής του, επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση μεταξύ της εψιδίνης και της φερροπορτίνης, μιας πρωτεΐνης εξωκυττάρωσης του σιδήρου (Nemeth et al., 2004). Η φερροπορτίνη εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε δωδεκαδακτυλικά εντεροκύτταρα και ήπαρ, σπλήνα και μακροφάγα του μυελού των οστών (Canonne -Hergaux et al., 2006). Με τη σύνδεση της εψιδίνης με τη φερροπορτίνη της κυτταρικής επιφάνειας, η πρωτεΐνη- εξαγωγέας φωσφορυλιώνεται, ενδοκυτταρώνεται μέσω κυστιδίων καλυμμένων με κλαθρίνη και αποικοδομείται (De Domenico et al., 2007). Η απώλεια της φερροπορτίνης αναστέλλει την κυτταρική εκροή σιδήρου από εντεροκύτταρα και μακροφάγα, προκαλώντας μείωση της συσσώρευσης του κυκλοφορούντος σιδήρου στα μακροφάγα (Evstatiev & Gasche, 2011).

Η αυξημένη ερυθροποίηση εμποδίζει την παραγωγή της εψιδίνης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα σιδήρου στο σώμα και έτσι μπορεί ο αποθηκευμένος σίδηρος να απελευθερώνεται γρήγορα και να χρησιμοποιείται για τη σύνθεση νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Pak et al., 2006). Όταν τα επίπεδα οξυγόνου στον οργανισμό μειωθούν (κατάσταση υποξίας στον οργανισμό), οι παράγοντες που επάγονται από υποξία (hypoxia-inducible factors-HIFs) ενεργοποιούνται και μπορούν να αναστείλουν την έκφραση της εψιδίνης με άμεση σύνδεση σε ένα στοιχείο απόκρισης στον υποκινητή της εψιδίνης (Peyssonnaux et al., 2007). Οι παράγοντες HIF μπορεί επίσης να προκαλέσουν δραστηριότητα φουρίνης, προκαλώντας πρωτεολυτική απελευθέρωση μιας διαλυτής, κυκλοφορούσας μορφής HJV, η οποία παρεμβάλλεται στο σήμα της πρωτεΐνης BMP (Bone morphogenic protein) και επομένως μειώνει την έκφραση της εψιδίνης (Silvestri et al., 2008). Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) προκαλείται από οξεία φλεγμονή, οξειδωση και ορισμένες χημικές ουσίες και τοξίνες. Το στρες του ER μπορεί να συμβάλλει στην έκφραση της εψιδίνης, μέσω δέσμευσης της πρωτεΐνης που δεσμεύει το στοιχείο απόκρισης σε κυκλικό AMP (πρωτεΐνη H) και να επιφέρει επακόλουθη ενεργοποίηση του υποκινητή της εψιδίνης (Vecchi et al., 2009).

Το στρες στο ER έχει επίσης ως αποτέλεσμα την υπορρύθμιση της ομόλογης πρωτεΐνης C/EBP, αρνητικό ρυθμιστή του C/EBP α, διεγείροντας έτσι τη μεταγραφή της εψιδίνης στον άνθρωπο και στα ηπατοκύτταρα ποντικού (Oliveira et al., 2009).

Όπως αναφέρεται παραπάνω, η εψιδίνη είναι μέλος της οικογένειας των αντιμικροβιακών αμυντικών πεπτιδίων και, ως εκ τούτου, άθικτοι μικροοργανισμοί ή μόρια που προέρχονται από μικρόβια ή κυτοκίνες που σχετίζονται με μόλυνση, ρυθμίζουν την έκφρασή της σε μονοκύτταρα, μακροφάγα και ηπατοκύτταρα. Μόλυνση μονοκυττάρων με εξωκυτταρικά βακτήρια, όπως το *Pseudomonas aeruginosa* ή ο στρεπτόκοκκος ομάδας A, ή ενδοκυτταρικά παθογόνα, όπως το *Mycobacterium avium* και το *Mycobacterium tuberculosis*, επάγει την ηπατική έκφραση του mRNA της εψιδίνης (Peyssonnaux et al., 2006). Η μεταγραφή του mRNA της εψιδίνης στα μονοπύρρηνα κύτταρα της περιφερικής κυκλοφορίας (PBMCs) και στα κύτταρα του ήπατος, διεγείρεται από μύκητες και ιούς (Armitage et al., 2011). Μόρια που προέρχονται από το παθογόνο μικρόβιο, όπως πχ ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και ο αγωνιστής υποδοχέα τύπου toll 5, η φλαγγελίνη, αυξάνουν επίσης τα επίπεδα της εψιδίνης στα PBMC με έναν IL-6-εξαρτώμενο τρόπο. Το LPS μπορεί επίσης να αυξήσει άμεσα την ηπατική έκφραση της εψιδίνης μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα τύπου Toll 4 (TLR4; Peyssonnaux et al., 2006). Αν και ο

σίδηρος είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκφρασης της επιδίνης στα ηπατοκύτταρα, η φλεγμονή φαίνεται να είναι ο κυρίαρχος ρυθμιστής της σε μονοκύτταρα και μακροφάγα.



Εικόνα 10. Αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις δράσεις της επιδίνης. (Α) Αντιφλεγμονώδης και αντιμικροβιακή δράση. Η επιδίνη διεγείρεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που εκφράζονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής ή κάποιας μολυσματικής διεργασίας και δρα αναστέλλοντας τα παθογόνα μέσω πρόσδεσής της στο DNA ή με περιορισμό του σιδήρου που απαιτείται για την επιβίωσή τους. Η επιδίνη μειώνει τη φλεγμονή ενεργοποιώντας το μονοπάτι Jak2 /STAT3 και μειώνοντας την έκφραση κυτοκινών των μακροφάγων μέσω του SOCS3. (Β) Προφλεγμονώδης δράση. Η επιδίνη διεγείρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα ανθρώπινα μακροφάγα, όπως είναι οι MCP-1, IL-6, TNF α και ox-LDL. Τα συμπαγή βέλη αντιπροσωπεύουν τη θετική ρύθμιση και τα διακεκομμένα βέλη αντιπροσωπεύουν την αρνητική ρύθμιση (Zhang et al., 2013).

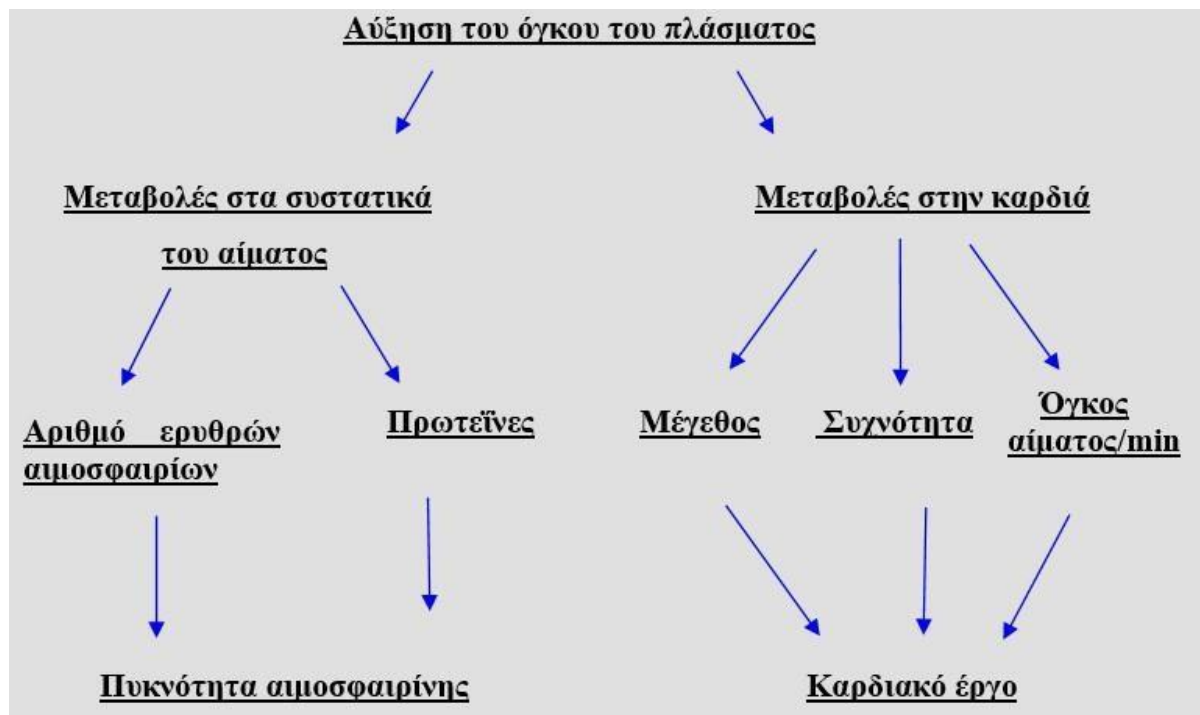
Μελέτες σχετικά με την αναιμία που εντοπίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από ασθένειες που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, όπως είναι η χρόνια νεφρική νόσος, ο καρκίνος και τα αυτοάνοσα νοσήματα (Weiss and Goodpouh, 2005), έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ των προφλεγμονωδών κυτοκινών και της επιδίνης. Όπως φάνηκε σε ανθρώπινα PBMCs τα επίπεδα του mRNA της είναι αυξημένα και σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με χρόνια αναιμία (ACD; Theurl et al., 2008). Από την άλλη πλευρά, η IL-6 επάγει τη μεταγραφή του mRNA της επιδίνης μέσω ρύθμισης του μεταγραφικού παράγοντα 3 (STAT3), ο οποίος συνδέεται με ένα στοιχείο απόκρισης στο STAT εντός του υποκινητή της (Wrighting & Andrews, 2006).

Η καλύτερα χαρακτηρισμένη σχέση μεταξύ της επιδίνης και μιας κλινικής φλεγμονώδους κατάστασης είναι ο ρόλος της επιδίνης στην αναιμία από χρόνια νόσο (anemia of chronic disease-ACD). Όπως αναφέρθηκε, η επιδίνη είναι αρκετά αυξημένη σε ασθενείς με ACD και τα επίπεδά της συσχετίζονται με κατακράτηση σιδήρου στα μονοκύτταρα (Nemeth et al., 2003). Όπως φάνηκε σε μύες που τους χορηγήθηκε εξωγενώς η επιδίνη, η τελευταία κατάφερε να δεσμεύσει τον σίδηρο και έτσι να περιορίσει την ερυθροποίηση με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας (Nicolas et al., 2002). Έτσι, η επιδίνη και η φερροπορτίνη εξετάζονται ως πιθανοί νέοι θεραπευτικοί στόχοι για την θεραπεία της ACD (Sun et al., 2012). Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επιδίνη και την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης υποδηλώνουν ότι η επιδίνη συμπεριφέρεται ως προφλεγμονώδης μεσολαβητής, καθώς έχει δειχθεί ότι αυξάνεται σε μακροφάγα εντός της αθηρωματικής πλάκας και σχετίζεται με την αυξημένη περιεκτικότητα της σε οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, IL-6, MCP-1, και TNF α (Li et al., 2012).

4. Έλλειψη σιδήρου και σιδηροπενική αναιμία στην εγκυμοσύνη

4.1. Επιπολασμός της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη

Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπάρχει υψηλό ποσοστό γυναικών που παρουσιάζουν αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τόσο στις βιομηχανικές όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Συγκεκριμένα, αναφέρεται η παρουσία αναιμίας σε ποσοστό 35% έως 75% των εγκύων γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες και περίπου σε ποσοστό 18% των γυναικών από τις βιομηχανικές χώρες, με μέσο όρο το 56% (World Health Organization, 1992). Ωστόσο, πολλές από αυτές τις γυναίκες είχαν ήδη αναιμία κατά τη στιγμή της σύλληψης, με εκτιμώμενο επιπολασμό αναιμίας 43% στις μη έγκυες γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες και 12% σε γυναίκες σε πιο εύρωστες οικονομικά περιοχές (World Health Organization, 1992). Η έλλειψη σιδήρου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι συχνή, επηρεάζοντας περισσότερο από το 40% των κύσεων πρώτου τριμήνου στις Ηνωμένες Πολιτείες (Vaucher et al., 2011).



Διάγραμμα 1. (Miller/Callander 1991)

Η συχνότητα εμφάνισης έλλειψης σιδήρου χωρίς αναιμία δεν έχει περιγραφεί ακριβώς, αλλά φαίνεται να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με περίπου 30%-50% των εγκύων να έχουν χαμηλή φερριτίνη μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η έλλειψη σιδήρου είναι πολύ πιο συχνή από την αναιμία και συχνά αναπτύσσεται στα τελευταία

στάδια της εγκυμοσύνης, ακόμη και σε γυναίκες που έχουν αρκετά αποθέματα σιδήρου στην αρχή της εγκυμοσύνης (Puolakka et al., 1980). Έτσι, καθώς η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων μεγαλώνει όπως και η αύξηση του όγκου του πλάσματος σε όλη τη διάρκεια της κύησης, συνήθως περίπου το 25% των εγκύων αναπτύσσει αναιμία έως το τρίτο τρίμηνο (Jaime et al., 2005). Η παροχή συμπληρωμάτων σιδήρου στις έγκυες γυναίκες είναι η συνήθης τακτική παρόλα αυτά, λόγω αμφιβολιών σχετικά με τα οφέλη των συμπληρωμάτων σιδήρου στην έκβαση της εγκυμοσύνης, από την αρχή της κύησης, υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το εάν είναι απαραίτητη η τακτική χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε εγκύους.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, τα όρια της εργαστηριακής διάγνωσης της σιδηροπενίας ποικίλλουν στις υπάρχουσες μελέτες. Στην εγκυμοσύνη, ως όριο προσδιορίζεται μεταβλητά η φερριτίνη ορού <15–30 μg/L με αιμοσφαιρίνη <11 g/dl και αιματοκρίτη <33%. Πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) συνιστούν ως κατώφλι φερριτίνης την τιμή <15 μg/L. Η χρήση τιμής φερριτίνης <30 μg/L βελτιώνει την ειδικότητα και ευαισθησία για τη διάγνωση της έλλειψης σιδήρου, ωστόσο, η έρευνα σχετικά με την εγκυμοσύνη είναι ακόμα ανεπαρκής. Μελέτες έχουν προτείνει ως κατώτατο όριο φερριτίνης τα 50 μg/L ακόμη και με τιμές Hb>12g/dl για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ανεξήγητη παρατεταμένη κόπωση ή σιδηροπενία και ορισμένοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει τη χρήση αυτής της τιμής στην κλινική πρακτική (DeLouchery et al., 2014).

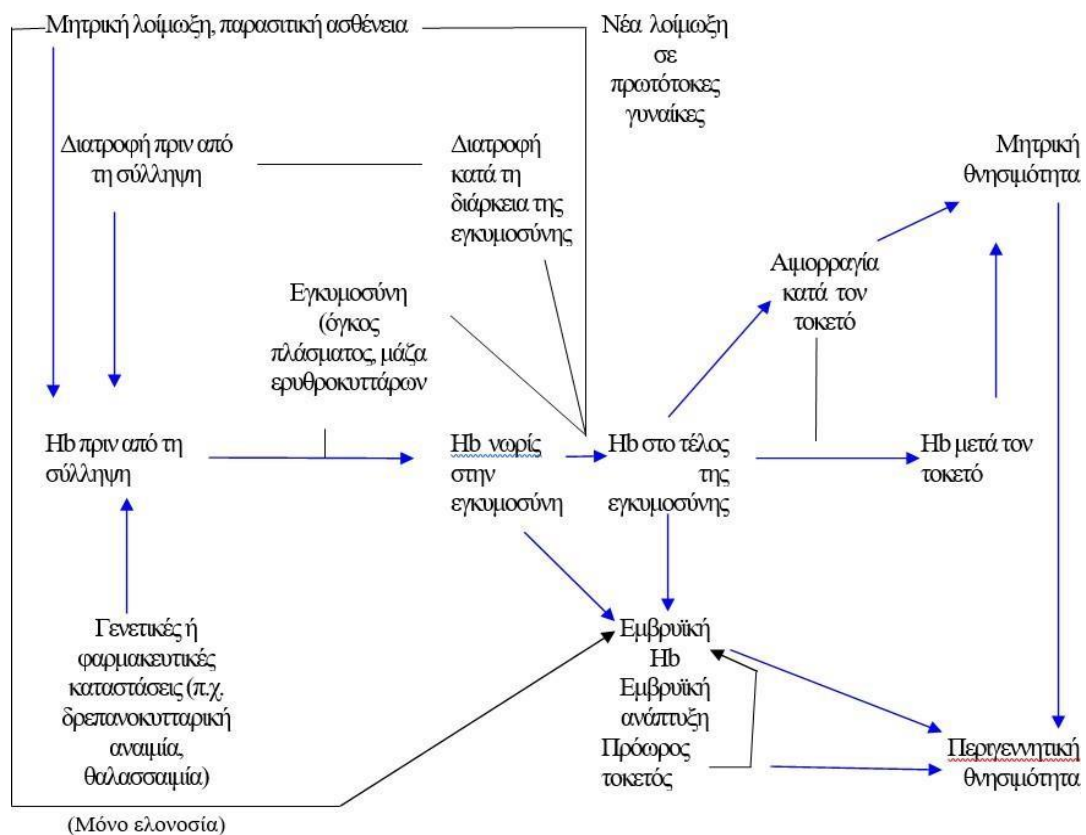
4.2. Παθοφυσιολογία της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη

Το μεγαλύτερο ποσοστό της ανεπάρκειας σιδήρου εμφανίζεται σε άτομα με έμμηνο ρύση και ως εκ τούτου, πολλές γυναίκες έχουν έλλειψη σιδήρου κατά τη σύλληψη. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1967, οι Scott και Pritchard ανέφεραν ότι το 58% των υγιών δεκαοκτάχρονων, μη εγκύων γυναικών έχουν χαμηλά αποθέματα σιδήρου. Η εγκυμοσύνη αυξάνει περαιτέρω τις φυσιολογικές απαιτήσεις σε σίδηρο καθώς ο σίδηρος χρησιμοποιείται από το αναπτυσσόμενο έμβρυο που λαμβάνει τα αποθέματα από την έγκυο μητέρα (Bothwell et al., 2000). Η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων επεκτείνεται περίπου κατά 25% σε μονή κύηση, ενώ ο όγκος του αίματος αυξάνεται κατά 50%. Ο μεγαλύτερος όγκος του πλάσματος αντανakλάται τυπικά από τη μείωση της Hgb και η εμφάνιση αναιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να είναι ένα αναμενόμενο αποτέλεσμα λόγω αραιώσης. Ωστόσο, δεδομένης της συχνότητας εμφάνισης έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη, υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της αναιμίας. Επιπλέον, υπάρχει

πρόσθετη συνολική απώλεια σιδήρου που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (περίπου 1 g για μέσο βάρος 55 kg) (Bothwell et al., 1995). Αυτό περιλαμβάνει περίπου 350 mg για την ανάπτυξη του εμβρύου και του πλακούντα, 500 mg λόγω διαστολής στη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και 250 mg που σχετίζονται με απώλεια αίματος κατά τον τοκετό.

Κατά μέσο όρο, μια τυπική δίαιτα σε αναπτυγμένες περιοχές με υψηλούς πόρους περιλαμβάνει 12–18 mg στοιχειακού σιδήρου την ημέρα. Για να καλυφθούν οι απαιτήσεις της εγκυμοσύνης και οι αποθήκες σιδήρου, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι 27 mg (υπάρχει στις περισσότερες προγεννητικές βιταμίνες) και 10 mg κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε άτομα χωρίς ωορρηξία. Αν και σε άτομα που έχουν καταστολή της εμμήνου ρύσεως στο πλαίσιο της γαλουχίας, η καθαρή απώλεια είναι οριακή (Fransson et al., 1980). Στοιχεία από μελέτες τόσο σε πρωτεύοντα όσο και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με έλλειψη σιδήρου συχνά εμφανίζουν έλλειψη σιδήρου κατά τη βρεφική ηλικία. Αυτό συμβαίνει επειδή ο εμβρυϊκός σίδηρος προέρχεται από τις αποθήκες σιδήρου της μητέρας. Ο σίδηρος μεταφέρεται μέσω του πλακούντα στο έμβryo, ακόμα κι αν αυτό προκαλεί ανεπάρκεια σιδήρου στη μητέρα ((Starreveld et al., 1995). Η φερριτίνη ορού συνήθως πέφτει αισθητά μεταξύ 12^{ης} και 25^{ης} εβδομάδας κύησης, πιθανώς ως αποτέλεσμα της χρήσης σιδήρου από την αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων της μητέρας. Το μεγαλύτερο μέρος της μεταφοράς σιδήρου στο έμβryo γίνεται μετά την 30^η εβδομάδα της κύησης, που αντιστοιχεί στο χρόνο της μέγιστης αποτελεσματικότητας της μητρικής απορρόφησης σιδήρου. Η τρανσφερρίνη ορού μεταφέρει σίδηρο από τη μητρική κυκλοφορία στους υποδοχείς τρανσφερρίνης που βρίσκονται στην συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα, στη συνέχεια όταν ο σίδηρος απελευθερωθεί συνδέεται με τη φερριτίνη στα κύτταρα του πλακούντα. Αυτό το σύστημα μεταφοράς σιδήρου από τον πλακούντα ρυθμίζει τη μεταφορά σιδήρου στο έμβryo. Όταν μειώνονται τα αποθέματα σιδήρου της μητέρας, ο αριθμός των υποδοχέων της τρανσφερρίνης του πλακούντα αυξάνεται, έτσι ώστε να προσλαμβάνεται περισσότερος σίδηρος από τον πλακούντα. Η υπερβολική μεταφορά σιδήρου στο έμβryo μπορεί να αποτραπεί από την πλακουντιακή σύνθεση της φερριτίνης. Όταν οι μητρικές πηγές σιδήρου έχουν εξαντληθεί και υπάρχει αναιμία, τα αποθέματα σιδήρου του εμβρύου κινδυνεύουν να είναι ανεπαρκή (Fall et al., 2004). Ορισμένα στοιχεία δείχνουν επίσης, ότι στις εφηβικές εγκυμοσύνες υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ανεπάρκειας σιδήρου και κατά συνέπεια σιδηροπενικής αναιμίας (Soares et al., 2010).

Εάν δεν αντιμετωπισθεί η αναιμία στις έγκυες γυναίκες, υπάρχει ενδεχόμενο αύξησης της περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας (World Health Organization. Nutritional anaemias, 1968). Σε μια μελέτη σχετικά με την μητρική αναιμία και την επακόλουθη θνησιμότητα, περίπου το ένα τρίτο των αναιμικών γυναικών είχαν μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, ενώ αναφέρθηκε ότι αν και η αναιμία μπορεί να συνέβαλε στη θνησιμότητα, δεν ήταν η μοναδική αιτία θανάτου σε πολλές από τις γυναίκες (Llewellyn-Jones, 1965). Η διεξαγωγή ελεγχόμενων μελετών παρέμβασης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων στη μείωση της μητρικής θνησιμότητας αποτελεί πρόκληση, καθώς απαιτούνται μεγάλα δείγματα και πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση της ποιότητας της υγειονομικής περίθαλψης στον κίνδυνο μητρικής θνησιμότητας, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπάρχει επίσης έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τα ποσοστά και τη σοβαρότητα ειδικά όταν συνυπάρχει παρασιτική λοίμωξη των αναιμικών εγκύων γυναικών ή των αναιμικών εγκύων με έλλειψη σιδήρου. Η έλλειψη σιδήρου συσχετίστηκε με χαμηλότερους δείκτες λεμφοκυτταρικής διέγερσης και η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου βελτίωσε τη διέγερση των λεμφοκυττάρων σε σοβαρά αναιμικές εγκύους από την Ινδία (Kandoi et al., 1991).



Διάγραμμα 2. Λεπτομερές πλαίσιο καταγραφής, της συγκέντρωσης της Hb σε γυναίκες με παρασιτική λοίμωξη (ελονοσία) (Rasmussen M. K. 2012).

Σε αρκετές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση σε σχήμα U μεταξύ των συγκεντρώσεων της μητρικής αιμοσφαιρίνης και του βάρους γέννησης (Murphy et al., 1986). Οι ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης συνήθως υποδεικνύουν μικρή αύξηση του όγκου του πλάσματος, η οποία αποτελεί επίσης κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης (Steer, 2000). Νεογνά με χαμηλότερο βάρος γέννησης από αναιμικές γυναίκες έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες (Agarwal et al., 1991). Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με δεδομένα από 691 γυναίκες στο Νεπάλ, προσαρμοσμένες μειώσεις στο βάρος του νεογνού κατά 38, 91, 187 και 153 g συσχετίστηκαν με συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης ≥ 120 , 90-109, 70-89 και < 70 g/L, αντίστοιχα. Οι προσαρμοσμένες σχετικές πιθανότητες για χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού ήταν 1,18, 1,69, 2,75 και 3,56 για συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης 120 g/L, 90-109, 70-89 και < 70 g / L, αντίστοιχα (Dreyfuss, 1999). Δοκιμές που περιελάμβαναν μεγάλους αριθμούς γυναικών με έλλειψη σιδήρου έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου βελτίωσε το βάρος γέννησης (Agarwal et al., 1991). Μερικοί ερευνητές ανέφεραν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της φερριτίνης ορού της μητέρας και του βάρους γέννησης και μια θετική συσχέτιση με τον πρόωρο τοκετό (Rondó et al., 1997). Αυτά τα ευρήματα πιθανώς υποδεικνύουν την παρουσία λοίμωξης, η οποία αυξάνει τη φερριτίνη ορού. Επιπλέον, υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι η μητρική σιδηροπενική αναιμία στην αρχή της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό βάρος γέννησης μετά από πρόωρο τοκετό (Murphy et al., 1986), ενώ σε μια μεγάλη μελέτη, οι Klebanoff et al. (1991) έδειξαν διπλάσιο κίνδυνο πρόωρου τοκετού με αναιμία κατά το δεύτερο τρίμηνο αλλά όχι κατά το τρίτο τρίμηνο.

Η αναιμία σε συνδυασμό με έλλειψη σιδήρου στο πρώτο ή το δεύτερο τρίμηνο συσχετίστηκε με 1,87 φορές υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αλλά η αναιμία από μόνη της δεν συσχετίστηκε (Dreyfuss, 1999). Σε μια ανάλυση 3728 τοκετών στη Σιγκαπούρη, 571 γυναίκες που ήταν αναιμικές τη στιγμή του τοκετού είχαν υψηλότερη συχνότητα πρόωρου τοκετού, από εκείνες που δεν ήταν αναιμικές, αλλά δεν παρατηρήθηκαν άλλες διαφορές είτε στις επιπλοκές της εγκυμοσύνης, είτε στα νεογνικές επιδράσεις (Singh et al., 1998). Έτσι, τα αποτελέσματα αρκετών μελετών συμφωνούν με μια συσχέτιση μεταξύ της μητρικής σιδηροπενικής αναιμίας στην αρχή της εγκυμοσύνης και ενός μεγαλύτερου κινδύνου πρόωρου τοκετού.

Η αναιμία μετά τον τοκετό προκαλείται σε μεγάλο βαθμό λόγω μεγάλης απώλειας αίματος ή λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης σιδήρου από τη διατροφή. Αυτό μπορεί συχνά να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως κόπωση, δύσπνοια και ζαλάδα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε τη χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου σε σύγκριση με την από

του στόματος χορήγηση σιδήρου για τη θεραπεία της αναιμίας στην περίοδο μετά τον τοκετό. Η μελέτη περιελάμβανε 15 δοκιμές με περισσότερα από 2000 άτομα μετά τον τοκετό. Η χρήση σιδήρου IV είχε ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης που ήταν υψηλότερες στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και με λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας ήταν καθησυχαστικό με ποσοστό αναφυλαξίας 0,6%. Η χρήση εφάπαξ δόσης σιδήρου IV σχετίζεται επίσης με σημαντική μείωση της σωματικής κόπωσης μέσα σε 12 εβδομάδες μετά την επιλόχεια αιμορραγία σε σύγκριση με το συμπλήρωμα σιδήρου από του στόματος. Η χρήση σιδήρου IV για επιλόχεια αναιμία σχετίζεται με βελτιωμένη σωματική απόδοση και ποιότητα ζωής (Daniilidis et al., 2018). Η μεμονωμένη ανεπάρκεια σιδήρου έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επιλόχειας κατάθλιψης. Η κατάθλιψη και το άγχος της αναιμικής μητέρας κλιμακώνονται στις 10 εβδομάδες καθώς και σε 9 μήνες μετά τον τοκετό. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δεικτών των επιπέδων σιδήρου (π.χ. αιμοσφαιρίνη, μέσος όγκος ερυθρών, κορεσμός τρανσφερρίνης) και διάφορων δεικτών συμπεριφοράς (π.χ. άγχος, στρες, κατάθλιψη). Η μελέτη κατέληξε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης σιδήρου στη μητέρα και της εμφάνισης κατάθλιψης, στρες και προβλημάτων γνωστικής λειτουργίας μετά τον τοκετό. Πράγματι, η χρόνια ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να επηρεάσει τη γενική ευημερία της μητέρας και να οδηγήσει σε κόπωση και μειωμένη ικανότητα εργασίας. Μπορεί επίσης να προκαλέσει ωχρότητα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, πονοκεφάλους, ζάλη και ευερεθιστότητα. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η αναιμία έχει επίσης συσχετιστεί με ανεπαρκή παραγωγή γάλακτος σε θηλάζουσες γυναίκες. Μια μελέτη που περιλάμβανε 630 θηλάζουσες γυναίκες κατέγραψε μεγαλύτερο ποσοστό ανεπαρκούς παραγωγής γάλακτος σε αναιμικές γυναίκες σε σύγκριση με μη αναιμικές (19,7% έναντι 11,4%, $p < 0,01$). Συγκεκριμένα, το 29,6% των γυναικών που εμφάνισαν ανεπαρκή παραγωγή γάλακτος ήταν αναιμικές μητέρες και το 20,8% ήταν μη αναιμικές. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαλευκανθεί εάν αυτή η σχέση είναι αιτιολογική και αν η θεραπεία της αναιμίας μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή γάλακτος και τη διάρκεια του θηλασμού (Henly et al., 1995).

4.3. Σπουδαιότητα της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη - Επιπτώσεις στο έμβρυο

Η επάρκεια σιδήρου είναι απαραίτητη για την παροχή οξυγόνου στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα για να υποστηριχθεί η αυξημένη ζήτηση οξυγόνου κατά την εγκυμοσύνη (Fisher & Nemeth, 2017). Η διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης της μητέρας υποστηρίζει τις απαιτήσεις οξυγόνου της εμβρυοπλακουντιακής

μονάδας. Επιπλέον, εκτός από την παροχή οξυγόνου ο σίδηρος στα κυτοχρώματα καταλύει τη δημιουργία ATP σε μια περίοδο που ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου στο έμβρυο είναι πολύ υψηλός, καθοδηγούμενος σε μεγάλο βαθμό από τη δομική ανάπτυξη των εμβρυϊκών οργάνων (Kuzawa, 1998).

Ο γενικός υποσιτισμός μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου και η έλλειψη βιταμινών, μετάλλων και μακροθρεπτικών συστατικών μπορεί να είναι εξίσου επιζήμια (Sanghvi et al., 2007). Όλα τα θρεπτικά συστατικά είναι σημαντικά για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των νευρωνικών κυττάρων, αλλά μερικά φαίνεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις κατά την όψιμη εμβρυϊκή και νεογνική χρονική περίοδο. Αυτά περιλαμβάνουν πρωτεΐνη, σίδηρο, ψευδάργυρο, σελήνιο, ιώδιο, φυλλικό οξύ και βιταμίνη A, χολίνη και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας (Rao et al., 2000).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η στέρηση σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει επιπτώσεις στα συμπεριφορικά, συναισθηματικά και γνωστικά αποτελέσματα των απογόνων. Σε βρέφη πιθήκους rhesus αυτή η στέρηση έχει συσχετιστεί με λιγότερο φόβο, λιγότερη αναστολή συμπεριφοράς και λιγότερη δραστηριότητα στους απογόνους (Golub et al., 2007), ενώ σε αρουραίους έχει συσχετιστεί με λιγότερη αυθόρμητη δραστηριότητα και κακή απόδοση σε πολλά γνωστικές και συμπεριφορικές εργασίες (Bourque et al., 2008). Αν και οι Golub et al. (2006) πρότειναν ότι η επίδραση των επιπέδων του σιδήρου στη συμπεριφορά και τη συναισθηματική κατάσταση κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να είναι ένα νέο και δυνητικά πολύτιμο εύρημα στον ανθρώπινο πληθυσμό, ωστόσο έχει μελετηθεί ελάχιστα στα βρέφη.

Οι Hernandez-Martinez et al. (2011) υπέθεσαν ότι, σε ένα δείγμα εγκύων γυναικών από την Ισπανία (ανεπτυγμένη χώρα) με καλή διατροφή, με χαμηλό ψυχοκοινωνικό κίνδυνο και των οποίων οι εγκυμοσύνες ελέγχονταν με συνήθεις μαιευτικές επισκέψεις, η έλλειψη σιδήρου μπορεί να έχει νευροσυμπεριφορικές συνέπειες και αυτές μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης. Σε αυτή τη μελέτη παρακολούθηθηκαν έγκυες γυναίκες εθελόντριες από την 13^η εβδομάδα της κύησης έως τον τοκετό και η παρακολούθησή τους πραγματοποιήθηκε σε διάστημα 4 ετών, (από το 2004 έως το 2008) από τη Μονάδα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου St Joan του Reus. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το τελικό δείγμα αποτελούνταν από 216 μητέρες ηλικίας από 18 έως 43 ετών και τα νεογνά τους (107 αγόρια και 109 κορίτσια). Την 15^η εβδομάδα, ο μαιευτήρας συνταγογραφούσε 40–60 mg σιδήρου/ημέρα και οι μητέρες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για να αξιολογήσουν την τήρηση των συμπληρωμάτων

σιδήρου. Όλες οι μητέρες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση έλαβαν συστηματικά συμπληρώματα σιδήρου από την 15η εβδομάδα περίπου. Η μέση ηλικία κύησης ήταν 39,3 εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης ήταν 3223,9 g. Οι αναλύσεις αίματος περιλάμβαναν τη μέτρηση φερριτίνης ορού όπως περιγράφεται στους Gómez et al. (2000), της τρανσφερρίνης ορού και του σιδήρου ορού με τυπικές μεθόδους. Για να οριστεί η έλλειψη σιδήρου, λήφθηκαν υπόψη δείκτες των κυκλοφορούντων επιπέδων σιδήρου και των αποθεμάτων σιδήρου σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Anaemia, I. D., & Assessment, P. 2001). Λόγω των αναγκών του εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά ως επακόλουθο της ανάπτυξής του, καθώς προχωρούσε η εγκυμοσύνη, αυξήθηκε και η έλλειψη σιδήρου.

Συνολικά, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι σε ένα πληθυσμό από ανεπτυγμένες χώρες, όπου η εγκυμοσύνη ελέγχεται προσεκτικά και οι έγκυες λαμβάνουν συστηματικά σιδηρούχα συμπληρώματα, η έλλειψη σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με ορισμένες πτυχές της νεογνικής συμπεριφοράς, με τους συσχετισμούς να διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης. Κατά τα αρχικά στάδια της κύησης, η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται με τη γενική αυτόνομη απόκριση του νεογνού, ενώ κατά τα μεταγενέστερα στάδια της εγκυμοσύνης, η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται επίσης με τη νεογνική κινητική ωριμότητα και την αυτορρύθμιση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την ιδέα ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι απαραίτητη για τις έγκυες γυναίκες που παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου σε κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά για να υποστηριχθεί ότι αυτές οι επιδράσεις είναι μη αναστρέψιμες, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και επί του παρόντος, πραγματοποιείται μια τριετής παρακολούθηση όπου αξιολογούνται τα γνωστικά, συμπεριφορικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά αυτών των παιδιών σε διάφορα στάδια της ανάπτυξής τους.

4.4. Πρόληψη της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη

Έως τώρα οι ενδείξεις σχετικά με την επίδραση της προφύλαξης από σίδηρο στην εγκυμοσύνη, στον προσδιορισμό της μείωσης του επιπολασμού της ανεπάρκειας σιδήρου παγκοσμίως και, κατά συνέπεια, της μείωσης των μητρικών και εμβρυϊκών επιπλοκών είναι ανεπαρκείς. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος και το όφελος από την προληπτική λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι υπό συζήτηση. Ο ΠΟΥ προτείνει την καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες που ζουν σε περιοχές με υψηλό επίπεδο ανεπάρκειας σιδήρου, καθώς η προληπτική χορήγηση σιδήρου

σε γυναίκες με χαμηλά αποθέματα έχει σημαντικά οφέλη. Παρόλα αυτά, η πρόληψη σιδήρου χρησιμοποιείται και στις βιομηχανικές χώρες (World Health Organization, 2012).

Η σωστή δοσολογία συμπληρωμάτων σιδήρου για πρόληψη είναι ασαφής. Οι τρέχουσες οδηγίες υποδεικνύουν 60–120 mg σιδήρου/ημέρα. Οι χαμηλότερες δόσεις δεν δείχνουν κανένα αποτέλεσμα. Αντίθετα, οι δόσεις ≥ 120 mg/ημέρα συνεπάγονται αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και κατά συνέπεια οδηγούν σε κακή συμμόρφωση (World Health Organization, 2012).

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αύξηση της κατανάλωσης σιδήρου κατά περίπου 15 mg/ημέρα (σε περίπου 30 mg/ημέρα), ποσότητα που καλύπτεται εύκολα από τα περισσότερα σκευάσματα βιταμινών που χορηγούνται προγεννητικά. Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2012, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μείωσε τον κίνδυνο αναιμίας της κυοφορούσας στο τέλος της εγκυμοσύνης κατά 70% και ανεπάρκειας σιδήρου στο τέλος της εγκυμοσύνης, κατά 57%. Σύμφωνα με τις οδηγίες του WHO, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου και φυλλικού οξέος από το στόμα συνιστάται ως μέρος της προγεννητικής φροντίδας για τη μείωση του κινδύνου χαμηλού βάρους γέννησης, αναιμίας της μητέρας και ανεπάρκειας σιδήρου (Organisation WH, 2012).

Η διαλείπουσα λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (μία έως τρεις φορές την εβδομάδα) φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με την καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων για την πρόληψη της αναιμίας στο τέλος της εγκυμοσύνης και είναι καλύτερα ανεκτή. Γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία (αιμοσφαιρίνη πρώτου ή τρίτου τριμήνου <11 g/dL ή δεύτερου τριμήνου $Hb \leq 10,4$ g/dL και χαμηλή φερριτίνη ορού) θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον συμπλήρωμα σιδήρου 30 έως 120 mg την ημέρα μέχρι να υποχωρήσει η αναιμία.

4.5. Διάγνωση της έλλειψης σιδήρου και της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη

Όπως αναλύεται και παρακάτω η εγκυμοσύνη αυξάνει τη ζήτηση σιδήρου από τη μητέρα για τρεις λόγους: 1) Οι όγκοι του μητρικού πλάσματος και αίματος αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Fisher & Nemeth, 2017), 2) κάθε επιπλέον γραμμάριο αιμοσφαιρίνης που συνθέτει η μητέρα απαιτεί προσθήκη 3,46 mg στοιχειακού σιδήρου και 3) το έμβryo χρειάζεται σίδηρο για τις δικές του μεταβολικές ανάγκες καθώς και για τη συγκέντρωση των ενδογενών του αποθεμάτων σιδήρου που θα χρησιμοποιηθούν κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του (Cao & O'Brien, 2013). Ο πλακούντας είναι ένα πολύ ενεργό μεταβολικά όργανο με μεγάλες απαιτήσεις σε σίδηρο. Έχει την ικανότητα να αποθηκεύει

σίδηρο σε μόνιμα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα και να λειτουργεί ρυθμιστικά σε περιόδους χαμηλής μητρικής παροχής σιδήρου (Cao & O'Brien, 2013). Συνολικά, η εγκυμοσύνη απαιτεί επιπλέον 1 g σιδήρου, σχετικά ίσα κατανεμημένο μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου.

Κάποιες βασικές διαγνωστικές εξετάσεις ώστε να διερευνηθεί η πιθανή έλλειψη σιδήρου ή η εμφάνιση αναιμίας περιγράφονται παρακάτω. Η πρώτη εξέταση για τη διερεύνηση της αναιμίας περιλαμβάνει δείκτες αιμοσφαιρίνης και ερυθροκυττάρων, γενικά το αιματολογικό προφίλ με τις ακόλουθες «κλασικές» παραμέτρους:

- Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης
- Αιματοκρίτης (δεν απαιτείται εάν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin - Hb) έχουν ελεγχθεί σωστά)
- Μέσος Όγκος Ερυθρών (Mean Corpuscular Volume - MCV) (εάν είναι κάτω από 70 fl και η φερριτίνη είναι φυσιολογική, ένδειξη για θαλασσαιμία ή αιμοσφαιρινοπάθεια [HbC, HbE])
- Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης (Mean Corpuscular Hemoglobin - MCH) (χωρίς πρόσθετες πληροφορίες, εάν έχει δοκιμαστεί το MCV)
- Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνη MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
- Αριθμός ερυθροκυττάρων
- Εύρος κατανομής ερυθρών (RDW)
- Περιστασιακά: αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων

Πιο αναλυτικά, ο ορισμός της αναιμίας που προτείνεται από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων είναι «μια τιμή Αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin – Hb)» ή «Αιματοκρίτη (hematocrit - Hct)» μικρότερη από το πέμπτο εκατοστημόριο της κατανομής της Hb ή Hct σε έναν υγιή πληθυσμό αναφοράς με βάση το στάδιο της εγκυμοσύνης. Η τρέχουσα ταξινόμηση αναφέρει τα ακόλουθα επίπεδα ως ενδεικτικά αναιμίας: επίπεδα Hb (g/dL) και Hct (ποσοστό) κάτω από 11 g/dL και 33%, αντίστοιχα, στο πρώτο τρίμηνο, 10,5 g/dL και 32%, αντίστοιχα, στο δεύτερο τρίμηνο και 11 g/dL και 33%, αντίστοιχα, στο τρίτο τρίμηνο. Εάν το επίπεδο αιμοσφαιρίνης έχει πέσει κάτω από τη φυσιολογική οριακή τιμή για κάθε στάδιο της εγκυμοσύνης, το αρχικό βήμα είναι η διερεύνηση της ασθενούς για σιδηροπενική αναιμία. Λόγω των πολυάριθμων δυσμενών συνεπειών στην υγεία της μητέρας και του εμβρύου που προκαλεί η σιδηροπενική αναιμία κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης, η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

Ανεξάρτητα από την εγκυμοσύνη, είτε σε οποιαδήποτε άλλη στιγμή, ο προσδιορισμός των επιπέδων σιδήρου και τρανσφερρίνης στον ορό, δεν προσφέρει πρόσθετα οφέλη στον προσδιορισμό του εάν υπάρχει ανεπάρκεια σιδήρου. Αυτό οφείλεται στο ότι τα επίπεδα σιδήρου στον ορό ειδικότερα, υπόκεινται σε μια ποικιλία παραγόντων που τα επηρεάζουν, όπως ημερήσιες, ενδοατομικές και μεταξύ διαφόρων ατόμων διακυμάνσεις. Τα επίπεδα φερριτίνης ορού εντός του φυσιολογικού εύρους, σε συνδυασμό με κορεσμό τρανσφερρίνης μικρότερο από 15% είναι ένδειξη λανθάνουσας ανεπάρκειας σιδήρου, καθώς πλέον απελευθερώνεται περισσότερος σίδηρος από την κυκλοφορούσα τρανσφερρίνη προκειμένου να διατηρηθεί η ερυθροποίηση (Gibson, 2005). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διακυμάνσεις των επιπέδων σιδήρου επηρεάζουν επίσης τον υπολογισμό του κορεσμού της τρανσφερρίνης και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδείς ερμηνείες.

Για διαγνωστική διευκρίνιση, είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν τα επίπεδα ερυθρών αιμοφαιρίων και ‘φερριτίνης ορού (Serum Ferritin - SF)’. Σε έναν ασθενή χωρίς άλλα προβλήματα υγείας, ο προσδιορισμός των επιπέδων φερριτίνης ορού, τα οποία συσχετίζονται με τα αποθέματα σιδήρου, είναι το τρέχον «χρυσό πρότυπο» για την ανίχνευση της IDA μέσω εργαστηριακής έρευνας (Gibson, 2005). Η πιο αξιόπιστη παράμετρος για τη διερεύνηση της πιθανής ανεπάρκειας σιδήρου είναι η SF και συνιστάται έλεγχος της συγκέντρωσης SF στην αρχή της εγκυμοσύνης. Εάν η SF είναι < 30 g/L, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εξάντλησης των αποθεμάτων σιδήρου, ακόμη και απουσία αναιμίας. Μια τιμή SF < 30 g/L που σχετίζεται με συγκέντρωση Hb < 11 g/dL κατά το πρώτο τρίμηνο, $< 10,5$ g/dL κατά το δεύτερο τρίμηνο και < 11 g/dL κατά το τρίτο τρίμηνο είναι διαγνωστικό στοιχείο για IDA σε έγκυες γυναίκες (Ari et al., 2015).

Η αξιολόγηση των επιπέδων της ‘C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (C-Reactive Protein - CRP)’ μπορεί να βοηθήσει στη λήψη της σωστής διάγνωσης, εξαιρουμένων των λοιμώξεων ή της φλεγμονής. Εάν η τιμή της CRP είναι αυξημένη, συνιστάται επαναξιολόγηση του επιπέδου SF μετά την κανονικοποίηση της συγκέντρωσης της CRP. Όταν τα επίπεδα φερριτίνης είναι ≥ 30 g/L, εκτός από τη μέτρηση των επιπέδων CRP, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν και άλλες διαγνωστικές έρευνες όπως ο προσδιορισμός κορεσμού τρανσφερρίνης και σιδήρου ορού (Breymann & Auerbach, 2017). Εάν το επίπεδο της φερριτίνης είναι φυσιολογικό, μια τιμή τρανσφερρίνης ορού $< 15\%$ υποδεικνύει λανθάνουσα ανεπάρκεια σιδήρου, επειδή απελευθερώνεται περισσότερος σίδηρος από την κυκλοφορία του αίματος μέσω της τρανσφερρίνης για να διασφαλιστεί η ερυθροποίηση. Τα επίπεδα σιδήρου στον

ορό είναι ευαίσθητα σε ημερήσιες διακυμάνσεις, επομένως, συνήθως, η αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου και τρανσφερρίνης στον ορό βοηθά στη διάγνωση, αν και η SF αντιπροσωπεύει το σωστό εργαλείο (Breyman & Auerbach, 2017).

Μια άλλη παράμετρος που θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την ανίχνευση ανεπάρκειας σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην περίπτωση φυσιολογικών τιμών φερριτίνης και αυξημένης CRP, είναι τα επίπεδα 'Διαλυτών Υποδοχέων τρανσφερρίνης (Soluble Transferrin Receptor - sTfR). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς τρανσφερρίνης ορού αυξάνονται σε καταστάσεις ανεπάρκειας σιδήρου ή υπό συνθήκες αυξημένων κυτταρικών απαιτήσεων σιδήρου, και έτσι παρέχουν μια ευαίσθητη και ειδική ένδειξη αλλαγών στην κινητική του σιδήρου. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση (π.χ. Θαλασσαιμία), παρουσιάζουν επίσης υψηλό υποδοχέα τρανσφερρίνης ορού και αυτό ανεξάρτητα από τα αποθέματα σιδήρου. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η αύξηση των τιμών του sTfR σχετίζεται με αυξημένη διέγερση της ερυθροποίησης και μια σημαντική απαίτηση σε σίδηρο λόγω του εξαρτώμενου από τον σίδηρο πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις sTfR στην πρώτη περίοδο της εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζονται με αναστολή της ερυθροποίησης στο πρώτο τρίμηνο, όπως έχουν δείξει ορισμένες μελέτες.

Τα αποθέματα σιδήρου βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ στο τέλος της κύησης και αντιπροσωπεύουν 12 mg ανά κίλο σωματικού βάρους (Oski & Naiman, 1982). Τα αποθέματα σιδήρου είναι αναλογικά μεγαλύτερα στα νεογνά από ότι στα μεγαλύτερα βρέφη, τα παιδιά και τους ενήλικες. Η μέση συγκέντρωση φερριτίνης ορού ομφάλιου λώρου για το τελειόμηνο βρέφος είναι 170 mg/L και το πέμπτο εκατοστημόριο είναι 59 (Lorenz et al., 2013). Η αποθήκευση σιδήρου μπορεί να εκτιμηθεί από τη συγκέντρωση φερριτίνης ορού χρησιμοποιώντας νομογράμματα που τα συσχετίζουν με την περιεκτικότητα σε σίδηρο στο ήπαρ. Το αρνητικό ισοζύγιο εμβρυϊκού σιδήρου μπορεί να αναγνωριστεί κλινικά από μια χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό του ομφάλιου λώρου, η οποία υποδηλώνει απώλεια εμβρυϊκών αποθεμάτων σιδήρου (Siddappa et al., 2007). Μειωμένες συγκεντρώσεις φερριτίνης εμφανίζονται σε βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με έλλειψη σιδήρου με συγκεντρώσεις φερριτίνης ορού <13,4 mg/L, μητέρες με υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης, μητέρες που καπνίζουν και μητέρες με ανοχή στη γλυκόζη/σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Petry et al., 1992). Επίσης, έχει αναφέρει ότι τα δίδυμα βρέφη μπορεί να έχουν δυσαρμονική εναπόθεση σιδήρου όπου το ένα βρέφος μπορεί να εμφανίζει βαθιά έλλειψη σιδήρου (Ru et al., 2018).

4.6. Αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου στην εγκυμοσύνη

Για τους περισσότερους κλινικούς γιατρούς είναι ξεκάθαρο, ότι οι καταστάσεις ανεπάρκειας σιδήρου και η αναιμία πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα. Ακόμη και σε περιπτώσεις με ήπια αναιμία, είναι συχνά δύσκολο να προβλέψουμε την πορεία της ασθένειας ή εάν η κατάσταση ενδέχεται να επιδεινωθεί. Οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβρυο αυξάνονται όσο η αναιμία γίνεται πιο σοβαρή. Οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν αποφασίζεται η θεραπευτική προσέγγιση που θα χρησιμοποιηθεί, είναι ο χρόνος που έχει απομείνει μέχρι τον τοκετό, η σοβαρότητα της αναιμίας, οι πρόσθετοι κίνδυνοι (π.χ. πρόωρος τοκετός), η μητρική συννοσηρότητα καθώς και οι επιθυμίες της ίδιας της εγκύου (π.χ. άρνηση λήψης αίματος σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας). Έως σήμερα οι κύριες θεραπευτικές επιλογές για την αναιμία περιλαμβάνουν χορήγηση σιδήρου από το στόματος, ή μέσω της παρεντερικής οδού, η διέγερση της αιμοποίησης με αυξητικούς παράγοντες σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη) και η χορήγηση αυτόλογου αίματος (Bashiri et al., 2003).

Οι οδοί χορήγησης του σιδήρου περιλαμβάνουν την από το στόματος και την παρεντερική χορήγηση. Η παρεντερική θεραπεία με σίδηρο ενδείκνυται στην εγκυμοσύνη από το δεύτερο τρίμηνο και μετά και η καταλληλότερη παρεντερική οδός είναι η ενδοφλέβια. Η ενδομυϊκή χορήγηση σιδήρου δεν φαίνεται να είναι λιγότερο τοξική ή ασφαλέστερη από την ενδοφλέβια (Ari et al., 2015). Η από το στόματος χορήγηση σιδήρου αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης που συνιστάται στην εγκυμοσύνη σε περίπτωση ήπιας σιδηροπενικής αναιμίας και ανεπάρκειας σιδήρου χωρίς αναιμία. Τα διαφορετικά σκευάσματα σιδήρου για χορήγηση από το στόμα είναι άλατα σιδήρου (II), σύμπλοκο πολυμαλτόζης σιδήρου (III) και λιποσωμικός σίδηρος (Breyman et al., 2017). Τρία άλατα σιδήρου τα οποία είναι ήδη διαθέσιμα είναι ο θειικός σίδηρος, ο γλυκονικός σίδηρος και ο φουμαρικός σίδηρος. Μία από τις λίγες διαθέσιμες από το στόματος ενώσεις σιδήρου (III) είναι το ‘Σύμπλοκο Πολυμαλτόζης Σιδήρου (III) (Iron (III) Polymaltose Complex - IPC)’ δεξτριφερρόνη και η συνιστώμενη δόση είναι 100–200 mg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα άλατα σιδήρου, το IPC έχει την ίδια αποτελεσματικότητα αλλά ανώτερο προφίλ ασφάλειας, όπως έχουν δείξει ορισμένες μελέτες (Geisser, 2007). Ο λιποσωμικός σίδηρος, ένα παρασκεύασμα πυροφωσφορικού σιδήρου που σχετίζεται με το ασκορβικό οξύ και μεταφέρεται μέσα σε μια φωσφολιπιδική μεμβράνη, είναι ένας από το στόματος σίδηρος νέας γενιάς, που παρουσιάζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του κατά την εγκυμοσύνη (Parisi et al., 2017).

Η από του στόματος θεραπεία με σίδηρο μπορεί να μετατραπεί σε ενδοφλέβια θεραπεία σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις, όπως αδύναμη ή απουσία απόκρισης στον από του στόματος χορήγηση σιδήρου, χαμηλή απορρόφηση λόγω εντερικής νόσου, δυσανεξία στο σίδηρο από το στόμα, έλλειψη συμμόρφωσης ή ανάγκη για ταχεία και επαρκή θεραπεία (αιμορραγία λόγω πλακούντα praevia, προχωρημένης ηλικίας κύησης κ.λπ.) (Breymann et al., 2017). Η χορήγηση σιδήρου και δεξτράνης έχει περιοριστεί στην εγκυμοσύνη λόγω του υψηλού ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορεί να είναι και πολύ σοβαρές. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση γλυκονικού σιδήρου. Τα πιο πρόσφατα προϊόντα του σιδήρου IV επιτρέπουν τη χρήση υψηλών δόσεων σε μία μόνο χορήγηση (Auerbach & Deloughery, 2016). Ένα από αυτά είναι η σακχαρόζη σιδήρου, καθώς το σύμπλεγμα ενδοφλέβιας σακχαρόζης σιδήρου εμφανίζει ένα προφίλ παρενεργειών καλύτερο από το σίδηρο που χορηγείται από το στόμα και είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην εγκυμοσύνη (Kriplani et al., 2013). Ωστόσο, η μέγιστη δόση σε μία μόνο χορήγηση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg. Ένα άλλο πρόσφατο προϊόν του σιδήρου IV είναι η πολυμαλτόζη σιδήρου, η οποία παρουσιάζει σημαντική αποτελεσματικότητα όσον αφορά στις βελτιώσεις των αιματολογικών παραμέτρων. Να σημειωθεί όμως ότι σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών όπως πονοκέφαλος, συμπτωματική υπόταση, πόνος στην πλάτη, καούρα, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια, ναυτία, ταχυκαρδία, εξάνθημα και έμετος (Qassim et al., 2018). Όταν πρόκειται για ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση η μέγιστη δόση σε μία μόνο χορήγηση μπορεί να είναι πάνω από 2500 mg. Επιπλέον, η καρβοξυμαλτόζη σιδήρου (FMC) Ferinject® αποτελεί το σκεύασμα πρώτης επιλογής σε περιπτώσεις στις οποίες συνιστάται ενδοφλέβια θεραπεία σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη και είναι γνωστό ότι η FMC δεν διαπερνά τον πλακούντα (Breymann et al., 2017). Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1000 mg/20 mL.

Γενικά, συστήνεται να πραγματοποιούνται παρακολουθήσεις μετά από 2-4 εβδομάδες για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Μετά την ομαλοποίηση των τιμών της Hb, η από του στόματος χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον άλλους 4-6 μήνες έως ότου επιτευχθεί ένα επίπεδο φερριτίνης περίπου 50 ng/mL και κορεσμός τρανσφερρίνης τουλάχιστον 30% (Breymann & Auerbach, 2017).

Μια πολύ πρόσφατη μελέτη που ολοκληρώθηκε και δημοσιεύθηκε το 2022 και διεξήχθη σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Τουρκία έδειξε ότι δεν υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές κατά την ημερήσια πρόσληψη σιδήρου συγκριτικά με την πρόσληψη σιδήρου κάθε δεύτερη ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πιο αναλυτικά, η μελέτη περιελάμβανε μια ομάδα με 111 γυναίκες που λάμβαναν καθημερινά φουμαρικό σίδηρο και μια ομάδα με 106

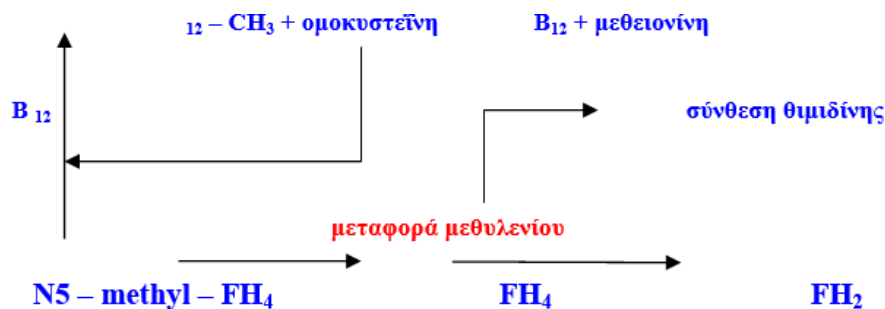
γυναίκες που λάμβαναν κάθε δεύτερη ημέρα. Στην τρέχουσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου και μετά από δύο μήνες θεραπείας για να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν σύμφωνα με την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπληρώματα σιδήρου κάθε δεύτερη μέρα είναι εξίσου αποτελεσματικά με την ημερήσια πρόσληψη για τη θεραπεία της IDA με λιγότερες γαστρεντερικές παρενέργειες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Karakoc et al., 2022).

5. Κοβαλαμίνη - Βιταμίνη B₁₂

Η βιταμίνη B₁₂ είναι απαραίτητη για το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια, καθώς επίσης είναι απαραίτητη για τη νευρολογική λειτουργία και την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (Finer et al., 2014). Καθώς οι φυσικές πηγές τροφίμων που περιέχουν τη B₁₂ είναι ζωικής προέλευσης, κάποιιοι πληθυσμοί λόγω πολιτισμού, φτώχειας ή πεποιθήσεων, πχ χορτοφάγοι ή vegan, μπορεί να ακολουθούν διατροφές οι οποίες στερούνται ή είναι φτωχές σε B₁₂. Στους ενήλικες συνιστάται ημερήσια πρόσληψη 2,4 mg βιταμίνης B₁₂ και το συνολικό απόθεμα στο σώμα ενηλίκων υπολογίζεται συνήθως από 3 έως 5 mg (Finglas et al., 2000). Μειωμένα αποθέματα της B₁₂ του σώματος είτε λόγω ανεπαρκούς δέσμευσης της, είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψής της ή λόγω δυσαπορρόφησης, θα οδηγήσει τελικά σε κατάσταση ανεπάρκειας. Κάτω από ένα ορισμένο όριο ανεπάρκειας, η B₁₂ είναι πλέον ανεπαρκής για την υποστήριξη βιοχημικών διαδικασιών που απαιτούν τη βιταμίνη, οδηγώντας σε διαταραχές στις λειτουργίες και στη δομή των κυττάρων.

Η B₁₂ αποτελεί ένα από τα απαραίτητα συστατικά που απαιτούνται για τη σύνθεση του DNA, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων και είναι ζωτικής σημασίας για τη νευρολογική λειτουργία και την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (Finer et al., 2014). Η βιταμίνη B₁₂ είναι επίσης ένας συμπαράγοντας για τρεις κύριες αντιδράσεις: τη μετατροπή του μεθυλομαλονικού οξέος προς ηλεκτρικό συνένζυμο A, τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και τη μετατροπή του 5-μεθυλτετραϋδροφολικού σε τετραϋδροφολικό (Hunt et al., 2014). Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του DNA και του μεταβολισμού των κυττάρων επιφέροντας σοβαρές κλινικές συνέπειες (Green et al., 2017). Τόσο η B₁₂ όσο και το φυλλικό οξύ συνδέονται στενά μέσω του συνεταιρικού τους ρόλου στο μεταβολισμό του άνθρακα και έτσι πιθανές διαταραχές του αίματος που προκύπτουν από την ανεπάρκεια κάποιας από τις δύο βιταμίνες δεν είναι εύκολο να διακριθούν. Έλλειψη οποιουδήποτε από αυτά τα δύο συστατικά προκαλεί διαταραχές στη σύνθεση του DNA που έχουν ως αποτέλεσμα την παράταση της φάσης S του κυτταρικού κύκλου (Steinberg et al., 1983). Η παράταση του κυτταρικού κύκλου, σχετίζεται με καθυστερημένη μετανάστευση των αντιγράφων και η επιβράδυνση της αντιγραφής του DNA, προκύπτει από αποτυχία της μετατροπής της δεοξουριδίνης, που εξαρτάται από το φυλλικό οξύ στη δεοξυθυμιδίνη. Η τριφωσφορική δεοξουριδίνη που συσσωρεύεται, ενσωματώνεται στο DNA, έτσι αποτυγχάνει η προσδεση της DNA

πολυμεράσης και προκύπτουν επαναλαμβανόμενοι ελαττωματικοί κλώνοι DNA (Duthie et al., 1997). Η επιδιόρθωση του DNA οδηγεί τελικά σε θραύσματα κλώνων DNA, κατακερματισμό και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο (Koury et al., 1997).



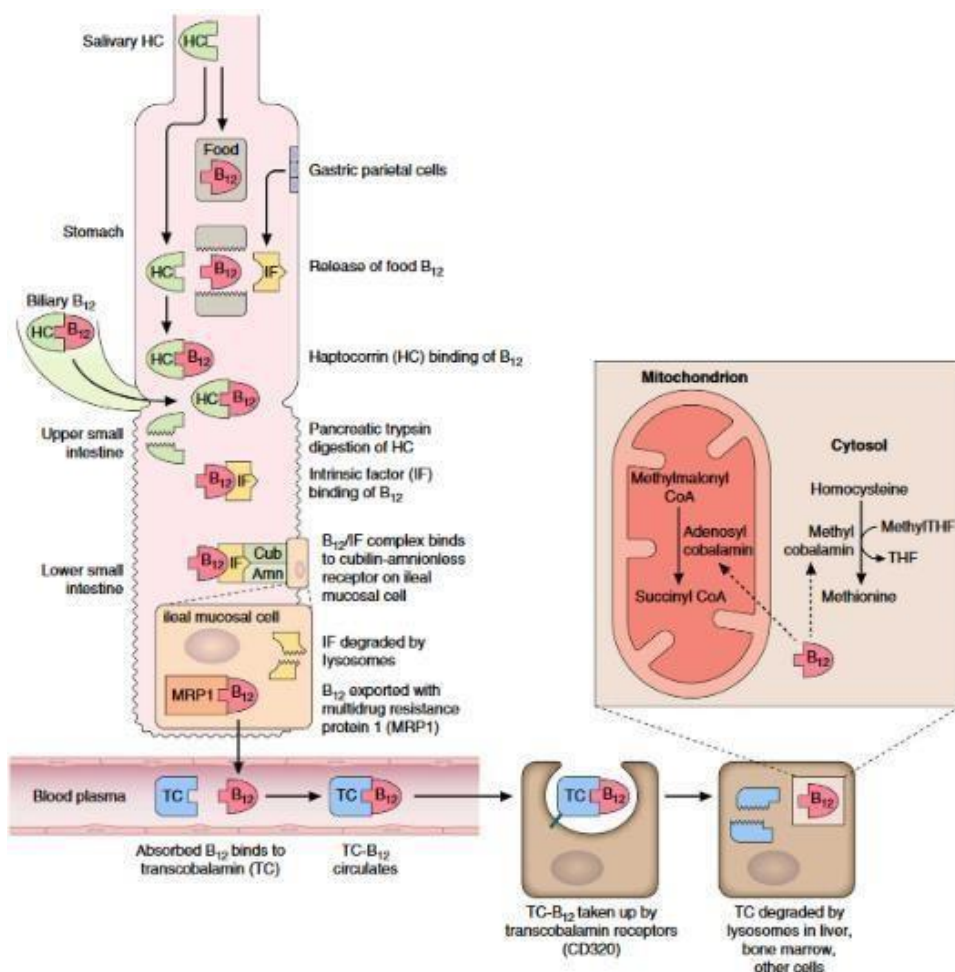
Διάγραμμα 3. Κύριοι οδοί μεταβολισμού B12 και φυλλικού οξέος (Δρόσος Γ. 2010).

Η καθυστέρηση της σύνθεσης του DNA:

- Δημιουργεί ασυγχρονία μεταξύ ωρίμανσης του ερυθροβλάστη και αιμοσφαιρινοποίησης. Έτσι, η αιμοσφαιρινοποίηση μπορεί να έχει ολοκληρωθεί χωρίς όμως ο ερυθροβλάστης να έχει ολοκληρώσει όλες τις μειωτικές του διαιρέσεις, αλλά μόνο τρεις από αυτές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να έχουμε ερυθρά μεγάλα και πλούσια σε αιμοσφαιρίνη (μακροκύτταρα) αλλά πολύ λίγα σε αριθμό διότι λείπει μία μιτωτική διαίρεση και ακόμη διότι ένας αριθμός ερυθροβλαστών πεθαίνει εντός του μυελού πριν δώσει γένεση σε ερυθροκύτταρα (ενδομυελική αιμόλυση – μη αποδοτική ερυθροποίηση) (Γεωργούλης, 2003).
- Τα παραγόμενα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα είναι λίγα σε αριθμό, φέρουν υπερκατάτμητο πυρήνα και έχουν μεγάλο μέγεθος (Φερτάκης, 1991).
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλός (Πάγκαλης, 2008).
- Τα επιθήλια του γαστρεντερικού σωλήνα παρουσιάζουν ατροφία (Δρόσος, 2010).
- Επί ελλείψεως B12, χωρίς παράλληλη έλλειψη φυλλικού οξέος, βλάπτονται οι πλάγιες και οπίσθιες δέσμες του νωτιαίου μυελού με αποτέλεσμα διαταραχές της εν τω βάθει αισθητικότητας.

Η υπερομοκυστεϊναιμία (αύξηση της ομοκυστεϊνης) προέρχεται είτε από έλλειψη φυλλικού οξέος ή B12, είτε από ένα «ελάττωμα» στην αναγωγή του τετραϋδροφυλλικού μεθυλενίου (συγγενής). Συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικά, φλεβικές θρομβώσεις, και τελευταίες μελέτες σε έγκυες γυναίκες, την

ενοχοποιούν για αυξημένο κίνδυνο γέννησης παιδιών με ελλείματα στο νωτιαίο σωλήνα (Thompson et al., 2009; Seyit et al., 2010).



Εικόνα 11. Φυσιολογική οδός απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ και της πρόσληψής της από τα κύτταρα. Η B₁₂ που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής απελευθερώνεται στο στομάχι και συνδέεται με την αποκορρίνη (HC) του σάλιου. Στο λεπτό έντερο, η B₁₂ που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής και η B₁₂ των χοληφόρων απελευθερώνεται από το HC από τις παγκρεατικές πρωτεάσες και συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα (IF). Το σύμπλεγμα IF-B₁₂ στη συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα cubam και απελευθερώνεται στο πλάσμα όπου προσδένεται στην τρανσκοβαλαμίνη (TC). Η TC παρέχει τη B₁₂ στον υποδοχέα TC (CD320) στα κύτταρα και μετά την απελευθέρωσή της στο κύτταρο, η B₁₂ ανάγεται και μετατρέπεται σε αδενοσυλοκοβαλαμίνη στα μιτοχόνδρια και μεθυλοκοβαλαμίνη στο κυτταρόπλασμα, όπου χρησιμεύουν ως συμπαραγόντες για τις δύο εξαρτώμενες από τη B₁₂ αντιδράσεις (Green et al., 2017).

Υπάρχουν πολύπλοκοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη βιοδιαθεσιμότητα της B₁₂, προστατεύοντάς τη κατά τη διέλευσή της από την εντερική οδό και στη συνέχεια στη

διατήρηση των επιπέδων της και την πρόσληψή της από διάφορα κύτταρα (Nielsen et al., 2012) Όπως περιγράφεται στην εικόνα 3 η B₁₂ που λαμβάνεται μέσω της τροφής απελευθερώνεται στο στομάχι και συνδέεται με την απτοκορρίνη (Haptocorrin, HC) του σάλιου. Στο λεπτό έντερο, η B₁₂ της τροφής και η B₁₂ των χοληφόρων απελευθερώνεται από την απτοκορρίνη με τη δράση των πρωτεασών του παγκρέατος και συνδέεται με τον ενδογενή παράγοντα (Intrinsic factor, IF). Το σύμπλεγμα IF-B₁₂ στη συνέχεια αναγνωρίζεται και προσδένεται σε άλλους υποδοχείς, όπως ο υποδοχέας cubam, μέχρι να απελευθερωθεί στο πλάσμα όπου και προσδένεται στην τρανσκοβαλαμίνη (transcobalamin, TC). Στη συνέχεια, η τρανσκοβαλαμίνη παρέχει τη B₁₂ στον υποδοχέα της τρανσκοβαλαμίνης (CD320) ο οποίος εντοπίζεται πάνω σε διάφορα είδη κυττάρων και με αυτό τον τρόπο απελευθερώνεται η B₁₂ στα κύτταρα και μετατρέπεται σε αδενосуλοκοβαλαμίνη στα μιτοχόνδρια και μεθυλοκοβαλαμίνη στο κυτταρόπλασμα, όπου χρησιμεύουν ως συμπαραγόντες για τις δυο εξαρτώμενες από τη βιταμίνη B₁₂ αντιδράσεις.

Στον ορό του αίματος εντοπίζονται δύο διαφορετικές μορφές/σύμπλοκα της βιταμίνης B₁₂. Η B₁₂ μπορεί να συνδεθεί με την απτοκορρίνη σχηματίζοντας την ολο-απτοκορρίνη ή να προσδεθεί στην τρανσκοβαλαμίνη σχηματίζοντας την ολο-τρανσκοβαλαμίνη (holo TC). Η ολο-απτοκορρίνη αποτελεί περίπου το 80-94% της ενδογενούς B₁₂ του πλάσματος, ενώ η ολο-τρανσκοβαλαμίνη αποτελεί περίπου το 6-20% της δεσμευμένης B₁₂. Η περίσσεια βιταμίνης B₁₂ στην κυκλοφορία του αίματος, για παράδειγμα μετά από ενέσεις, συνήθως υπερβαίνει τη δεσμευτική ικανότητα της τρανσκοβαλαμίνης και απεκκρίνεται στα ούρα. Είναι γνωστό ότι η συνολική ποσότητα βιταμίνης B₁₂ που απορροφάται αυξάνεται με την πρόσληψη της βιταμίνης B₁₂ αλλά το ποσοστό της απορρόφησης μειώνεται καθώς αυξάνονται οι λαμβανόμενες δόσεις (Thiamin et al., 1998).

5.1. Αναιμία και έλλειψη της B₁₂

Η έλλειψη αρκετών βιταμινών έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη αναιμίας, με τη δεύτερη πιο κοινή να είναι η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂. Η κακοήθης αναιμία είναι μια μακροκυτταρική αναιμία που προκαλείται κυρίως από την έλλειψη βιταμίνης B₁₂ (Lahner et al., 2009). Όπως έχει ήδη αναλυθεί υπάρχουν αρκετοί λόγοι που οδηγούν σε έλλειψη της B₁₂, ένας από αυτούς είναι η έλλειψη ή η απενεργοποίηση του ενδογενούς παράγοντα. Για την ανάπτυξη της κακοήθους αναιμίας, έχουν αναφερθεί δύο πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να οδηγήσουν στην έλλειψη ή την απενεργοποίηση του ενδογενούς παράγοντα. Πρώτον, περίπου το 85% των ασθενών με κακοήθη αναιμία διαθέτουν αντισώματα έναντι των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων (GPCA) τα οποία τελικά επάγουν την καταστροφή

των τοιχωματικών κυττάρων από τα οποία παράγεται ο ενδογενής παράγοντας και επομένως αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία της παραγωγής του (Snow et al., 1999). Δεύτερον, το 40–80% των ασθενών με κακοήθη αναιμία παράγουν αντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα τα οποία τελικά καταλαμβάνουν τη θέση δέσμευσης της B₁₂ πάνω στον ενδογενή παράγοντα και έτσι παρεμποδίζεται η δέσμευση της B₁₂ η οποία φυσιολογικά βοηθά στην δράση του ενδογενή παράγοντα (Taylor et al., 1959).

Συνήθως οι ασθενείς με έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ παρουσιάζουν χαμηλή αιμοσφαιρίνη (Hb) και μακροκυττάρωση που τελικά οδηγεί σε ανάπτυξη κακοήθους αναιμίας (Oh et al., 2003). Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν όλοι οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης B₁₂ έχουν θετικότητα για εμφάνιση κακοήθους αναιμίας, υψηλό μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV) ή αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (GPCA) στον ορό του αίματος. Σε μία μελέτη που διεξήχθη το 2015 στην Ταϊβάν αναφέρεται ότι το 18,9 % των ασθενών με έλλειψη της B₁₂ διαγνώστηκαν τελικά με κακοήθη αναιμία, ενώ το 38,9% παρουσίασαν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, το 22,2% των ασθενών εμφάνισαν έλλειψη σιδήρου. (Sun et al., 2016)

5.2. Αίτια έλλειψης της βιταμίνης B₁₂

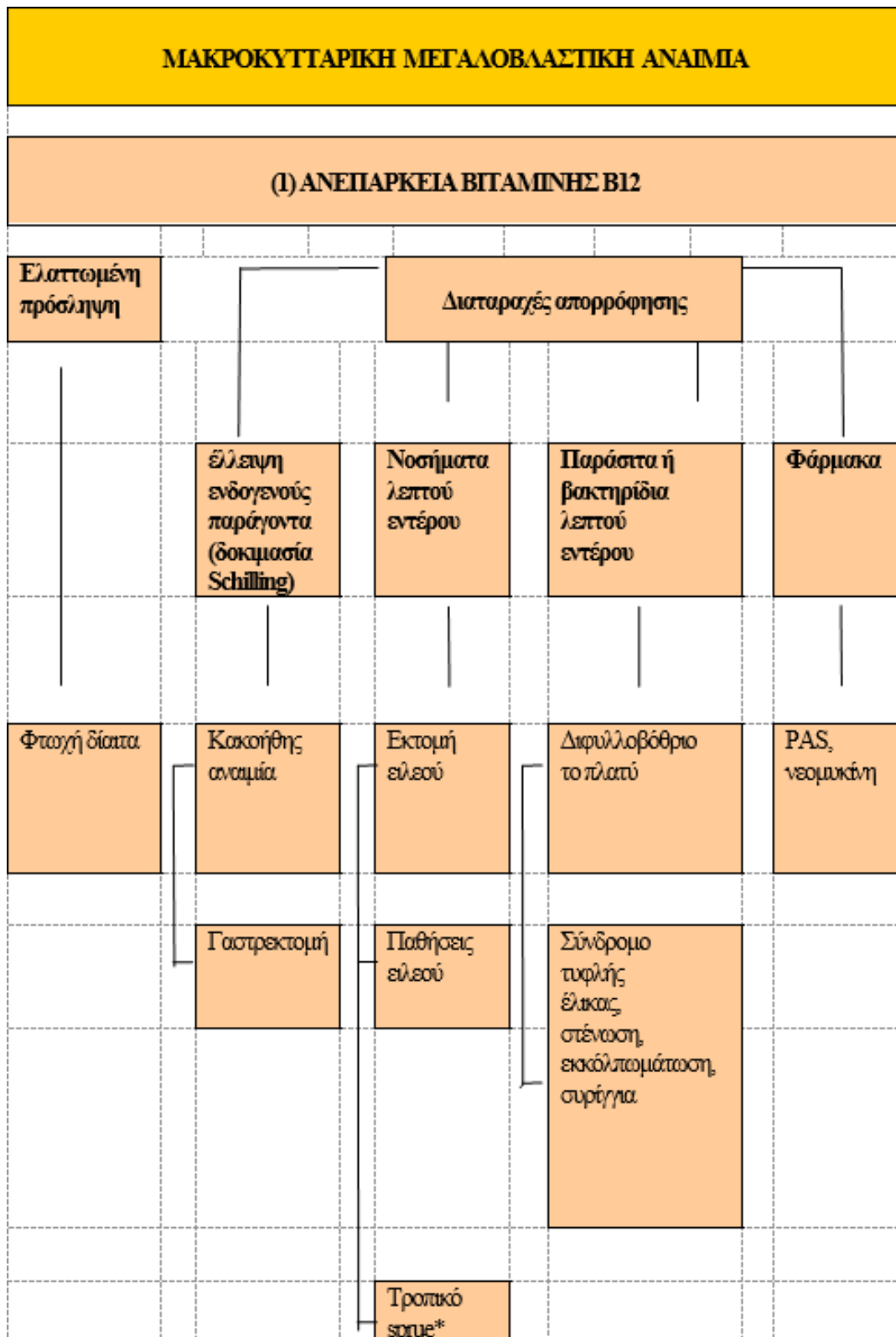
Υπάρχουν διάφορες αιτίες και ποικίλοι βαθμοί βαρύτητας της έλλειψης και της πιθανής προκαλούμενης ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂. Ένας τρόπος κατηγοριοποίησης των αιτιών είναι η διάκρισή τους σε αυτές που συχνά οδηγούν σε μεγαλοβλαστική αναιμία ή σε εμφανείς νευρολογικές διαταραχές και σε αυτές που συνήθως δεν σχετίζονται με αυτές τις διαταραχές (Stabler et al., 2013). Ο διαχωρισμός τους βασίζεται σε παθοφυσιολογικές εκτιμήσεις και στο βαθμό της σοβαρότητας της ανεπάρκειας που προκαλείται. Οι αιτίες που αναφέρονται ως σοβαρές συνήθως αφορούν σε ασθένειες οι οποίες διαταράσσουν τη φυσιολογική οδό απορρόφησης της B₁₂. Εάν η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ δεν διαγνωστεί έγκαιρα ή εάν δεν θεραπευτεί, μπορεί να καταλήξει γρήγορα σε σοβαρή έλλειψη και ανεπάρκεια της B₁₂ εκδηλώνοντας κλινικά χαρακτηριστικά ανεπάρκειας, είτε αιματολογικά είτε νευρολογικά ή και τα δύο. Παραδείγματα ασθενειών που μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ αποτελούν η κακοήθης αναιμία, η νόσος του ειλεού και οι περιπτώσεις χημικής αδρανοποίησης της B₁₂ από το υποξείδιο του αζώτου, ανάλογα με τη συχνότητα και τη διάρκεια της χρήσης του (O'Leary et al., 1985). Από την άλλη πλευρά, οι αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν ήπιας μορφής ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ περιλαμβάνουν διαταραχές που σχετίζονται με την ικανότητα να καταστεί βιοδιαθέσιμη η φυσική μορφή της B₁₂ που λαμβάνεται από τη διατροφή ή αφορούν σε έλλειψη της B₁₂ που

λαμβάνεται από συμπληρώματα είτε σε vegans ή, σε μικρότερο βαθμό, σε χορτοφάγους (Allen et al., 2008). Επιπλέον, διαταραχές στους μηχανισμούς που καθιστούν τη B12 που λαμβάνεται από τη διατροφή βιοδιαθέσιμη συμπεριλαμβάνουν και διαταραχές στην ποσότητα παραγωγής του γαστρικού οξέος, διαταράσσοντας την πρωτεολυτική δραστηριότητα του πεπτικού συστήματος (Carmel et al., 2001)

Όπως αναφέρεται και παραπάνω δυο βασικές αιτίες που οδηγούν σε ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 είναι η χαμηλή πρόσληψη και οι διαταραχές στην απορρόφησή της. Επιπροσθέτως, στις πιο κοινές αιτίες εμφάνισης ανεπάρκειας B₁₂ περιλαμβάνονται εκτός από την κακοήγη αναιμία που προαναφέρθηκε, η αχλωρυδρία, διάφορες βλάβες του ειλεού ή η πραγματοποίηση επέμβασης γαστρικής παράκαμψης (Allen et al., 2008). Επιπλέον, ορισμένες κληρονομικές μεταβολικές ασθένειες όπως οι διαταραχές μεθυλίωσης (RMD) οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη ολική ομοκυστεΐνη του πλάσματος και μειωμένη μεθειονίνη και S-αδενοσυλμεθειονίνη λόγω μειωμένης μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα B₁₂ όπως και συμβαίνει και σε καταστάσεις μειωμένης πρόσληψης B₁₂ από τη διατροφή. Επίσης, συνυπάρχουσα έλλειψη φυλλικού οξέος, το οποίο συμμετέχει στην πορεία σύνθεσης των πουρινών και των πυριμιδινών και μαζί με τη B₁₂ συμμετέχει στη διαδικασία μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη και πιο σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης B₁₂.

5.3. Διάγνωση της έλλειψης της B12

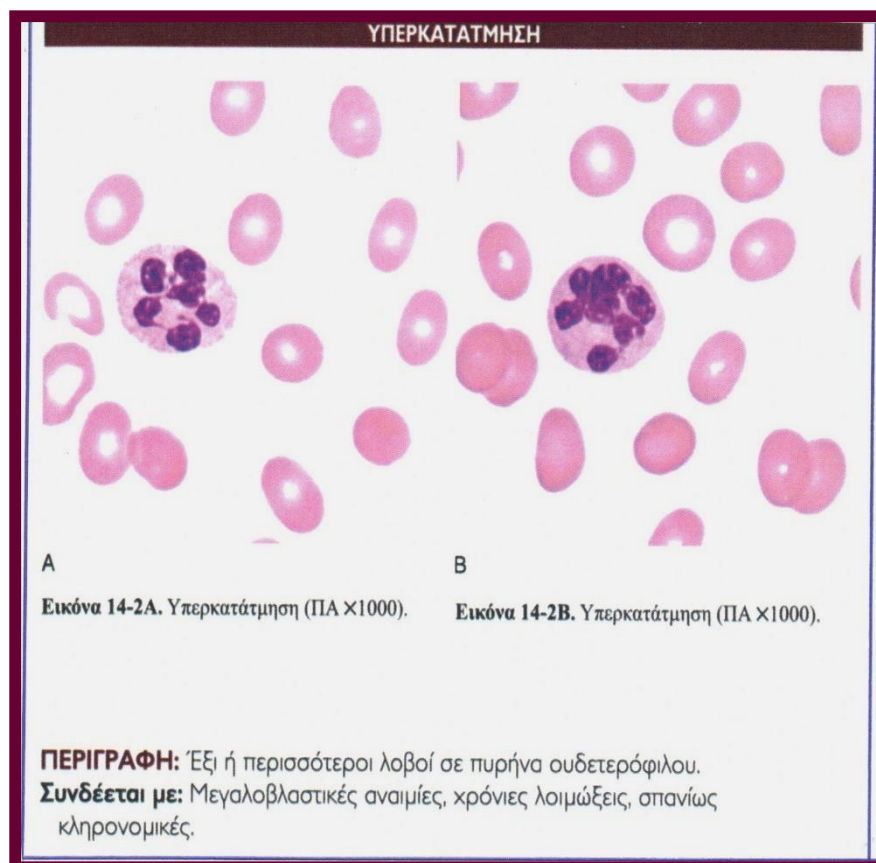
Δύο παθοφυσιολογικές διαδικασίες συμβάλλουν στην ανάπτυξη αναιμίας που προκύπτει από ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂. Εκτός από την αναποτελεσματική ερυθροποίηση που προκαλείται λόγω της απόπτωσης των πρόδρομων μεγαλοβλαστικών ερυθροειδών (Koury et al., 1997), τα ερυθροκύτταρα που παράγονται έχουν αυξημένη ακαμψία, μη φυσιολογικές πρωτεΐνες στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων που δυσκολεύουν την κυτταρική επιβίωση (Ballas et al., 1982). Η προκύπτουσα αιμόλυση σχετίζεται με 30% έως 50% μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης του πλάσματος, και αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης του ορού (De Klerk et al., 1981). Άλλο χαρακτηριστικό που προκύπτει από την αναποτελεσματική ερυθροποίηση και σχετίζεται με την εμφάνιση αιμόλυσης είναι τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης στον ορό, (Hussein et al., 1978) και τα αυξημένα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης στον ορό (Carmel et al., 1992). Προς το παρόν, δεν είναι πάντα σαφές το όριο κάτω από το οποίο θεωρείται ότι υπάρχει έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στις γυναίκες που είναι έγκυες.



*Συνήθως συνυπάρχει ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.

Εικόνα 12. Ταξινόμηση μακροκυτταρικής μεγαλοβλαστικής αναιμίας. (Γεωργούλης Ι. 2003)

Γενικά, το κατώτερο όριο της B₁₂ του ορού για τη διάγνωση της ανεπάρκειας είναι στα ~148 pmol/L (200 ng/L) (Snow et al., 1999). Επειδή οι αναλύσεις του ορού παρέχουν μια εκτίμηση της συνολικής ποσότητας της B₁₂ αντί για άμεση απόδειξη της μεταβολικής της κατάστασης, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί με βεβαιότητα η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ όταν οι τιμές των αποτελεσμάτων βρίσκονται στο εύρος των 125–250 pmol/L. Επίσης, η ομοκυστεΐνη του ορού και το μεθυλομαλονικό οξύ θεωρούνται ειδικοί δείκτες ένδειξης ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ καθώς έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωσή τους αυξάνεται σε άτομα με έλλειψη στην B₁₂ (Kalay et al., 2016).



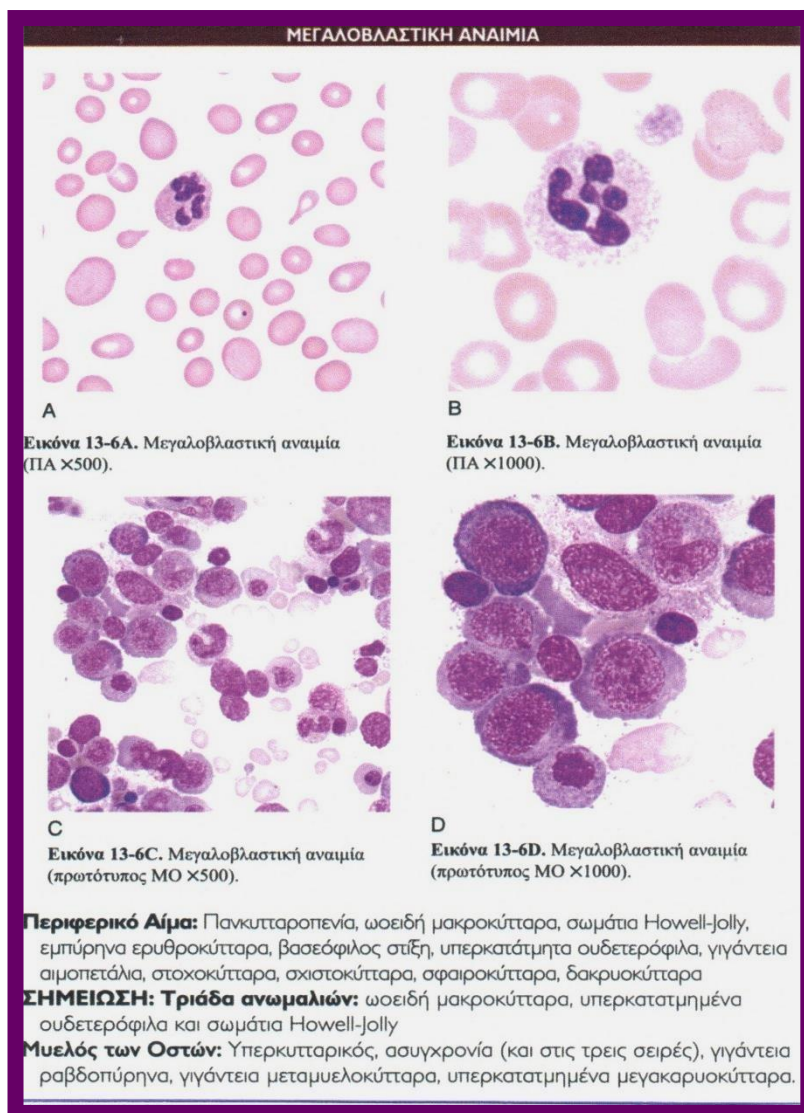
Εικόνα 13. (Carr J και Rodak B. 2009)

Η μέτρηση των επιπέδων της B₁₂ στον ορό του αίματος που χρησιμοποιείται γενικά δεν αποτελεί μια αξιόπιστη μέτρηση για την ανίχνευση της πιθανής ανεπάρκειας της B₁₂ καθώς δεν έχει καλή ευαισθησία. Έτσι χαμηλά επίπεδα της B₁₂ δεν υποδηλώνουν πάντα έλλειψη ή ανεπάρκεια, ούτε επίπεδα εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς δηλώνουν πάντα κανονικότητα. Υπάρχει περίπτωση τα επίπεδα της B₁₂ στον ορό να μην είναι χαμηλά, αλλά αυτό να μην ανταποκρίνεται στα πραγματικά επίπεδα καθώς υπάρχουν δύο κύριες πρωτεΐνες που δεσμεύουν την B₁₂ του πλάσματος η απτοκορρίνη στην οποία προσδένεται το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας B₁₂ (70% έως 90%) και η τρανσκοβαλαμίνη

στην οποία προσδένεται μικρότερο ποσοστό της B12 (10% έως 30%). Συνεπώς, εάν διατηρηθούν τα επίπεδα του δεσμευμένου στην απτοκορρίνη κλάσματος, τα συνολικά επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό μπορεί να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων αναφοράς, παρά τα χαμηλά επίπεδα του δεσμευμένου στην τρανσκοβαλαμίνη κλάσματος, που αποτελεί και τη λειτουργική της μορφή. Πιο αναλυτικά, το ανθρώπινο σώμα μπορεί να χρησιμοποιήσει μόνο τη μορφή της βιταμίνης B₁₂ που είναι δεσμευμένη με το μόριο μεταφοράς, την τρανσκοβαλαμίνη (TC), για να σχηματιστεί η ολο-τρανσκοβαλαμίνη (holo TC). Τα επίπεδα της ολοτρανσκοβαλαμίνης στον ορό μειώνονται κατά την εμφάνιση κάποιας μεταβολικής δυσλειτουργίας (Herrmann et al., 2005). Η απτοκορρίνη, που είναι γνωστή ως πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης B₁₂, πιστεύεται ότι είναι το κύριο μέσο απορρόφησης της βιταμίνης B12 στην πρώιμη βρεφική ηλικία. Η απτοκορρίνη συνδέεται με τη βιταμίνη B12 και δημιουργείται το σύμπλοκο της όλο-απτοκορρίνης. Η μέτρηση των επιπέδων της ολο-τρανσκοβαλαμίνης θεωρείται πιο αξιόπιστη για τον προσδιορισμό των επιπέδων της B12 από ότι η μέτρηση των επιπέδων της ολικής βιταμίνης B₁₂ ή της όλο-απτοκορρίνης μόνο. Η μέτρηση των επιπέδων και των δύο, της ολο-τρανσκοβαλαμίνης και της ολικής B₁₂ είναι πιο κατάλληλη για τον προσδιορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ (Miller et al., 2006). Οι κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Αιματολογικής Εταιρείας προτείνουν να καθορίζονται τα εύρη αναφοράς για την ολο-τρανσκοβαλαμίνη ανάλογα με το εύρος αναφοράς που προτείνει ο κατασκευαστής ή από το εύρος που καθορίζεται μεμονωμένα από το εργαστήριο που κάνει τη μέτρηση (Devalia et al., 2014).

Τα επίπεδα της B₁₂ στον ορό μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένα σε πάσχοντες με αλκοολισμό, με ηπατική νόσο ή με καρκίνο αλλά συνήθως είναι πλασματικές αυτές οι τιμές και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή από τους αναλυτές των εργαστηρίων που ερμηνεύουν τα αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς (Arendt et al., 2012, Andrès et al., 2013). Σε ασθενείς με φυσιολογικά ή ελαφρώς χαμηλά -αλλά εντός φυσιολογικών ορίων- επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στον ορό, συνήθως προσδιορίζονται τα επίπεδα του μεθυλομαλονικού οξέος, καθώς αποτελεί ένα άμεσο τρόπο προσδιορισμού των επιπέδων της φυσιολογικής δράσης της B₁₂ στον ορό (Hunt et al., 2014, Devalia et al., 2014). Επιπλέον, μία νέα αναδυόμενη μέθοδος ανίχνευσης της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ αφορά στη μέτρηση των επιπέδων της ολο-τρανσκοβαλαμίνης που αποτελεί μία μεταβολικά ενεργή μορφή της B₁₂ (Stabler et al., 2013). Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με έλλειψη βιταμίνης B₁₂ αλλά από την κλινική εξέταση και το ιστορικό της υγείας τους δεν προκύπτει κάποια προφανής αιτιολογία, πχ έλλειψη λόγω φτωχής διατροφής, θα πρέπει να εξετασθούν για κακοήγη αναιμία ιδίως εάν συνυπάρχουν αυτοάνοσα νοσήματα (Dali-Youcef et al., 2009). Ασθενείς με κακοήγη

αναιμία μπορεί να εμφανίσουν αιματολογικά ευρήματα όμοια με αυτά που παρατηρούνται σε ασθενείς με νορμοκυτταρική αναιμία. (Hunt et al., 2014).



Εικόνα 14. (Carr J και Rodak B. 2009)

5.4. Αντιμετώπιση της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂

Σχετικά με τη θεραπεία της επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ έχουν εκδοθεί οδηγίες, οι λεπτομέρειες των οποίων εξακολουθούν να ισχύουν μέχρι σήμερα (Stabler et al., 2013). Ένα σημαντικό σημείο το οποίο πρέπει να τονιστεί είναι ότι εάν τα αίτια της προκαλούμενης έλλειψης δεν είναι γνωστά ή είναι μη αναστρέψιμα, τότε η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

Γενικά, η έλλειψη της B₁₂ μπορεί να αντιμετωπιστεί είτε με από του στόματος θεραπεία με βιταμίνη B₁₂, είτε με χορήγηση ενδομυϊκών ενέσεων κυανοκοβαλαμίνης. Η αγωγή που λαμβάνεται per os (δια του στόματος θεραπεία υπογλωσσίως) αποτελεί την πιο δημοφιλή

θεραπεία λόγω ευκολίας και κόστους και είναι διαθέσιμα αρκετά εγκεκριμένα σκευάσματα της B₁₂ (Kuzminski et al., 1998). Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ συστήνεται «συμπληρωματικά» κάποιο είδος παρεντερικής (ενέσιμης) χορήγησης της βιταμίνης για λόγους συντήρησης και καλύτερης συμμόρφωσης του ασθενούς.

Έχει υπολογιστεί κατά προσέγγιση ότι απορροφάται περίπου το 10% της ενέσιμης δόσης του 1 mg και αυτή η ποσότητα είναι ικανή να επιτύχει ταχεία αποκατάσταση των επιπέδων της B₁₂ ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια ή σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα (Stabler et al., 2013). Οι κατευθυντήριες γραμμές από τη Βρετανική Εταιρεία Αιματολογίας προτείνουν τη χορήγηση των ενέσεων τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα δύο εβδομάδων σε ασθενείς χωρίς νευρολογικά προβλήματα, ενώ εάν υπάρχουν νευρολογικές διαταραχές, μειώνεται η συχνότητα των δόσεων (Devaliaet al., 2014). Εάν η έλλειψη της B₁₂ συνυπάρχει με έλλειψη φυλλικού οξέος αντιμετωπίζεται πρώτα η έλλειψη της B₁₂, ώστε να αποφευχθεί πιθανή συνδυαστικά υποξεία με εκφύλιση του νωτιαίου μυελού (Hunt et al., 2014). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η ελάχιστη συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης B₁₂ είναι 3,4 mcg ανά ημέρα, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα B₁₂ που λαμβάνεται μέσω της διατροφής είναι 2,4 mcg για τους ενήλικες άνδρες και τις μη έγκυες γυναίκες και 2,6 mcg για τις έγκυες γυναίκες. Ασθενείς άνω των 50 ετών μπορεί να εμφανίσουν δυσκολία στην απορρόφηση της διατροφικής B₁₂ και γι'αυτό συστήνεται να καταναλώνουν τρόφιμα εμπλουτισμένα με βιταμίνη B₁₂ (Thiamin et al., 1998). Οι vegans και οι αυστηρά χορτοφάγοι θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές και να καταναλώνουν ενισχυμένα σε B₁₂ τροφές ή συμπληρώματα για την πρόληψη ανεπάρκειας της B₁₂. Πρέπει ακόμα να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με κακοήγη αναιμία πολλές φορές αναφέρουν ότι το προτεινόμενο πρόγραμμα θεραπείας δεν επαρκεί, ώστε να ανακουφίσει όλα τα νευρολογικά τους συμπτώματα και επομένως συχνά ζητούν ενέσιμη θεραπεία και μάλιστα συχνότερα από το διάστημα που αναφέρουν οι επίσημες οδηγίες (Finglas et al., 2000).

6. Έλλειψη βιταμίνης B12 στην εγκυμοσύνη

6.1. Επιδημιολογία

Η έλλειψη φυλλικού οξέος, απαντάται στο 95% των μεγαλοβλαστικών αναιμιών της κύησης, και απαντάται περίπου στο $\frac{1}{3}$ των κυήσεων παγκοσμίως. Η έλλειψη φυλλικού οξέος περιπλέκει περίπου το 1% με 4% των κυήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, με αυξημένο ποσοστό στις έφηβες, σε γυναίκες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο και σε γυναίκες με πολλαπλές επαναλαμβανόμενες κυήσεις (Kalaivani, 2009; Veena et al., 2010).

Η συχνότητα εμφάνισης της, είναι διαφορετική ανά τον κόσμο. Στη διάρκεια της κύησης θεωρείται η δεύτερη σε συχνότητα αναιμία μετά τη σιδηροπενική και το ποσοστό εμφάνισής της υπολογίζεται σε 15-20%. Στην Ελλάδα η αναιμία αυτή ως επιπλοκή της εγκυμοσύνης είναι πολύ σπάνια και η έλλειψη του φυλλικού οξέος είναι πάντοτε αποτέλεσμα πλημμελούς πρόσληψης από τις τροφές (Σαλαμαλέκης, 1995; Πάγκαλης, 2008; Σαλαμαλέκης, 2008; Κρεατσάς, 2000).

Στην Ινδία το 50% των παιδιών, των εφήβων κοριτσιών και των εγκύων γυναικών, έχουν έλλειψη φυλλικού οξέος, αρκετοί δε και B₁₂ εξαιτίας του φτωχού διαιτολογίου, της απουσίας συμπληρωμάτων φυλλικού ή B₁₂ και γενικά της απουσίας κατάλληλων διατροφικών συνθηκών (Kalaivani, 2009; Pathak et al., 2004).

Στο Πακιστάν, σύμφωνα με έρευνα του Πανεπιστημίου Rawalpindi (2010), οι έγκυες γυναίκες παρουσιάζουν έλλειψη φυλλικού οξέος περίπου 20%, συνδυασμού σιδήρου και φυλλικού 19% και βιταμίνης B₁₂ 4% (Khan et al., 2010).

Σε έρευνα στην Τουρκία, στο Πανεπιστήμιο της Sanliurfa (νοτιοανατολική Τουρκία 2006), όπου συμμετείχαν 180 έγκυες γυναίκες και τα νεογέννητα μωρά τους, συλλέχθηκε φλεβικό αίμα από τις έγκυες 1-3 ώρες πριν τον τοκετό και αίμα από τον ομφάλιο λώρο των νεογνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ στις έγκυες και στο 41% των νεογέννητων (Koc et al., 2006).

Στην Παπούα – Νέα Γουινέα, μελετήθηκαν, από τον Οκτώβριο του 1998 έως το Σεπτέμβριο του 2000, 111 έγκυες που νοσηλεύτηκαν με βαριά αναιμία και αιμοσφαιρίνη κάτω από 6 g/dl. Η κύρια αιτία στο 66% ήταν η σιδηροπενία, ο συνδυασμός σιδηροπενίας και ελλείψεως φυλλικού αποτελούσε το 23%, ενώ στο 18% κύρια αιτία ήταν η έλλειψη φυλλικού οξέος (Grant, 2011).

Στη Βενεζουέλα σε ευρεία μελέτη του Ινστιτούτου Ερευνών και Επιστημών (2001-2002), σε ευαίσθητα ηλικιακά γκρουπ όπως έφηβες και έγκυες γυναίκες χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, φαίνεται ότι η έλλειψη φυλλικού οξέος και B₁₂ φτάνει το 36,32% και το 61,34%, αντιστοίχως (Carcia-Casal et al., 2005).

6.2. Επιπολασμός της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂ στην εγκυμοσύνη

Έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες που ακολουθούν χορτοφαγικές ή vegan διατροφικές συνήθειες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας λόγω της αυξημένης μεταβολικής ζήτησης για βιταμίνη B₁₂ και απαιτούν επαρκή πρόσληψη τροφών που περιέχουν βιταμίνη B₁₂ ή λήψη ειδικών συμπληρωμάτων (Allen et al., 2008). Περίπου 1 στις 20 γυναίκες μπορεί να εμφανίσει έλλειψη στην B₁₂ στην αρχή της εγκυμοσύνης (Ray et al., 2008). Επιλέον, έχει αναφερθεί ότι περίπου το 17 έως 39% των εγκύων μπορεί να εμφανίσουν έλλειψη και το ποσοστό εξαρτάται από το τρίμηνο που διανύουν (Pawlak et al., 2014). Ιδιαίτερο κίνδυνο διατρέχουν οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε βαριατρική επέμβαση (Mead et al., 2014).

6.3. Σπουδαιότητα της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂ στην εγκυμοσύνη - Επιπτώσεις στο έμβρυο

Η βιταμίνη B₁₂ αποτελεί ένα σημαντικό και απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου (Black, M. M. 2008) και οι επιπτώσεις λόγω έλλειψης της B₁₂ μπορεί να είναι αρκετά επιβλαβείς για το έμβryo. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το έμβryo απορροφά τη B₁₂ μέσω του πλακούντα, αλλά έχει παρατηρηθεί σε έγκυες γυναίκες με ανεπάρκεια της B₁₂ ότι μειώνονται τα επίπεδα της B₁₂ που μεταφέρονται τελικά στο έμβryo προκαλώντας προβλήματα στην ανάπτυξή του. Όταν τα επίπεδα της B₁₂ στον ορό της εγκύου είναι χαμηλότερα από 200 pg/mL συνήθως θεωρείται ότι υπάρχει έλλειψη (Gropper et al., 2009), αν και το κατώτερο όριο που έχει οριστεί από το Ινστιτούτο Ιατρικής είναι τα 120–180 pmol/L (170–250 pg/mL) (Thiamin, R. 1998).

Είναι σημαντικό να διαγνωστεί και να θεραπευτεί η έλλειψη της B₁₂ προγεννητικά, επειδή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης με μια ομάδα γενετικών ανωμαλιών που ονομάζεται συγγενείς ελλείψεις του νευρικού σωλήνα (NTD) [Peker et al., 2016], με την ανάπτυξη παχυσαρκίας (Adaikalakoteswari et al., 2017), με αντίσταση στην ινσουλίνη (Finer et al., 2014) και με καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη (Bicakci et al., 2015). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις χορτοφάγων και vegan εγκύων με χαμηλά επίπεδα B₁₂ οι οποίες γέννησαν βρέφη με ευερεθιστότητα και μειωμένη εγκεφαλική ανάπτυξη

(Graham et al., 1992). Μία συγκεντρωτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2008 και συμπεριέλαβε vegan εγκύους και έγκυες που εμφάνισαν κακοήθη αναιμία αποκάλυψε μια ποικιλία κλινικών παθολογιών στα βρέφη όπως μεγαλοβλαστική αναιμία, νοητική καθυστέρηση, λήθαργο και μειωμένο βάρος γέννησης (Dror et al., 2008). Επιπλέον, χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ στον ορό έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση προεκλαμψίας (Shahbazian et al., 2016). Μελέτες αναφέρουν επίσης ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ στις εγκύους έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη κύησης (B₁₂ <150 pmol/L) (Krishnaveni et al., 2009) μέχρι και αποβολή (B₁₂ <180 pg/L) (Gu et al., 2012).

6.4. Αντιμετώπιση της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂ στην εγκυμοσύνη

Στις έγκυες γυναίκες συνιστάται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων κοβαλαμίνης από ότι στις υπόλοιπες γυναίκες, καθώς υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για την σωστή νευρολογική ανάπτυξη των εμβρύων (World Health Organization, 2004). Η Βρετανική Εταιρεία Αιματολογίας σχετικά με την αντιμετώπιση της έλλειψης της βιταμίνης B₁₂ συστήνει σε γυναίκες υψηλού κινδύνου ή με γνωστή ανεπάρκεια να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης B₁₂ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Τα επίπεδα πρόσληψης B₁₂ στις έγκυες γυναίκες είναι αρκετά αυξημένα και η συνιστώμενη δόση μπορεί να ανέρχεται έως 2,6 g, έναντι 2,4 g/ημέρα για τους ενήλικες, για την επαρκή κάλυψη των αναγκών του εμβρύου (National Institutes of Health, 2011). Επίσης, συστήνεται δύο μήνες μετά τον τοκετό να γίνεται επαναληπτικός έλεγχος των επιπέδων της B₁₂ (Butler et al., 2006). Από μία μικρή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 163 έγκυες γυναίκες φάνηκε ότι όσες δεν λάμβαναν συμπληρώματα φυλλικού οξέος ή B₁₂ μαζί με φυλλικό οξύ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στις 34 εβδομάδες της κύησης συγκριτικά με τις έγκυες γυναίκες που λάμβαναν συμπληρώματα (Katre et al., 2010). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν είναι γνωστές έως τώρα ανεπιθύμητες παρενέργειες λόγω υψηλών επιπέδων B₁₂ και έτσι δεν υπάρχει κάποιο ανώτατο όριο για τη βιταμίνη B₁₂ στις εγκύους ή στον γενικό πληθυσμό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. Μεθοδολογία Έρευνας

7.1 Σκοπός έρευνας

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται πολύ συχνά η εμφάνιση αναιμίας, με κύριες αιτίες ανάπτυξης της την έλλειψη σιδήρου (ID) και την έλλειψη της βιταμίνης B₁₂. Σκοπός της παρούσας ανάλυσης είναι η μελέτη μιας ομάδας εγκύων ηλικίας 31,9±5,5 έτη και η συσχέτιση των τριών τριμήνων της εγκυμοσύνης με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με αυτή. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η συσχέτιση της προόδου της κύησης με την ανάπτυξη αναιμίας, την έλλειψη σιδήρου και την έλλειψη της B₁₂, καθώς και άλλων σημαντικών δεικτών, όπως τα επίπεδα του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης, του μέσου όγκου ερυθρών (MCV) και του δείκτη εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW). Επίσης έγινε σύγκριση της χορήγησης διαφορετικών συμπληρωμάτων σιδήρου (δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου) με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων στατιστικής.

7.2. Δείγμα έρευνας - κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 145 εγκυμονούσες ηλικίας 31,9±5,5 έτη με ελάχιστη ηλικία τα 15 έτη και μέγιστη τα 46 έτη. Ως εκ τούτου, τα κριτήρια ένταξης για τη συμμετοχή στην έρευνα ήταν οι συμμετέχουσες να είναι έγκυες γυναίκες ηλικίας από 15 έως 46 ετών, ενώ ως κριτήριο αποκλεισμού τέθηκε η παρουσία νόσησης από κάποια σοβαρή χρόνια ασθένεια πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης.

7.3. Διαδικασία έρευνας

Οι δειγματοληψίες αίματος πραγματοποιήθηκαν στην Γ'- Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών». Τα δείγματα ελέγχθηκαν και καταγράφηκαν τα αποτελέσματα των κάτωθι δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων: (HGB (αιμοσφαιρίνη), HCT (αιματοκρίτης), MCV (μέσος όγκος ερυθρών), MCH (μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό), MCHC (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα), RDW (εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων). Επίσης, καταγράφηκε η φερριτίνη και, όπου απαιτούνταν, η βιταμίνη B₁₂. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο (περίπου 12η εβδομάδα), το δεύτερο (κατά την 22η - 23η εβδομάδα) και το τρίτο τρίμηνο (κατά την 32η - 33η εβδομάδα) της εγκυμοσύνης.

Τα δείγματα αίματος για δείκτες ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, MCV, MCH, MCHC, RDW) συλλέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με τις

συνήθεις διαδικασίες του εργαστηρίου, χρησιμοποιώντας περίπου 3 ml δείγματος φλεβικού αίματος, το οποίο συλλέχθηκε με σύριγγα και μεταφέρθηκε αμέσως σε φιαλίδια με αιθυλενοδιαμινοτετραθεικό οξύ (EDTA). Η γενική αίματος αναλύθηκε την ίδια ημέρα με το σύστημα Counter Sysmex XE-2100 της εταιρείας ROCHE. Επίσης, συλλέχθηκε δείγμα φλεβικού αίματος 5 ml για εξέταση φερριτίνης ορού και βιταμίνης B12 σε σωληνάριο κενού. Αυτές οι δοκιμές και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με αυτοματοποιημένο αναλυτή Modular της εταιρείας ROCHE. Τηρήθηκαν αυστηρά οι τυπικές διαδικασίες λειτουργίας, προκειμένου να διασφαλισθεί η ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Τα αποτελέσματα των αιματολογικών δεικτών καταγράφηκαν σε αρχείο EXCEL, όπου καταχωρήθηκαν δεδομένα όπως η ηλικία, ο αριθμός κύψεων, οι αμβλώσεις, η τελευταία έμμηνος ρύση, οι χρόνιες παθήσεις (π.χ. σύνδρομο δυσαπορρόφησης που επηρεάζει την απορρόφηση σιδήρου) και οι τιμές των αιματολογικών βιοδεικτών. Από κάθε έγκυο ελήφθη πλήρες ιστορικό, πριν την πρώτη αιμοληψία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Ηνωμένου Βασιλείου για τη διαχείριση της ανεπάρκειας σιδήρου στην εγκυμοσύνη, ως αναιμία ορίστηκε στη μελέτη μας η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) < 11 g/dl στο πρώτο τρίμηνο και < 10.5 g/dl στο δεύτερο και < 11 g/dl στο τρίτο τρίμηνο.

7.4. Έγκριση Πρωτοκόλλου και Συγκατάθεση Ασθενών

Οι δειγματοληψίες αίματος πραγματοποιήθηκαν στην Γ'- Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών», εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Βιοηθικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Επιπλέον, αυτή η διδακτορική μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις διατάξεις του Παγκόσμιου Ιατρικού Οργανισμού (52^η Γενική Συνέλευση WMA, Εδιμβούργο, Σκωτία, 2000). Όλα τα στοιχεία των συμμετεχουσών θεωρούνται αυστηρά απόρρητα. Οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς αυτής της μελέτης και για το απόρρητο των πληροφοριών τους και συμφώνησαν να λάβουν μέρος εθελοντικά σε αυτή τη μελέτη. Η συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε εγγράφως με την πλήρη υπογραφή τους.

7.5. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS IBM v. 22.0 καθώς και με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SAS (έκδοση 9.4) σε περιβάλλον Microsoft Windows (έκδοση 10). Αρχικά, τα δεδομένα εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα μέσω του προγράμματος SPSS Data Entry στο οποίο ορίστηκαν περιορισμοί και κανόνες, προκειμένου να είναι ορθή η εισαγωγή τους και να αποφευχθούν

λάθη από αυτό το αρχικό στάδιο. Με τον τρόπο αυτό ελέγχθηκαν τα δεδομένα που εισήχθησαν και διορθώθηκαν τυχόν σφάλματα που δημιουργήθηκαν κατά τη εισαγωγή τους στο πρόγραμμα, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την εγκυρότητα της ανάλυσης και των αποτελεσμάτων.

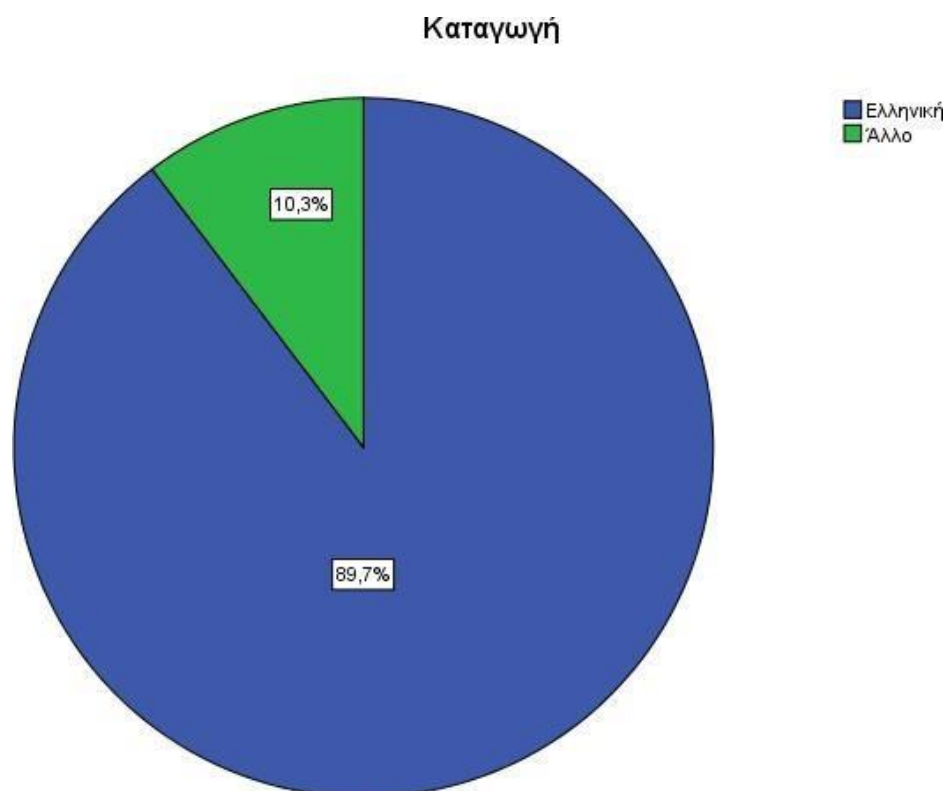
Το πρώτο μέρος της ανάλυσης περιλάμβανε τα περιγραφικά αποτελέσματα, όπου υπολογίστηκαν τα ποσοστά σε κάθε κατηγορία που αντιστοιχούσαν σε ποιοτική μεταβλητή, όπως για παράδειγμα αυτό της καταγωγής (Ελληνική έναντι Αλλοδαπή) κτλ. Επίσης υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις για τα χαρακτηριστικά εκείνα που αντιστοιχούσαν σε ποσοτικές μεταβλητές (mean±standard deviation αντίστοιχα), όπως είναι για παράδειγμα η ηλικία, ο αριθμός κηύσεων, ο αριθμός αποβολών κτλ.

Στο δεύτερο μέρος της ανάλυσης έγιναν οι απλές συσχετίσεις (διμεταβλητή ανάλυση). Ως παράδειγμα, αναφέρεται η συσχέτιση των επιπέδων φερριτίνης την 33^η εβδομάδα κύησης με τη χορήγηση δισθενούς έναντι τρισθενούς σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης. Πριν την έναρξη των συσχετίσεων, όλα τα δεδομένα ελέγχθηκαν για το αν ακολουθούν κανονική κατανομή ή όχι. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Στις περιπτώσεις που συγκρίνονταν ποσοτικές μεταβλητές σε δύο ομάδες (π.χ. δισθενής έναντι τρισθενούς σιδήρου, χαμηλά έναντι φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 κτλ), εάν οι μεταβλητές ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το t-test και σε αντίθετη περίπτωση η δοκιμασία Man Whitney U test. Όταν επρόκειτο να συγκριθεί κάποια αριθμητική ποσότητα σε μεταβλητές οι οποίες έπαιρναν περισσότερες από δύο τιμές (π.χ. βαριά, μέτρια ή όχι σιδηροπενία) τότε εάν ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA συνοδευόμενη με ανάλυση Bonferroni, ενώ σε αντίθετη περίπτωση (αν δεν υπήρχε κανονική κατανομή) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal Wallis. Το επίπεδο σημαντικότητας (P-value) σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις ορίστηκε μικρότερο του 0,05. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν όλες οι τιμές που ήταν μικρότερες ή ίσες με 0,05 ($P \leq 0,05$) και επιπλέον όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες.

Στη συνέχεια έγινε γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση σιδηροπενίας την 22^η και 33^η εβδομάδα κύησης. Αποκλείστηκαν όλοι οι παράγοντες που είχαν $P > 0,05$.

8. Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 145 εγκυμονούσες μέσης ηλικίας $31,9 \pm 5,5$ έτη με ελάχιστο τα 15 έτη και μέγιστο τα 46 έτη. Συνολικά, 130 (89,7%) γυναίκες ήταν Ελληνικής ιθαγένειας και 15 (10,3%) αλλοδαπής (Σχήμα 1).



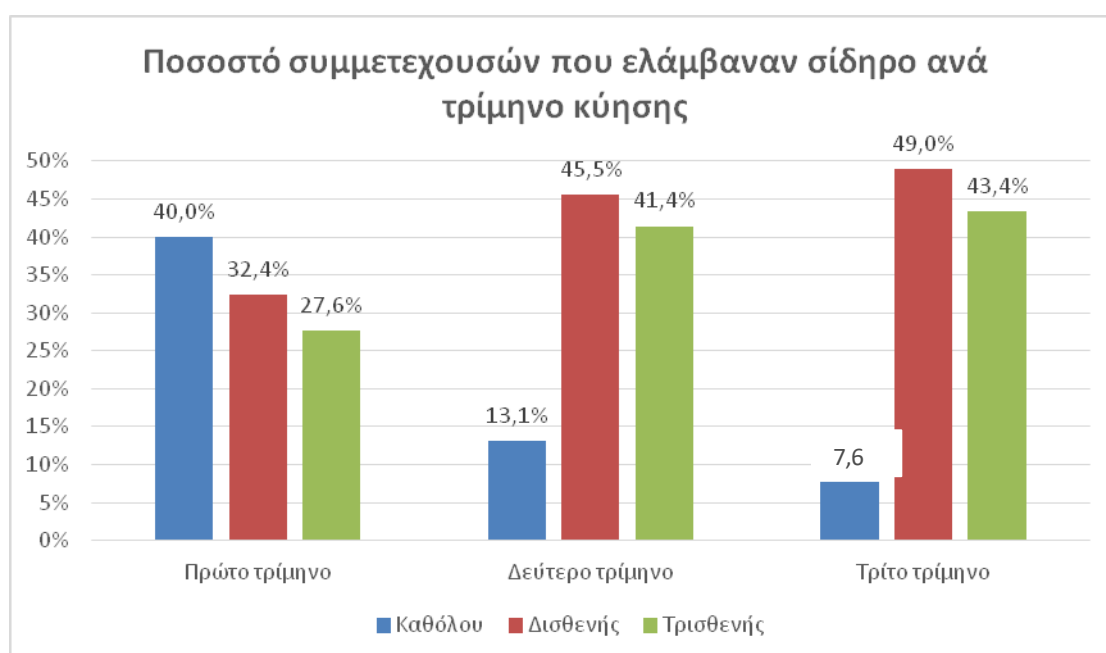
Σχήμα 1. Καταγωγή συμμετεχουσών.

Οι συμμετέχουσες είχαν $1,9 \pm 1,1$ κήσεις, με ελάχιστο καμία κήση (0) και μέγιστο τις 9 κήσεις και $0,14 \pm 0,43$ αποβολές, με ελάχιστο καμία (0) και μέγιστο 2 αποβολές. Συγκεκριμένα 10 γυναίκες (ποσοστό 6,9%) είχαν από μία αποβολή και 5 (ποσοστό 3,5%) από δύο.

Στο πρώτο τρίμηνο κύησης 47 (32,4%) συμμετέχουσες ελάμβαναν δισθενή σίδηρο, τρισθενή 40 (27,6%), ενώ 58 (40%) δεν ελάμβαναν σίδηρο. Στο δεύτερο τρίμηνο κύησης, δισθενή σίδηρο ελάμβαναν 66 (45,5%) συμμετέχουσες, τρισθενή 60 (41,4%), ενώ 19 (13,1%) δεν ελάμβαναν σίδηρο. Αντίστοιχα, στο τρίτο τρίμηνο κύησης, δισθενή σίδηρο

ελάμβαναν 70 (49%) γυναίκες, τρισθενή 62 (43,4%), ενώ 11 (7,7%) δεν ελάμβαναν σίδηρο. (Σχήμα 2).

Δεν εντοπίστηκε διαφοροποίηση μεταξύ των ποσοστών δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου σε κάθε τρίμηνο ξεχωριστά ($p > 0,05$), ενώ το πλήθος γυναικών που ελάμβαναν σίδηρο αυξήθηκε από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, συγκεκριμένα από 60% στο πρώτο τρίμηνο σε 86,9% στο δεύτερο και 92,3% στο τρίτο τρίμηνο, $p < 0,05$ ενώ αντίστοιχα το ποσοστό των γυναικών που δεν ελάμβαναν σίδηρο μειώθηκε σταδιακά από 40% το πρώτο τρίμηνο σε 7,6% το τρίτο τρίμηνο, ενδεικτικό πως όσο προχωρούσε η κύηση αυξάνονταν η ανάγκη λήψης σιδήρου σε περισσότερες εγκυμονούσες.



Σχήμα 2. Ποσοστό γυναικών και πληροφορίες λήψης σιδήρου ανά τρίμηνο κύησης.

Στο παράρτημα Α παρουσιάζονται εννέα πίνακες με εξαντλητικές δοκιμασίες για κάθε περίοδο της κύησης (11^η, 22^η και 33^η εβδομάδα) αναφορικά με:

- Α) Τη λήψη ή όχι σιδήρου
- Β) Τη λήψη δισθενούς ή τρισθενούς σιδήρου και
- Γ) Τα επίπεδα της βιταμίνης Β12

Δ) Την εξάρτησή τους από τις εργαστηριακές παραμέτρους σε κάθε περίοδο ή/και την επίδρασή τους σε εργαστηριακές παραμέτρους που μετρήθηκαν μετά την κάθε περίοδο.

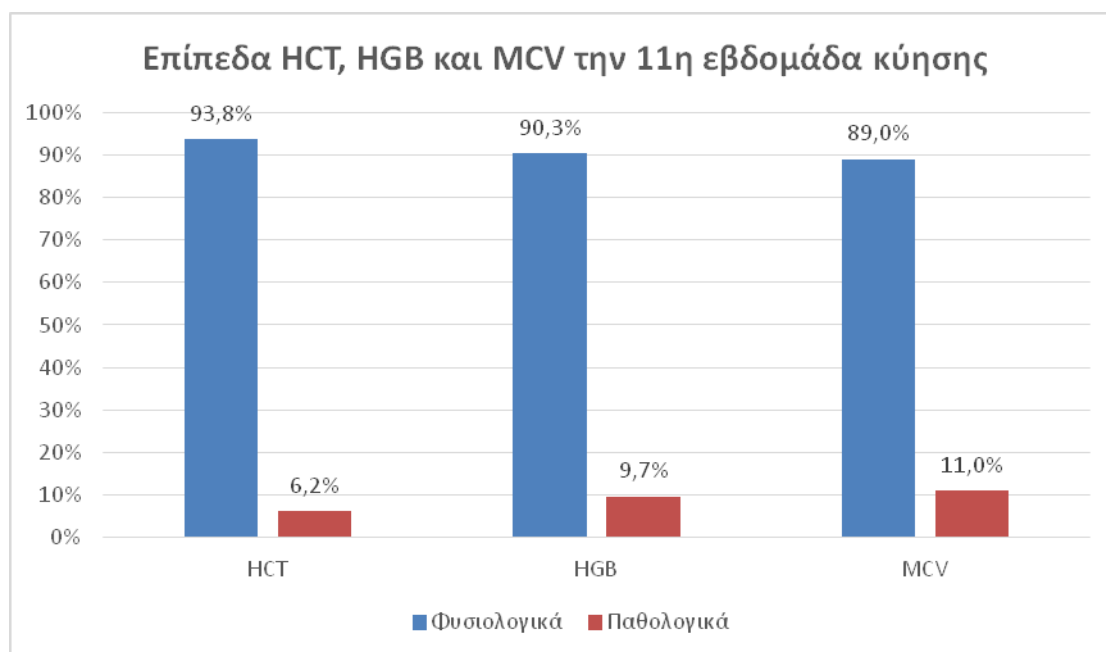
Οι φυσιολογικές τιμές στις ακόλουθες παραμέτρους είναι οι εξής:

- Μέσος όγκος ερυθρών MCV (fl) 80–100

- Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης MCH (pg) 26-34
- Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο MCHC (gr/dl) 31-37
- Εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων RDW (%) 11,5-14,0
- Τιμές αιμοσφαιρίνης στις γυναίκες (εξαιρούνται οι έγκυες) HGB (gr/dl) 12.0-16.0
- Στην εγκυμοσύνη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι κατώτερες τιμές της αιμοσφαιρίνης ορίζονται ως εξής:
 - ➔ Πρώτο τρίμηνο Hb<11 gr/dl
 - ➔ Δεύτερο τρίμηνο Hb<10,5 gr/dl
 - ➔ Τρίτο τρίμηνο Hb<11 gr/dl

8.1. 11^η Εβδομάδα Κύησης

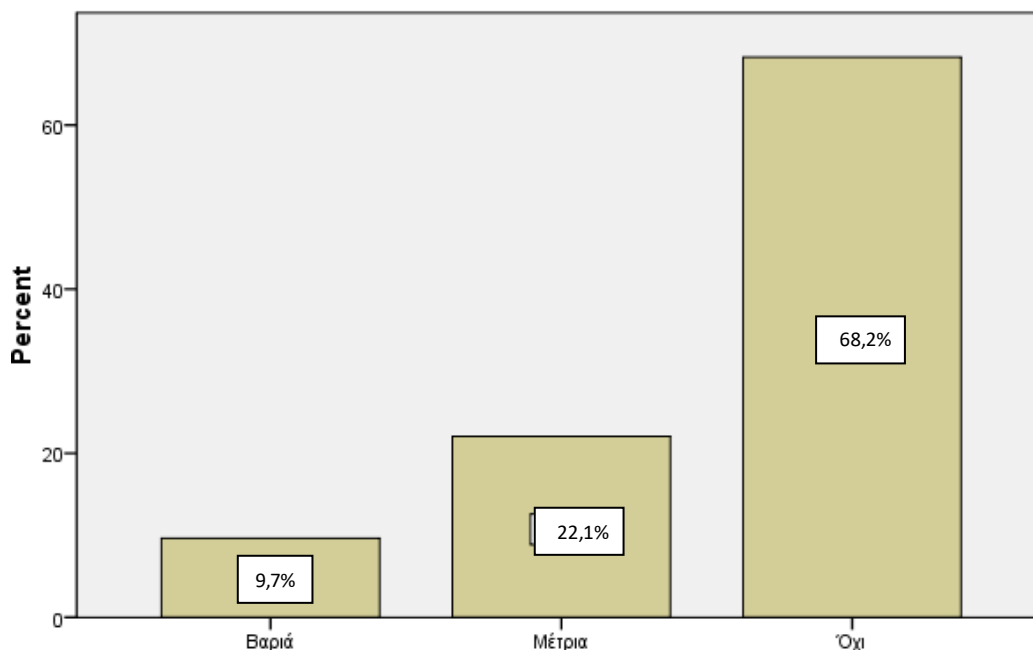
Πριν από τις παρακάτω μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν την 11^η εβδομάδα κύησης σκευάσματα σιδήρου ελάμβαναν 87 συμμετέχουσες (60%), ενώ 58 (40%) δεν ελάμβαναν. Την 11^η εβδομάδα κύησης, το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και μέσου όγκου ερυθρών, συγκεκριμένα: 136 (93,8%) εγκυμονούσες είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη, 131 (90,3%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και 129 (89%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα μέσου όγκου ερυθρών MCV (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 11η εβδομάδα κύησης

Από το σύνολο του δείγματος είχαν αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου, 99 (68,2%) άτομα δεν είχαν σιδηροπενία, 32 (22,1%) είχαν μέτρια σιδηροπενία και 14 (9,7%) άτομα είχαν αναιμία (Σχήμα 4).

Σιδηροπενία



Σχήμα 4. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία.

Λήψη σιδήρου έναντι μη λήψης σιδήρου

Η σύγκριση των γυναικών που τους χορηγήθηκε σίδηρο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ελάμβαναν τέτοια σκευάσματα σιδήρου, έδειξε ότι όσες ελάμβαναν σκευάσματα σιδήρου είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν τέτοια σκευάσματα σιδήρου ($31,11 \pm 17,78$ έναντι $22,45 \pm 16,63$ ng/ml, $p=0,0037$). Οι τιμές της φερριτίνης που είναι <15 ng/ml ορίζονται ως πολύ χαμηλές.

Οι επίτοκες έλαβαν σκευάσματα Γλυκονικού σιδήρου, Θεϊκού σιδήρου, Θεϊκού σιδήρου και φυλλικού οξέως, Θεϊκού σιδήρου και φυλλικού οξέως και βιταμίνης B9, Πρωτεϊνοηλεκτρικού σιδήρου, Πρωτεϊνοηλεκτρικού σιδήρου και φυλλινικού ασβεστίου, Υδροξειδίου τρισθενούς σιδήρου, Υδροξειδίου σιδήρου και πολυμαλτόζης και Τρισθενούς σιδήρου και πολυμαλτόζης.

Χορήγηση δισθενούς έναντι τρισθενούς σιδήρου

Η σύγκριση των γυναικών που έλαβαν δισθενή σίδηρο έναντι εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο έδειξε ότι είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα MCH την 11^η εβδομάδα κύησης ($29,54 \pm 2,19$ έναντι $28,34 \pm 3,29$, $p < 0,05$) και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα MCHC την 11^η εβδομάδα κύησης ($32,71 \pm 1,45$ έναντι $31,77 \pm 2,06$, $p < 0,05$).

Πίνακας 5. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 11η εβδομάδα κύησης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο

Μεταβλητή	Δισθενής σίδηρος (N=47)	Τρισθενής σίδηρος (N=40)	P
Ηλικία (έτη)	31,1±5,7	33,9±5,2	0,017
MCH (pg) 11 ^η εβδομάδα	29,54±2,19	28,34±3,29	0,045
MCHC (g/dL) 11 ^η εβδομάδα	32,71±1,45	31,77±2,06	0,014
Φερριτίνη_1 (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	52,60±26,77	62,38±49,56	0,952

Φυσιολογικά έναντι χαμηλών επιπέδων B12

Ως φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης B12 θεωρούνται οι τιμές από >190 pg/ml. Καταγραφή στα επίπεδα της B12 υπήρξαν για 73 γυναίκες την 11^η εβδομάδα (61 φυσιολογικά, 11 χαμηλά και 1 υψηλά). Οι εγκυμονούσες που είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B12 την 11^η εβδομάδα κύησης διατήρησαν αυτό το χαρακτηριστικό και εξακολουθούσαν να έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12 και στις άλλες δύο χρονικές περιόδους έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 στην αρχή της μελέτης (11^η εβδομάδα) (βλ. Πίνακας 2). Παρότι με το πέρασμα του χρόνου τα επίπεδα της B12 μειώνονταν από 334 pg/mL της 11^η εβδομάδα σε 282 pg/mL την 22^η και 247 pg/mL την 33^η.

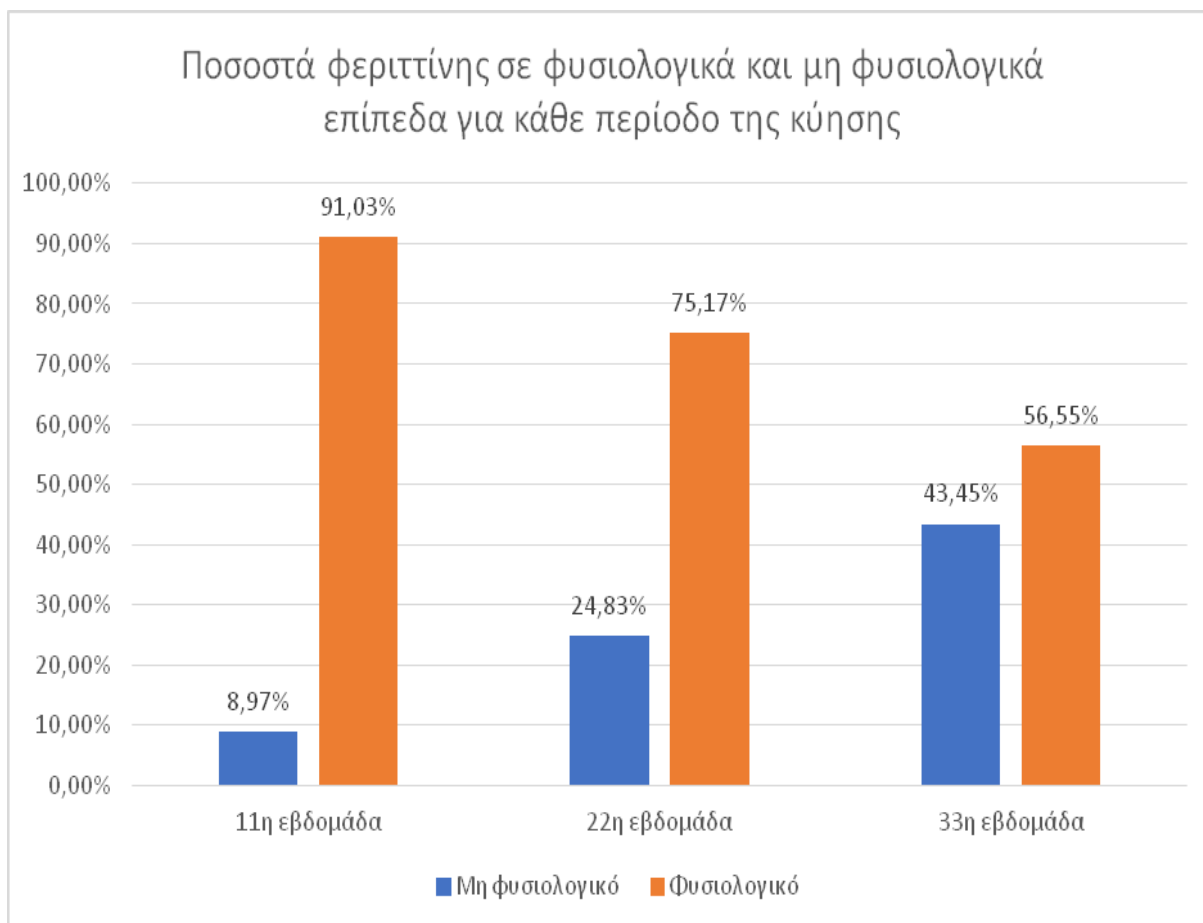
Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 11^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Φυσιολογικά Επίπεδα (N=61)	Χαμηλά Επίπεδα (N=11)	P
B12 (pg/mL) 11 ^η εβδομάδα	333,93±104,31	168,88±24,49	<0,001
B12 (pg/mL) 22 ^η εβδομάδα	281,83±76,98	157,01±33,67	<0,001
B12 (pg/mL) 33 ^η εβδομάδα	246,64±86,83	174,04±103,79	0,016

Το πλήθος και το ποσοστό αναφορικά με τα περιστατικά που είχαν φυσιολογικά (≥ 15 ng/mL) και μη φυσιολογικά (< 15 ng/mL) επίπεδα φερριτίνης αναλύεται στη συνέχεια. Ξεκάθαρα το ποσοστό των περιστατικών που έχουν μη φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης αυξάνεται καθώς προχωράει η κύηση από 9% στην 11^η εβδομάδα σε 25% την 22^η και 43,5% την 33^η. (Σχήμα 5).

	11 ^η εβδομάδα		22 ^η εβδομάδα		33 ^η εβδομάδα	
	Πλήθος	Ποσοστό	Πλήθος	Ποσοστό	Πλήθος	Ποσοστό
Μη φυσιολογικό	13	8.97%	36	24.83%	63	43.45%
Φυσιολογικό	132	91.03%	109	75.17%	82	56.55%

Ένα χαρακτηριστικό διάγραμμα που οπτικοποιεί τα προηγούμενα αποτελέσματα παρουσιάζεται στη συνέχεια

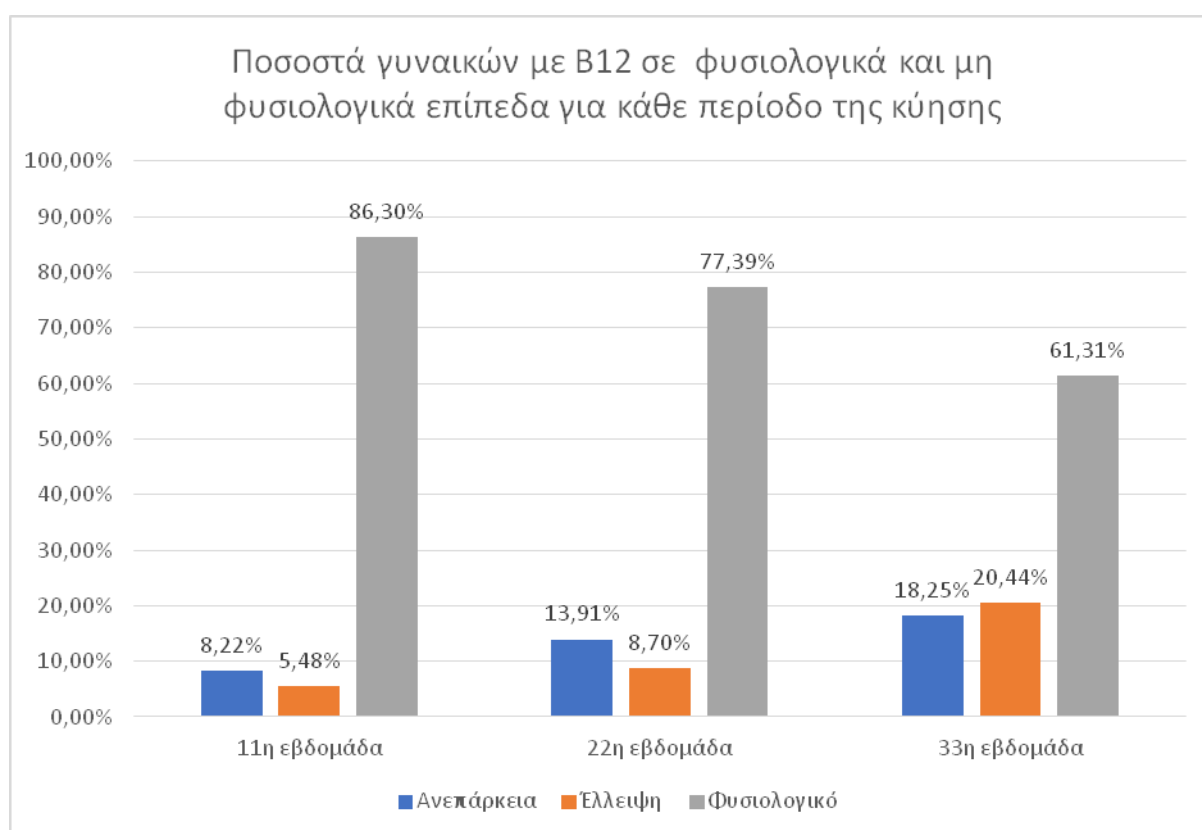


Σχήμα 5. Ποσοστά φερριτίνης σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά επίπεδα για κάθε περίοδο της κύησης.

Χρησιμοποιώντας σαν κατώφλι για την B12 τις τιμές: Έλλειψη: <160pg/ml, Ανεπάρκεια: <190 και Φυσιολογικό >190 προκύπτουν τα αποτελέσματα σε πλήθος γυναικών και ποσοστά για κάθε μία περίοδο κύησης. Σημειώστε πως τα ποσοστά είναι υπολογισμένα με βάση τις διαθέσιμες μετρήσεις όπως προκύπτει από το σύνολο. Είναι χαρακτηριστικό πως το ποσοστό των γυναικών με φυσιολογικά επίπεδα B12 μειώνεται καθώς εξελίσσεται η κύηση ενώ αντίστοιχα το πλήθος και ποσοστό των γυναικών με ανεπάρκεια και έλλειψη αυξάνεται αντίστοιχα (Σχήμα 6).

	11 ^η εβδομάδα		22 ^η εβδομάδα		33 ^η εβδομάδα	
	Πλήθος	Ποσοστό	Πλήθος	Ποσοστό	Πλήθος	Ποσοστό
Ανεπάρκεια	6	8.22%	16	13.91%	25	18.25%
Έλλειψη	4	5.48%	10	8.70%	28	20.44%
Φυσιολογικό	63	86.30%	89	77.39%	84	61.31%
Σύνολο	73		115		137	

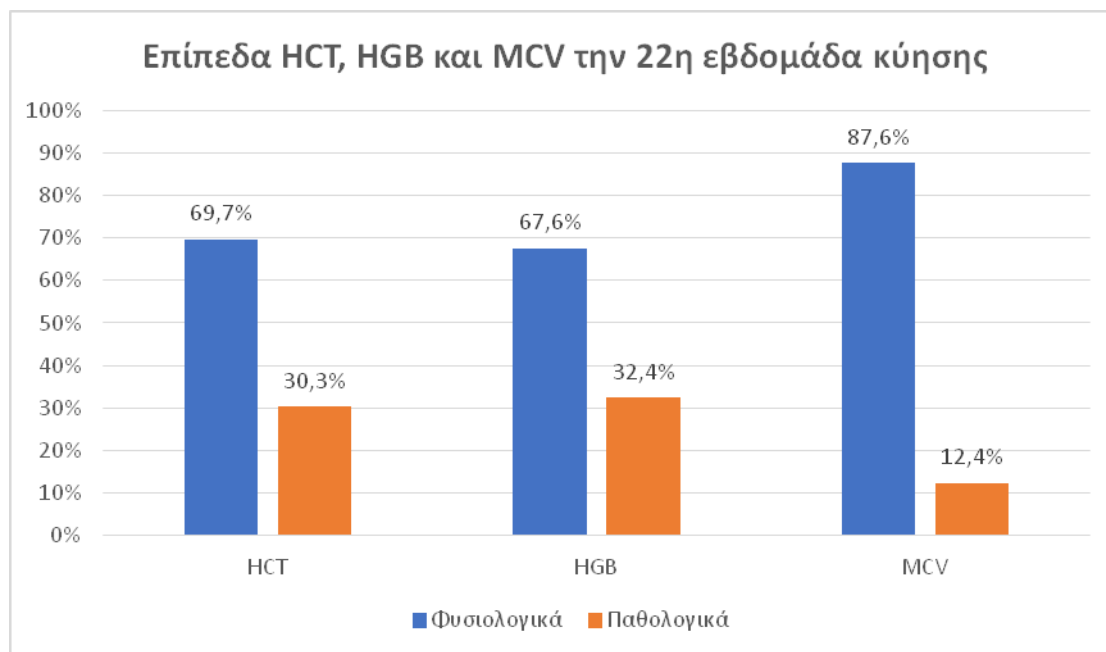
Αντίστοιχα ένα χαρακτηριστικό διάγραμμα που οπτικοποιεί τα προηγούμενα αποτελέσματα παρουσιάζεται στη συνέχεια



Σχήμα 6. Ποσοστά γυναικών με Β12 σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά επίπεδα για κάθε περίοδο της κύησης.

8.2. 22η Εβδομάδα Κύησης

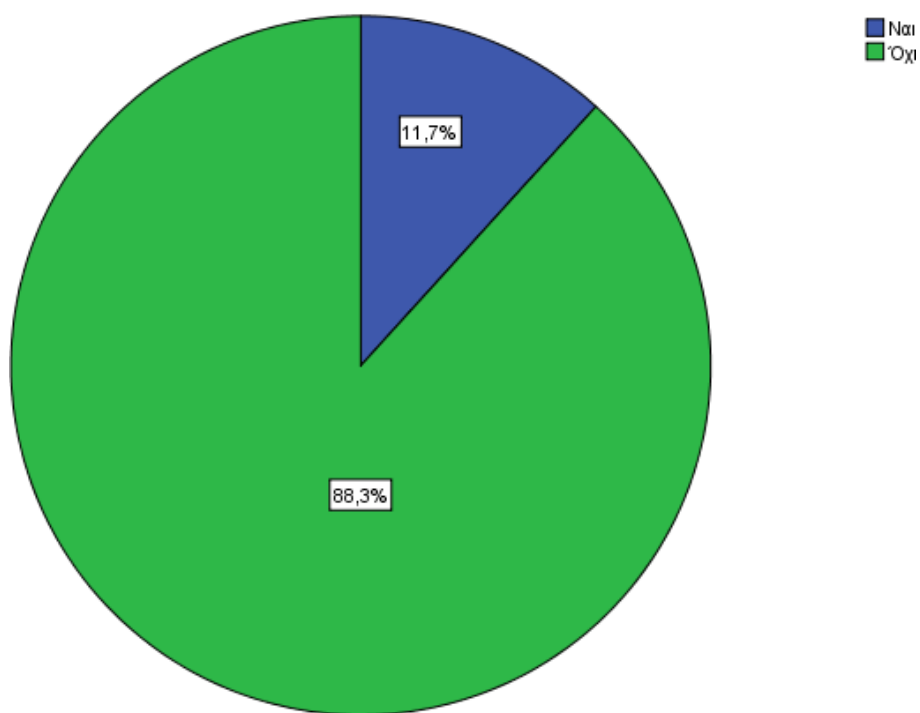
Αντίστοιχα την 22^η εβδομάδα κύησης, 101 (69,7%) εγκυμονούσες είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη, 98 (67,6%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και 127 (87,6%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα μέσου όγκου ερυθρών MCV (**Σχήμα 7**).



Σχήμα 7. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 22^η εβδομάδα κύησης

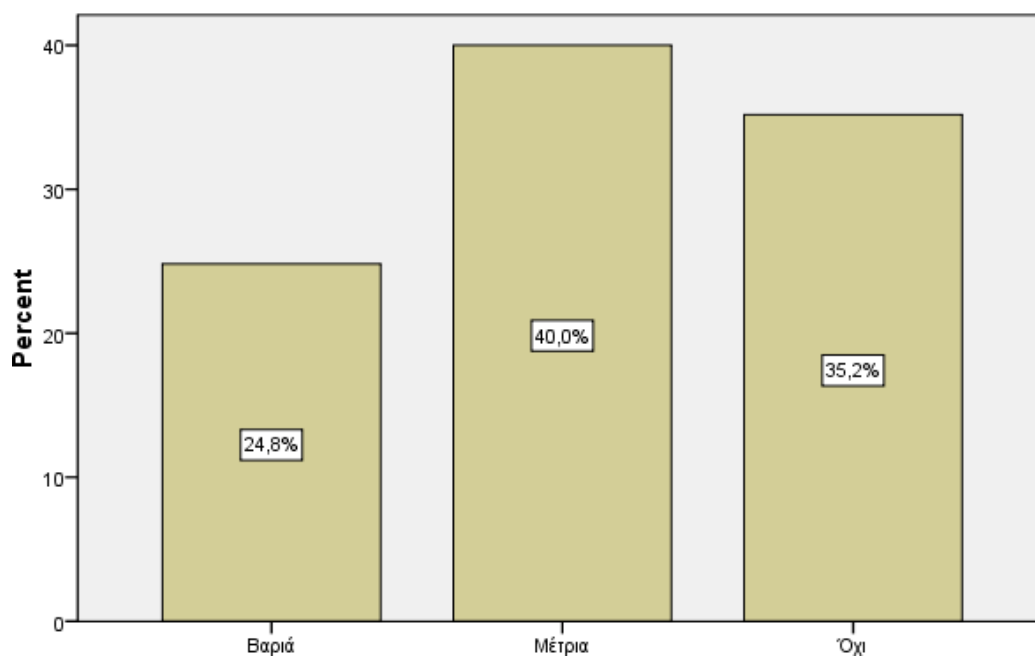
Από το σύνολο του δείγματος, 17 (11,7%) συμμετέχουσες είχαν αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου (**Σχήμα 8**), 51 (35,2%) άτομα δεν είχαν σιδηροπενία, 58 (40%) είχαν μέτρια σιδηροπενία και 36 (24,8%) άτομα είχαν βαριά σιδηροπενία (**Σχήμα 9**).

Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου



Σχήμα 8. Συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου.

Σιδηροπενία



Σχήμα 9. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία.

Λήψη σιδήρου έναντι μη λήψης σιδήρου

Από τις αναλύσεις μεταξύ των γυναικών που χορηγήθηκε κάποιο σκεύασμα σιδήρου σε σχέση με όσες δεν χορηγήθηκε κάποιο αντίστοιχο σκεύασμα, προέκυψε πως όσες ελάμβαναν σκευάσματα σιδήρου, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα MCHC την 22^η εβδομάδα σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν ($33,19 \pm 1,67$ έναντι $42,86 \pm 40,27$ g/dl, $p=0,007$).

Χορήγηση δισθενούς έναντι τρισθενούς σιδήρου

Από την ανάλυση προέκυψε πως οι εγκυμονούσες που έλαβαν δισθενή σίδηρο έναντι εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο είχαν παράλληλα (δηλαδή την 22^η εβδομάδα) σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HCT την 22^η εβδομάδα κύησης ($34,98 \pm 2,73$ έναντι $33,74 \pm 2,81$, $p < 0,05$), καθώς και χαμηλότερα επίπεδα HGB την 22^η εβδομάδα κύησης ($11,59 \pm 0,87$ έναντι $11,19 \pm 0,93$, $p < 0,05$) και χαμηλότερα επίπεδα MCV την 22^η εβδομάδα κύησης ($90,68 \pm 7,79$ έναντι $85,95 \pm 9,48$, $p < 0,05$) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 22^η εβδομάδα κύησης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο.

Μεταβλητή	Δισθενής σίδηρος (N=66)	Τρισθενής σίδηρος (N=60)	P
HCT (%) 22 ^η εβδομάδα	$34,98 \pm 2,73$	$33,74 \pm 2,81$	0,013
HGB (g/dL) 22 ^η εβδομάδα	$11,59 \pm 0,87$	$11,19 \pm 0,93$	0,014
MCV (fL) 22 ^η εβδομάδα	$90,68 \pm 7,79$	$85,95 \pm 9,48$	0,003

Φυσιολογικά έναντι χαμηλών επιπέδων B₁₂

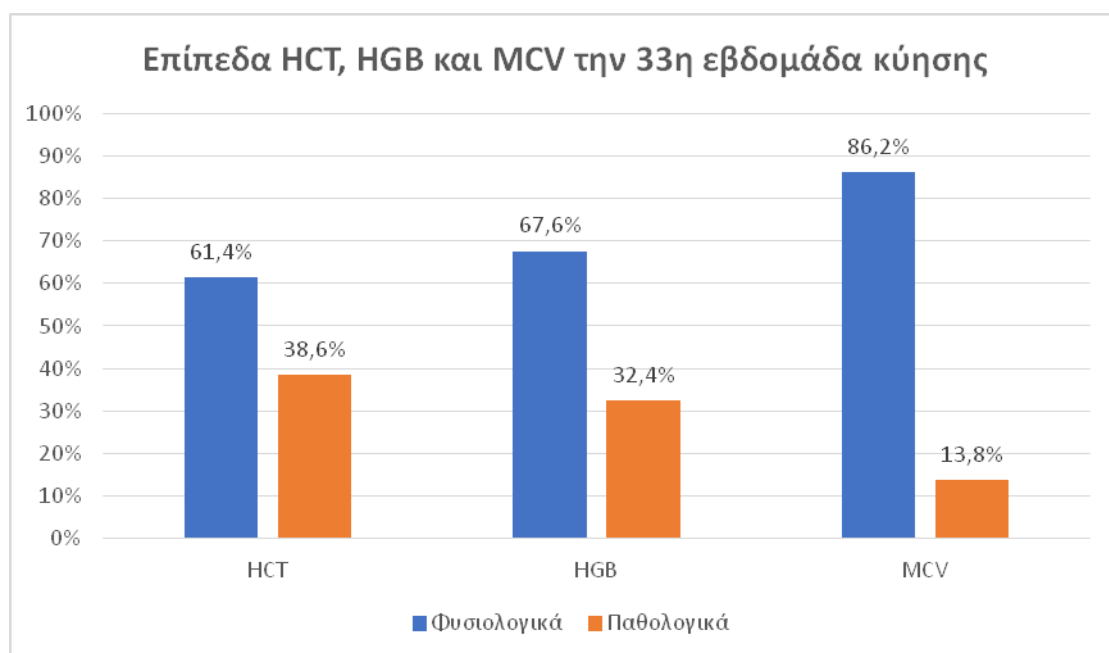
Η επόμενη ανάλυση περιελάμβανε τη σύγκριση των γυναικών με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 22^η εβδομάδα κύησης έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης στην ίδια περίοδο. Όπως έχει ήδη αναφερθεί αυτές οι γυναίκες είχαν ήδη σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 11^η εβδομάδα κύησης και συνέχισαν να έχουν υψηλότερα επίπεδα B₁₂ και την 33^η εβδομάδα (Πίνακας 8). Άλλα ευρήματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 8. Χαρακτηριστικά η B₁₂ είχε σχεδόν διπλάσια τιμή ενώ υπήρχε μειωμένο MCH και αυξημένο MCV τόσο στην 22^η όσο και 33^η εβδομάδα, και υπήρχαν επίσης μειωμένα αιμοπετάλια την 33^η εβδομάδα.

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 22^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Φυσιολογικά Επίπεδα (N=85)	Χαμηλά Επίπεδα (N=16)	P
B12 (pg/mL) 11^η εβδομάδα	355,50±127,09	212,79±70375	<0,001
MCHC (g/dL) 11 ^η εβδομάδα	32,82±1,71	32,07±1,86	0,046
MCH (pg) 11 ^η εβδομάδα	29,36±2,48	27,78±3,70	0,010
PLT (K/μl) 11 ^η εβδομάδα	244,76±58,03	272,47±74,03	0,039
RBC (10/L) 11 ^η εβδομάδα	4,25±0,37	4,45±0,47	0,023
RDW (%) 11 ^η εβδομάδα	13,79±1,61	14,66±1,94	0,017
B12 (pg/mL) 22^η εβδομάδα	307,60±74,12	157,60±41,32	<0,001
MCH (pg) 22 ^η εβδομάδα	29,99±2,65	28,37±3,67	0,011
MCV (fL) 22 ^η εβδομάδα	90,17±8,21	85,04±8,29	0,004
B12 (pg/mL) 33^η εβδομάδα	259,67±78,13	152,98±43,91	<0,001
MCH (pg) 33 ^η εβδομάδα	29,90±2,93	28,23±3,49	0,012
MCV (fL) 33 ^η εβδομάδα	87,80±7,47	84,13±7,86	0,025
PLT (K/μl) 33 ^η εβδομάδα	222,31±52,88	249,17±53,02	0,019

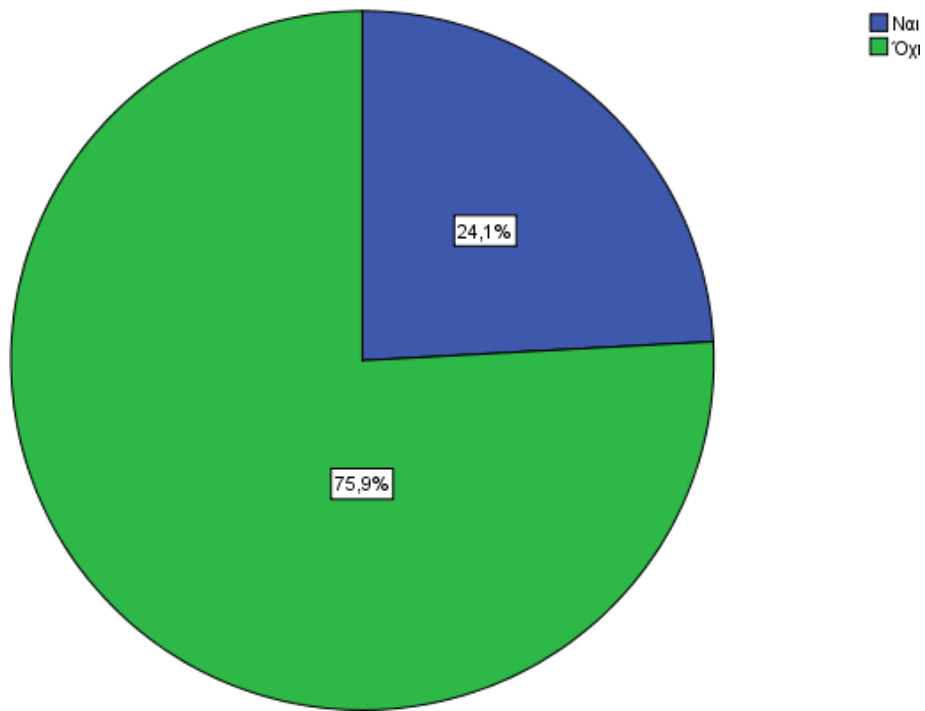
8.3. 33η εβδομάδα κύησης

Αντίστοιχα με τα δύο προηγούμενα χρονικά ορόσημα, την 33^η εβδομάδα κύησης, 61,4%, 67,6% και 86,2% γυναίκες είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη αιμοσφαιρίνης και MCV αντίστοιχα (Σχήμα 10). 24,1% είχαν αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου (Σχήμα 11), 16,6% δεν εμφάνισαν σιδηροπενία, 40% είχαν μέτρια σιδηροπενία και 43,4% άτομα είχαν βαριά σιδηροπενία (Σχήμα 12).



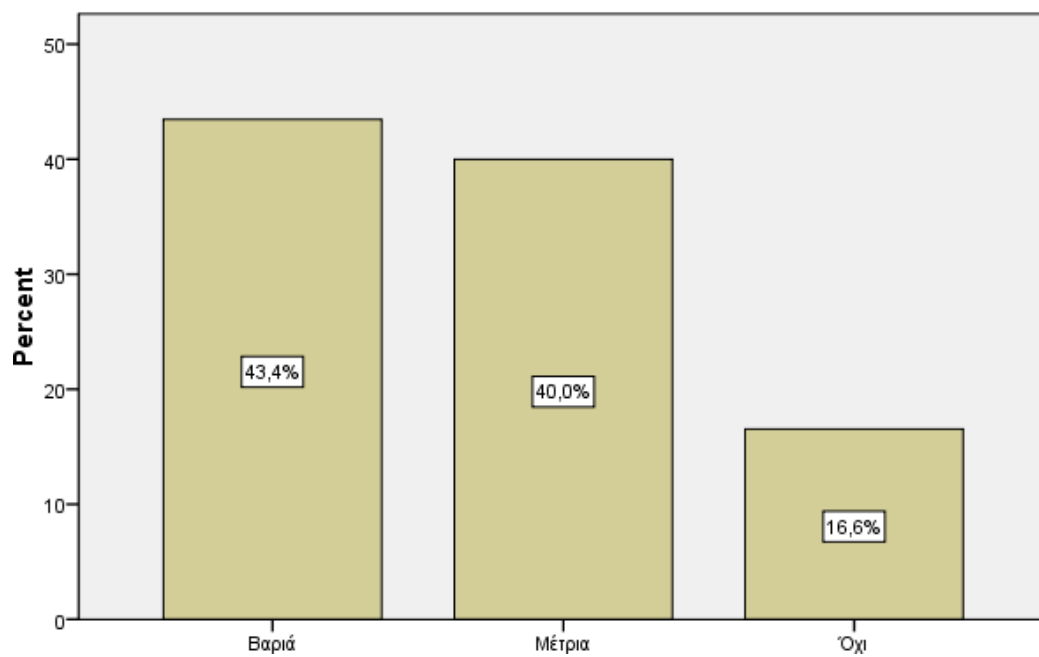
Σχήμα 10. Επίπεδα HCT, HGB και MCV την 33^η εβδομάδα κύησης

Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου



Σχήμα 11. Συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια.

Σιδηροπενία



Σχήμα 12. Συμμετέχουσες με σιδηροπενία.

Λήψη σιδήρου έναντι μη λήψης σιδήρου

Αναφορικά με τη λήψη σιδήρου την 22^η εβδομάδα (**Πίνακας 9**), βρέθηκε πως σε όσες γυναίκες χορηγήθηκε σίδηρος, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα MCH την 11^η εβδομάδα κύησης ($32,36 \pm 1,89$ έναντι $33,60 \pm 1,50$, $p=0,007$), MCH την 22^η εβδομάδα κύησης ($33,24 \pm 1,68$ έναντι $46,80 \pm 48,76$, $p=0,007$) και σημαντικά αυξημένα επίπεδα HCT την 33^η εβδομάδα κύησης ($34,10 \pm 2,87$ έναντι $32,31 \pm 3,89$, $p=0,007$).

Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 22^η εβδομάδα κύησης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο.

Μεταβλητή	Λήψη σιδήρου (N=132)	Μη λήψη σιδήρου (N=13)	P
MCH (pg) 11 ^η εβδομάδα	$32,36 \pm 1,89$	$33,60 \pm 1,50$	0,024
MCH (pg) 22 ^η εβδομάδα	$33,24 \pm 1,68$	$46,80 \pm 48,76$	0,001
HCT (%) 33 ^η εβδομάδα	$34,10 \pm 2,87$	$32,31 \pm 3,89$	0,040

Χορήγηση δισθενούς έναντι τρισθενούς σιδήρου

Οι εγκυμονούσες που έλαβαν δισθενή σίδηρο συγκριτικά με εκείνες που έλαβαν τρισθενή σίδηρο την 33^η εβδομάδα κύησης (**Πίνακας 10**) φαίνεται να είχαν υψηλότερα επίπεδα MCH ήδη από την 11^η εβδομάδα όπου το 60% των γυναικών είχαν ξεκινήσει ήδη να λαμβάνουν σκευάσματα σιδήρου, ενώ την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν αυξημένα επίπεδα HCT, HGB και MCV, ενώ το RDW ήταν μειωμένο. Τρεις μήνες αργότερα (33^η εβδομάδα) είχαν αυξημένη φερριτίνη, HCT, HGB, MCH και MCV (**Πίνακας 10**).

Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που έλαβαν δισθενή σίδηρο την 33^η εβδομάδα κύησης και εκείνων που έλαβαν τρισθενή σίδηρο.

Μεταβλητή	Δισθενής σίδηρος (N=70)	Τρισθενής σίδηρος (N=62)	P
MCH (pg) 11 ^η εβδομάδα	$29,39 \pm 2,43$	$28,12 \pm 3,60$	0,017
HCT (%) 22 ^η εβδομάδα	$35,10 \pm 2,90$	$33,66 \pm 2,63$	0,003
HGB (g/dL) 22 ^η εβδομάδα	$11,66 \pm 0,93$	$11,17 \pm 0,89$	0,003
MCV (fL) 22 ^η εβδομάδα	$90,80 \pm 7,70$	$85,73 \pm 9,11$	0,001
RDW (%) 22 ^η εβδομάδα	$13,67 \pm 1,46$	$14,26 \pm 1,84$	0,042
Φερριτίνη (ng/mL) 33^η εβδομάδα	$22,20 \pm 11,59$	$17,17 \pm 12,77$	0,019

HCT (%) 33 ^η εβδομάδα	34,88±2,82	33,22±2,69	0,001
HGB (g/dL) 33 ^η εβδομάδα	11,76±0,94	11,09±1,08	0,001
MCH (pg) 33 ^η εβδομάδα	30,28±2,43	28,42±3,82	0,001
MCV (fL) 33 ^η εβδομάδα	89,00±7,07	84,68±8,93	0,002

Φυσιολογικά έναντι χαμηλών επιπέδων βιταμίνης B₁₂

Οι εγκυμονούσες που είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 33^η εβδομάδα κύησης έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης (Πίνακας 11), είχαν, όπως αναμένεται) υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ ήδη από την 11^η εβδομάδα κύησης (367,46±142,29 έναντι 240,60±79,36, p<0,05), επιπλέον είχαν υψηλότερη τιμή MCHC (32,73±1,89 έναντι 32,06±1,86, p<0,05). Η αυξημένη B₁₂ σε αυτή την ομάδα παρέμεινε τόσο την 22^η εβδομάδα κύησης B₁₂ όσο και την 33^η εβδομάδα κύησης. Ειδικά για την 33^η εβδομάδα, οι γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα B₁₂ είχαν επιπλέον αυξημένα επίπεδα HGB, MCH και MCV (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των συμμετεχουσών που είχαν φυσιολογικά έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ την 33^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Φυσιολογικά Επίπεδα (N=79)	Χαμηλά Επίπεδα (N=58)	P
B12 (pg/mL) 11 ^η εβδομάδα	367,46±142,29	240,60±79,36	<0,001
MCHC (g/dL) 11 ^η εβδομάδα	32,73±1,89	32,06±1,86	0,043
B12 (pg/mL) 22 ^η εβδομάδα	316,12±84,67	199,81±55,83	<0,001
B12 (pg/mL) 33 ^η εβδομάδα	285,42±71,82	156,08±29,69	<0,001
HGB (g/dL) 33 ^η εβδομάδα	11,59±1,05	11,24±0,99	0,049
MCH (pg) 33 ^η εβδομάδα	29,99±2,77	28,74±3,73	0,025
MCV (fL) 33 ^η εβδομάδα	88,33±7,60	85,57±8,53	0,049

8.4. Τάσεις μεταξύ της 11ης, 22ης και 33ης εβδομάδας κύησης

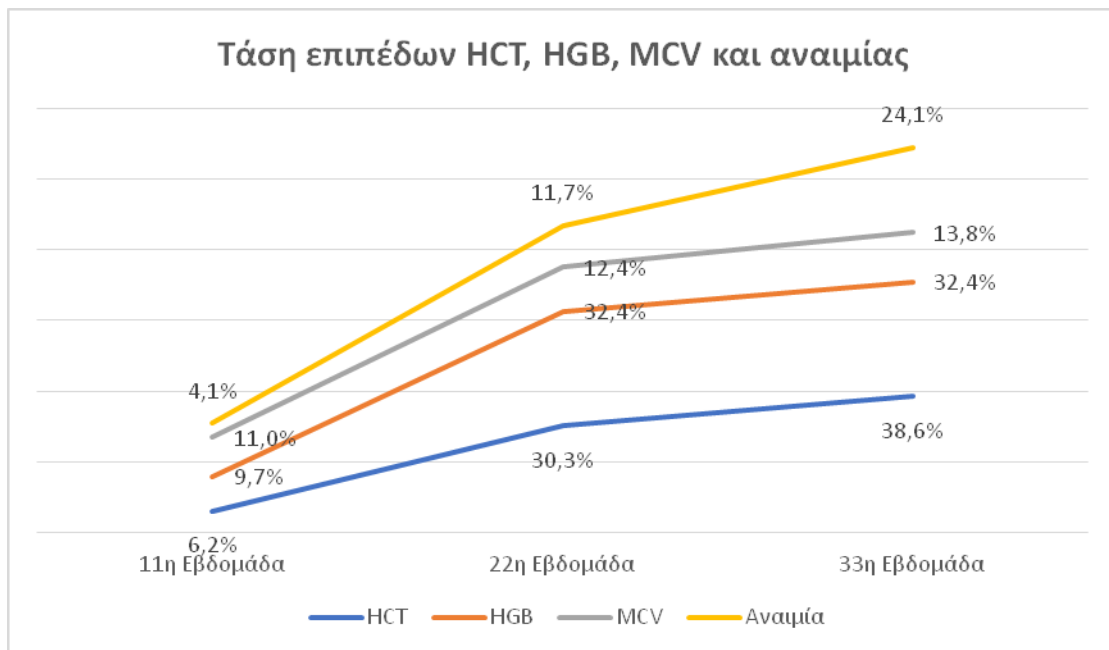
Από τα εργαστηριακά ευρήματα στους τρεις χρονικούς σταθμούς μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τις τάσεις (αύξηση, μείωση, ή σταθερά επίπεδα) στα εργαστηριακά στοιχεία που καταγράφηκαν (Πίνακας 12). Πιο λεπτομερώς στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση των εργαστηριακών ευρημάτων για όλες τις συμμετέχουσες στους τρεις χρονικούς σταθμούς και στην τελευταία στήλη αν

υπήρξε αυξητική τάση ή τάση για μείωση (με βάση τους συντελεστές μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης).

Πίνακας 12. Εργαστηριακά ευρήματα συμμετεχουσών (mean±SD) την 11^η, 22^η και 33^η εβδομάδα κύησης.

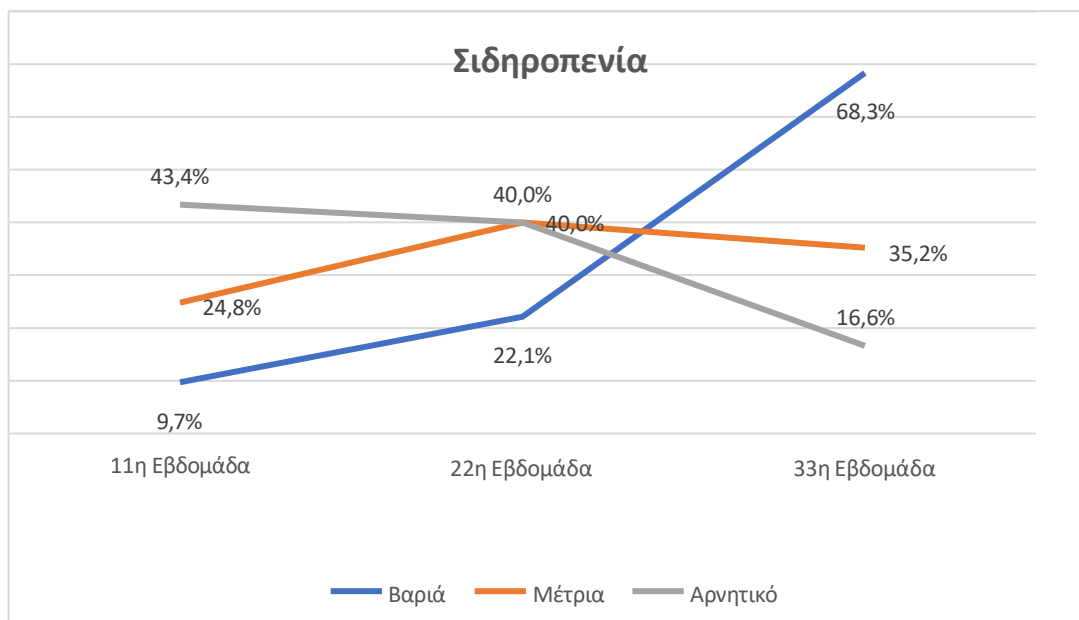
Μεταβλητή	11 ^η Εβδομάδα	22 ^η Εβδομάδα	33 ^η Εβδομάδα	Τάση
RBC (10/L)	4,30±0,43	6,72±34,06	3,89±0,40	↓
WBC (κ./μL)	8,59±2,21	10,08±2,41	10,26±2,72	↑
HCT (%)	37,47±2,94	34,41±2,82	33,94±3	↓
HGB (g/dL)	12,35±0,93	11,44±0,94	11,43±1,04	↓
RDW (%)	14,18±1,83	13,90±1,62	14,12±2,99	↓
MCV (fL)	88,83±9,66	88,47±8,67	86,90±8,16	↓
MCH (pg)	28,83±3,07	30,80±17,02	29,40±3,26	↑
MCHC (g/dL)	32,47±1,89	34,46±14,69	33,48±3,02	↑
PLT (K/μl)	247,38±62,09	235,86±59,40	228,39±56,60	↓
Φερριτίνη (ng/mL)	52,52±37,58	27,64±17,79	20,08±12,35	↓
B12 (pg/mL)	319,56±135,07	268,47±94,12	231,99±85,16	↓
Σίδηρος ορού (ng/ml)	116±10,15	-	-	
Φυλλικό (ng/mL)	-	-	12,19±9,6	

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε ανάλυση με βάση τα ποσοστά γυναικών με παθολογικές τιμές στους δείκτες που εξετάζονται. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με παθολογικές τιμές αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, μέσου όγκου ερυθρών και αναιμίας με έλλειψη σιδήρου αυξάνονται, καθώς προοδεύει η κύηση (**Σχήμα 13**).



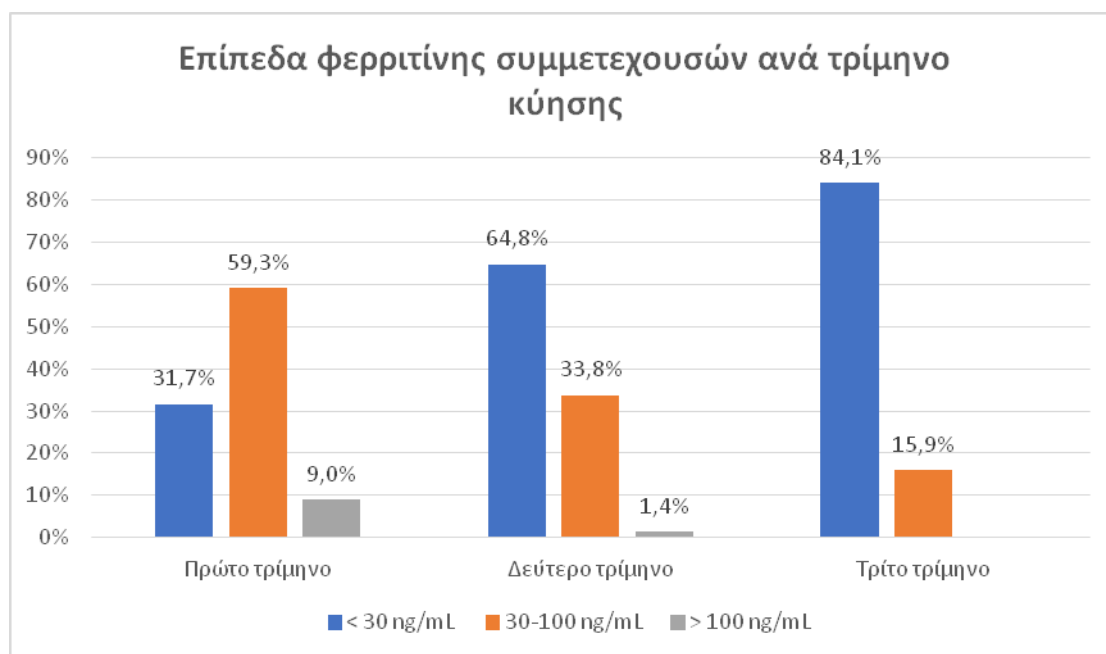
Σχήμα 13. Τάση επιπέδων HCT, HGB, MCV και αναιμίας με την πρόοδο της κήσης.

Το ποσοστό των συμμετεχουσών που παρουσιάζει βαριά σιδηροπενία αυξάνεται ήπια προς μέτρια από την 11^η έως 22^η εβδομάδα κήσης και στη συνέχεια αυξάνεται σημαντικά μέχρι την 33^η εβδομάδα κήσης. Αντίστοιχα, το ποσοστό των συμμετεχουσών που παρουσιάζει μέτρια σιδηροπενία αυξάνεται ήπια προς μέτρια από την 11^η έως 22^η εβδομάδα κήσης και στη συνέχεια μειώνεται ήπια μέχρι την 33^η εβδομάδα κήσης (**Σχήμα 14**).



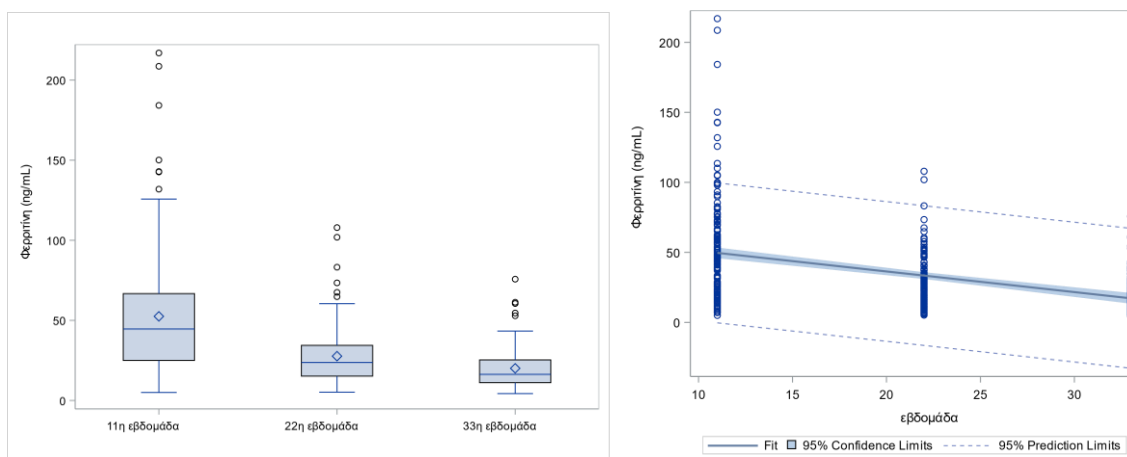
Σχήμα 14. Τάσεις σιδηροπενίας με την πρόοδο της κήσης.

Αναφορικά με το ποσοστό γυναικών και τα επίπεδα φερριτίνης στα τρία στάδια, το πρώτο τρίμηνο κύησης, χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (<30 ng/mL) είχαν 46 (31,7%) συμμετέχουσες, χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (30-100 ng/mL) είχαν 86 (59,3%) συμμετέχουσες και φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης (>100 ng/mL) είχαν 13 (9%) συμμετέχουσες. Το δεύτερο τρίμηνο κύησης, πολύ χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (<30 ng/mL) είχαν 94 (64,8%) συμμετέχουσες, χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (30-100 ng/mL) είχαν 49 (33,8%) συμμετέχουσες και φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης (> 100 ng/mL) είχαν 2 (1,4%) συμμετέχουσες. Το τρίτο τρίμηνο κύησης, πολύ χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (<30 ng/mL) είχαν 122 (84,1%) συμμετέχουσες και χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (30-100 ng/mL) είχαν 23 (15,9%) συμμετέχουσες (Σχήμα 15).



Σχήμα 15. Επίπεδα φερριτίνης συμμετεχουσών ανά τρίμηνο κύησης.

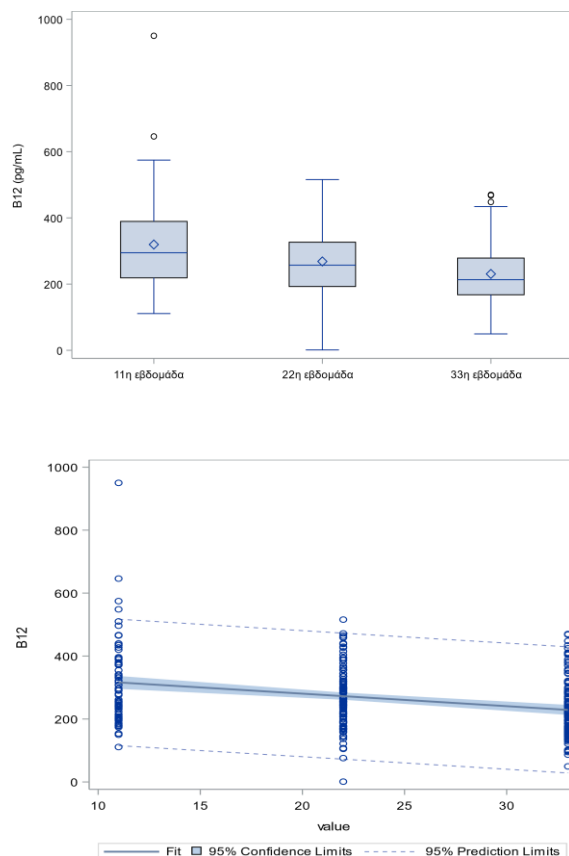
Καθώς εξελίσσεται ο χρόνος της κύησης τα επίπεδα της φερριτίνης για όλο τον πληθυσμό μειώθηκαν σταδιακά από $52,52 \pm 37,6$ ng/mL την 11^η εβδομάδα σε $27,64 \pm 17,79$ ng/mL την 22^η εβδομάδα και τελικά σε $20,08 \pm 12,35$ ng/mL την 33^η εβδομάδα ($p < 0,0001$) δείχνοντας την σταδιακή μείωση (Σχήμα 16). Ο μέσος ρυθμός μείωσης της φερριτίνης υπολογίστηκε με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης σε $1,5$ ng/mL την εβδομάδα (τυπικό σφάλμα $0,13$ ng/mL).



Σχήμα 16. Πτώση στα επίπεδα φερριτίνης για τα τρία τρίμηνα της κύησης ($p < 0,001$) (αριστερά) και μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης ενδεικτικό της πτώσης των επιπέδων φερριτίνης σε κάθε εβδομάδα κύησης (δεξιά).

Στο παραπάνω διάγραμμα τα όρια των ορθογωνίων αντιστοιχούν στο 1^ο και 3^ο τεταρτημόριο, οι γραμμές μέσα στα ορθογώνια στην διάμεση τιμή, τα άκρα στις μπάρες στην μέγιστη και ελάχιστη τιμή χωρίς να ληφθούν υπ'όψιν οι ακραίες τιμές ενώ οι ρόμβοι αντιστοιχούν στη μέση τιμή, τέλος οι κύκλοι αντιστοιχούν σε ακραίες τιμές.

Με παρόμοιο τρόπο, καθώς εξελίσσεται η κύηση, μειώνονται τα επίπεδα και τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂, παρουσιάζοντας στατιστική σημαντικότητα (**Σχήμα 17**). Συγκεκριμένα την 11^η εβδομάδα τα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ ήταν $319,56 \pm 135,07$ ng/mL, την 22^η $268,47 \pm 94,11$ και την 33^η $230,66 \pm 86,27$ ($p < 0,0001$). **Με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης εντοπίστηκε πως ο ρυθμός πτώσης των επιπέδων της B₁₂ είναι 4 μονάδες ανά εβδομάδα (τυπικό σφάλμα: 0,7).**



Σχήμα 17. Πτώση στα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στα τρία τρίμηνα της κύησης ($p < 0,005$) (πάνω) και μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (κάτω) ενδεικτικό του ρυθμού πτώσης της B₁₂ ανά εβδομάδα.

Μετά από κατηγοριοποίηση των επιπέδων της βιταμίνης B₁₂ σε χαμηλά, φυσιολογικά και υψηλά επίπεδα ανά τρίμηνο (**Πίνακας 13**) προκύπτει ότι το ποσοστό των γυναικών με φυσιολογικά ή και υψηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ από σχεδόν 85% το πρώτο τρίμηνο φθίνει συνεχώς μέχρι που στο τρίτο τρίμηνο φυσιολογικά επίπεδα B₁₂ έχει το 58% αυτών ($p < 0,05$), αντίστοιχα αυξάνει το ποσοστό των γυναικών με χαμηλά επίπεδα B₁₂ ($p < 0,05$).

Πίνακας 13. Επίπεδα βιταμίνης B₁₂ ανά τρίμηνο κύησης.

Επίπεδα B12	1 ^ο τρίμηνο (N=72)	2 ^ο τρίμηνο (N=115)	3 ^ο τρίμηνο (N=137)
Χαμηλά	11 (15,1%)	30 (26,1%)	58 (42,3%)
Φυσιολογικά	61 (83,6%)	85 (73,9%)	79 (57,7%)
Υψηλά	1 (1,4%)	0	

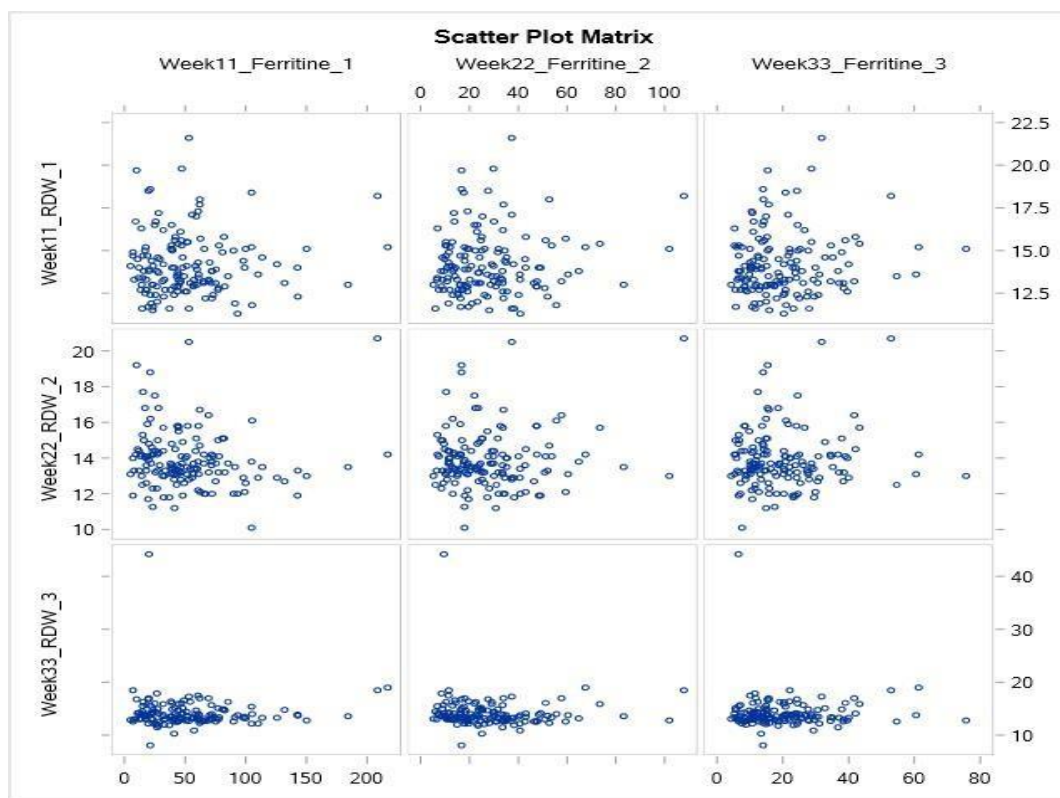
8.5. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τις τιμές RDW ανά τρίμηνο κύησης

Η συσχέτιση των επιπέδων φερριτίνης με το RDW έγινε με τη βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης κατά Spearman (Πίνακας 14) και με χρήση των απαραίτητων διαγραμμάτων (Σχήμα 18). Σε καμία περίπτωση δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στις τιμές του RDW με τις τιμές της φερριτίνης.

Πίνακας 14. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τις τιμές RDW ανά τρίμηνο κύησης.

	Φερριτίνη		
	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
RDW 1 ^ο τρίμηνο (%)	0,04076 p=0,6264	0,10073 p=0,2280	0,09218 p=0,2701
RDW 2 ^ο τρίμηνο (%)	-0,05314 p=0,5256	0,11411 p=0,1717	0,07863 p=0,3472
RDW 3 ^ο τρίμηνο (%)	0,00768 p=0,9270	-0,05320 p=0,5251	-0,00844 p=0,9197

Στον παραπάνω πίνακα σε κάθε κελί είναι ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman και η τιμή p. Σε καμία περίπτωση δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση.



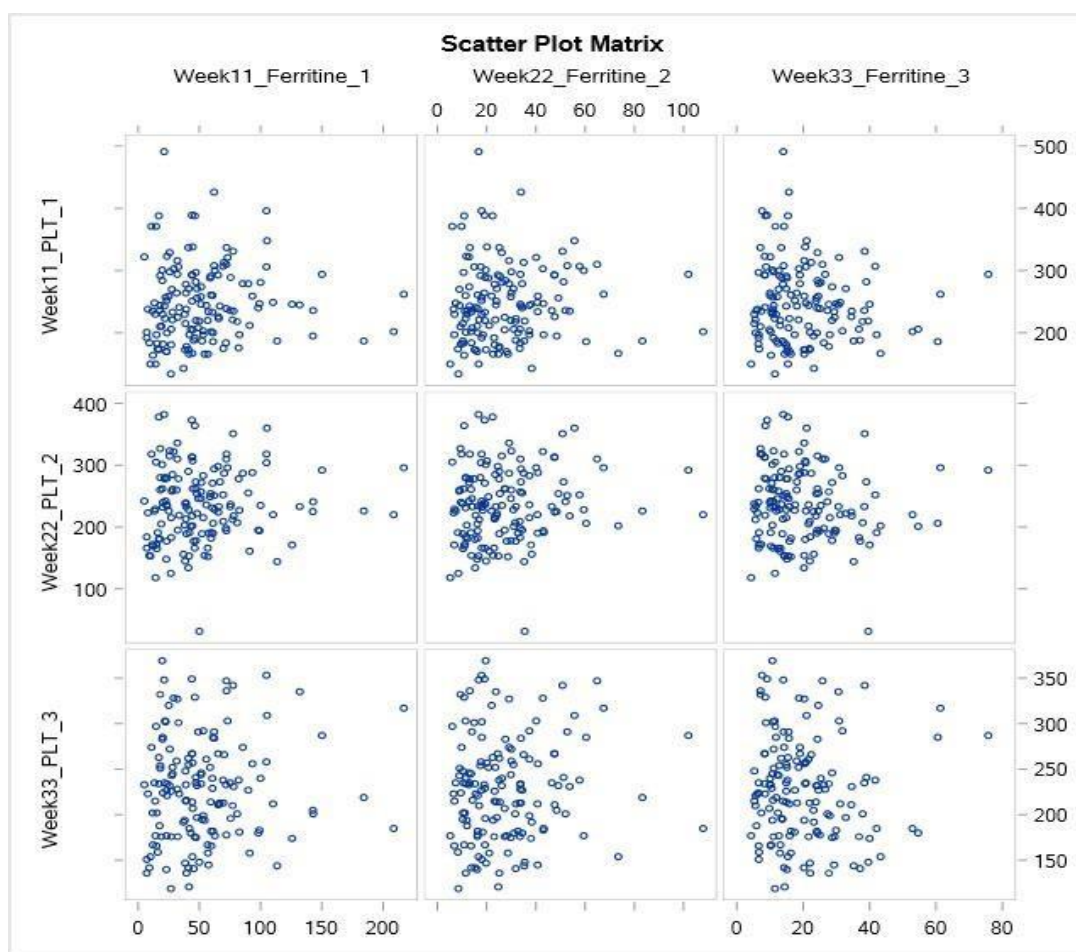
Σχήμα 18. Διάγραμμα διασποράς RDW ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης.

8.6. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τα αιμοπετάλια ανά τρίμηνο κύησης

Με αντίστοιχο τρόπο συσχετίστηκαν τα επίπεδα φερριτίνης με τα αιμοπετάλια όπου πάλι δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση των επιπέδων τους (Πίνακας 15 και Σχήμα 19, $p > 0,05$ για όλους τους συντελεστές συσχέτισης).

Πίνακας 15. Συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με αιμοπετάλια ανά τρίμηνο κύησης.

	Φερριτίνη		
	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
PLT 1^ο τρίμηνο (Κ/μl)	0,04045	0,03593	-0,08190
	$p=0,6291$	$p=0,6679$	$p=0,3274$
PLT 2^ο τρίμηνο (Κ/μl)	0,07575	0,11424	-0,08444
	$p=0,3651$	$p=0,1713$	$p=0,3126$
PLT 3^ο τρίμηνο (Κ/μl)	0,07904	0,08386	-0,04935
	$p=0,3447$	$p=0,3159$	$p=0,5555$



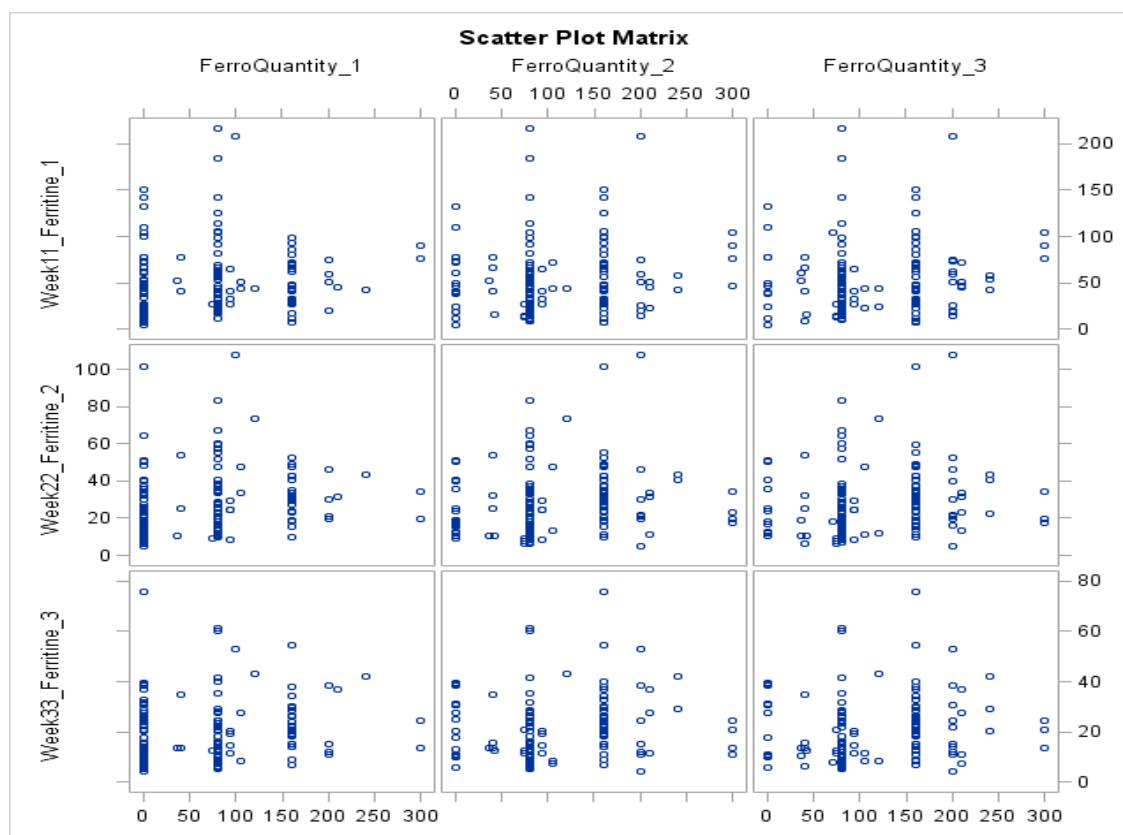
Σχήμα 19. Διαγράμματα διασποράς αιμοπεταλίων ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης.

8.7. Συσχέτιση της δόσης σιδήρου (ποσότητας σιδήρου) που λάμβαναν οι γυναίκες με τα αντίστοιχα επίπεδα Φερριτίνης και Αιμοσφαιρίνης ανά τρίμηνο κύησης

Συσχετίστηκαν όλες οι μετρήσεις (των τριών τριμήνων) σχετικά με τη φερριτίνη και την αιμοσφαιρίνη. Οι δοκιμασίες έγιναν με εύρεση του συντελεστή συσχέτισης κατά Spearman (Πίνακας 16 και Σχήμα 20). Σε πολλές περιπτώσεις βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($p < 0.05$) πλην όμως ο βαθμός συσχέτισης θεωρείται μέτριος προς χαμηλός.

Πίνακας 16. Συσχέτιση δόσης σιδήρου με επίπεδα φερριτίνης ανά τρίμηνο κύησης.

	Σίδηρος		
	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
Φερριτίνη 1 ^ο τρίμηνο (ng/mL)	0,16539 p=0,0484	0,12274 p=0,1442	0,13965 p=0,0962
Φερριτίνη 2 ^ο τρίμηνο (ng/mL)	0,33756 p=0,0001	0,25989 p=0,0017	0,25382 p=0,0022
Φερριτίνη 3 ^ο τρίμηνο (ng/mL)	0,16977 p=0,0427	0,20199 p=0,0156	0,22236 p=0,0076

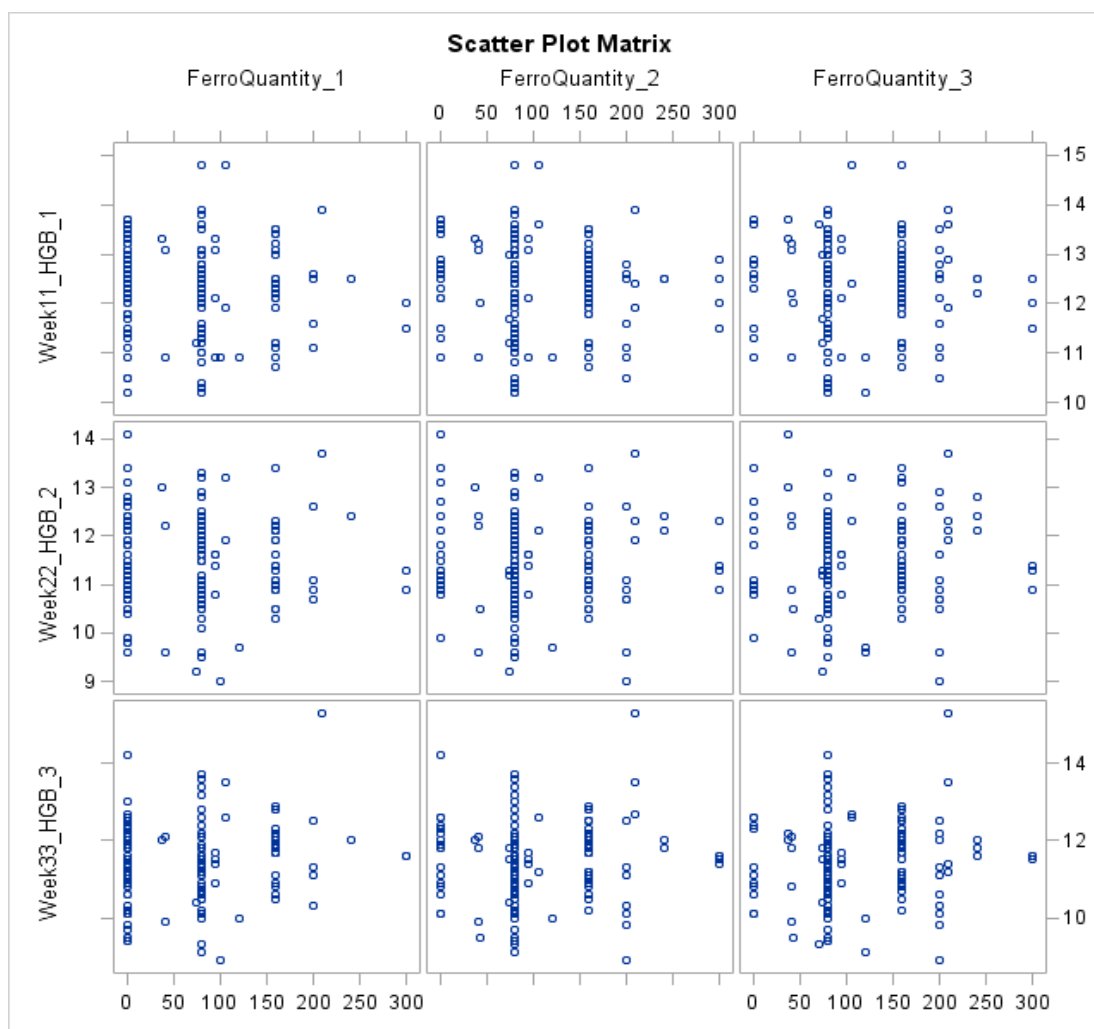


Σχήμα 20. Διαγράμματα διασποράς για τη δόση σιδήρου σε κάθε τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα φερριτίνης.

Αντίστοιχα για την αιμοσφαιρίνη δεν βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση (Πίνακας 17 και Σχήμα 21).

Πίνακας 17. Συσχέτιση δόσης σιδήρου με επίπεδα αιμοσφαιρίνης ανά τρίμηνο κύησης.

	Σίδηρος		
	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
HGB 1 ^ο τρίμηνο (g/dL)	-0,10718 p=0,2026	-0,11295 p=0,1792	-0.06034 p=0.4741
HGB 2 ^ο τρίμηνο (g/dL)	0,02228 p=0,7917	-0,01221 p=0,8850	0.08022 p=0.3409
HGB 3 ^ο τρίμηνο (g/dL)	0,15996 p=0,0563	0,08948 p=0,2879	0.16603 p=0.0475



Σχήμα 21. Διάγραμμα διασποράς δόσης σιδήρου ανά τρίμηνο κύησης σε σχέση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

8.8. Σιδηροπενική αναιμία την 11η εβδομάδα

Σε αυτήν την ενότητα συγκρίνονται τα επίπεδα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ανάλογα με τον τύπο της σιδηροπενικής αναιμίας (Βαριά, μέτρια και χωρίς αναιμία). Οι συμμετέχουσες που είχαν σιδηροπενική αναιμία την 11^η εβδομάδα κύησης είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($p<0,05$) και φερριτίνης ($p<0,05$). Επιπλέον είχαν αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου ($p<0,05$). Αξιοσημείωτο είναι ότι είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα αιματοκρίτη ($p<0,05$), αιμοσφαιρίνης ($p<0,05$) και φερριτίνης ($p<0,05$) την 22^η εβδομάδα κύησης και σημαντικά μικρότερα επίπεδα αιματοκρίτη ($p<0,05$), αιμοσφαιρίνης ($p<0,05$), αιμοπεταλίων ($p<0,05$) και φερριτίνης ($p<0,05$) την 33^η εβδομάδα κύησης.

Οι συμμετέχουσες που δεν είχαν σιδηροπενία ελάμβαναν σίδηρο σε σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ($p<0,05$) και ελάμβαναν σημαντικό μεγαλύτερη δόση σιδήρου την 11^η εβδομάδα ($p<0,05$). (Πίνακας 18)

Πίνακας 18. Ανάλυση των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 11^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Βαριά	Μέτρια	Όχι	P
HGB (g/dL) 11 ^η εβδομάδα	11,92±0,72	12,16±0,88	12,48±0,94	0,044
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 11 ^η εβδομάδα	42,9%	0	0	0,001
Φερριτίνη (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	10,85±3,23	22,13±4,01	68,24±35,6	0,001
HCT (%) 22 ^η εβδομάδα	33,1±1,9	33,7±2,6	34,8±2,9	0,022
HGB (g/dL) 22 ^η εβδομάδα	10,98±0,64	11,4±0,87	11,6±0,96	0,008
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22 ^η εβδομάδα	57,1%	18,8%	3%	0,001
Φερριτίνη (ng/mL) 22 ^η εβδομάδα	10,24±4,04	18,01±8,21	33,22±18,34	0,001
HCT (%) 33 ^η εβδομάδα	32,06±3,75	33,72±2,94	34,27±2,83	0,031
HGB (g/dL) 33 ^η εβδομάδα	10,92±0,85	11,1±1,06	11,6±1,02	0,009
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 33 ^η εβδομάδα	57,1%	43,8%	13,1%	0,001
PLT (K/μl) 33 ^η εβδομάδα	198±50,1	244,4±60,3	227,5±54,8	0,036
Φερριτίνη (ng/mL) 33 ^η εβδομάδα	11,1±5,6	14,5±6,7	23,1±13,2	0,001
Δόση σιδήρου (mg) 11 ^η εβδομάδα	28,57±59,59	59,03±61,12	78,37±72,22	0,028
Λήψη σιδήρου	21,4%	56,3%	66,7%	0,004

8.9. Σιδηροπενική αναιμία την 22η εβδομάδα

Αντίστοιχα με την προηγούμενη ενότητα συγκρίνονται τα επίπεδα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ανάλογα με τον τύπο της σιδηροπενικής αναιμίας (Βαριά, μέτρια και χωρίς αναιμία την 22^η εβδομάδα, Πίνακας 19). Οι συμμετέχουσες που είχαν σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα φερριτίνης ($p<0,05$) και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης. Η βαριά αναιμία συνδυαζόταν με συνοδό ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης ($p<0,05$) στο 47% των γυναικών. Επιπλέον αυτή η ομάδα είχε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και την 33^η εβδομάδα κύησης ($p<0,05$).

Οι συμμετέχουσες που δεν είχαν σιδηροπενία ελάμβαναν σημαντικά μεγαλύτερη δόση σιδήρου την 11^η και 33^η εβδομάδα ($p<0,05$).

Πίνακας 19. Συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 22^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Βαριά	Μέτρια	Όχι	P
Φερριτίνη (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	27,11±17,64	46,06±27,04	77,80±43,01	0,001
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22 ^η εβδομάδα	47,2%	0	0	0,001
Φερριτίνη (ng/mL) 22 ^η εβδομάδα	10,62±2,54	21,86±4,57	46,23±16,82	0,001
HCT (%) 33 ^η εβδομάδα	32,9±3,2	34,2±2,7	34,1±3,1	0,034
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 33 ^η εβδομάδα	50%	22,4%	7,8%	0,005
Φερριτίνη (ng/mL) 33 ^η εβδομάδα	10,79±5,07	16,83±6,44	30,33±13,86	0,001

8.10. Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή της σιδηροπενικής αναιμίας την 22^η εβδομάδα κύησης

Πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση προκειμένου να βρεθεί από τι εξαρτάται η σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης. Από την ανάλυση προκύπτουν τα εξής (Πίνακας 20):

- Φερριτίνη (ng/mL) την 11^η εβδομάδα: Τα επίπεδα φερριτίνης την 11^η εβδομάδα κύησης προβλέπουν το 27,4% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με παθολογικά επίπεδα φερριτίνης την 11^η εβδομάδα κύησης είχαν 1,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης.
- Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα: Η αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης προβλέπει το 26,9% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν 1,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης.
- Φερριτίνη (ng/mL) την 22^η εβδομάδα: Τα επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα κύησης προβλέπουν το 62,3% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με παθολογικά επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν 29,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης.
- Αυξημένη δόση σιδήρου την 11^η εβδομάδα κύησης (μεγαλύτερη από 160 mg) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας κατά 250 φορές.

Πίνακας 20. Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 22^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	β	P	95% CI	Adjusted R ²
Φερριτίνη (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	1,5	0,001	1,3-1,7	0,274
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22 ^η εβδομάδα	1,3	0,001	0,14-1,59	0,269
Φερριτίνη (ng/mL) 22 ^η εβδομάδα	29,4	0,001	25,6-33,3	0,623

8.11. Σιδηροπενική αναιμία 33η εβδομάδα

Ελέγχθηκε η διαφοροποίηση των γυναικών ανάλογα με το επίπεδο της αναιμίας όπως είχε εξελιχθεί την 33^η εβδομάδα και οι διαφορές στις εργαστηριακές παραμέτρους (Πίνακας 21). Οι γυναίκες με βαριά σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα φερριτίνης ($p<0,05$) και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης. Επίσης, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη ($p<0,05$), αιμοσφαιρίνης ($p<0,05$) και MCV ($p<0,05$) την 33^η εβδομάδα κύησης.

Οι συμμετέχουσες που εμφάνισαν βαριά σιδηροπενία ελάμβαναν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό δισθενή σίδηρο ($p<0,05$) και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης και ελάμβαναν σημαντικά μικρότερη δόση σιδήρου την 33^η εβδομάδα κύησης ($p<0,05$ σε όλες τις περιπτώσεις).

Πίνακας 21. Συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων σιδηροπενικής αναιμίας την 33^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	Βαριά	Μέτρια	Όχι	P
Φερριτίνη (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	37,82±28,6	55,10±30,89	84,85±50,67	0,001
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22 ^η εβδομάδα	23,8%	3,4%	0	0,001
Φερριτίνη (ng/mL) 22 ^η εβδομάδα	18,73±13,71	28,68±11,65	48,49±21,55	0,001
HCT (%) 33 ^η εβδομάδα	33,2±3,2	34,9±2,3	33,5±3,3	0,006
HGB (g/dL) 33 ^η εβδομάδα	11,16±1,03	11,8±0,8	11,22±1,33	0,002
MCV (fL) 33 ^η εβδομάδα	85,25±7,01	89,36±7,27	85,26±11,28	0,011
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 33 ^η εβδομάδα	50,8%	5,2%	0	0,001
Φερριτίνη (ng/mL) 33 ^η εβδομάδα	10,33±2,97	21,93±4,36	41,7±11,34	0,001
Τύπος σιδήρου 11 ^η εβδομάδα, δισθενής	41,7%	70,3%	42,9%	0,032
Τύπος σιδήρου 22 ^η εβδομάδα, δισθενής	40%	64,2%	55,6%	0,041
Τύπος σιδήρου 33 ^η εβδομάδα, δισθενής	39%	68,5%	52,6%	0,007
Δόση σιδήρου (mg) 33 ^η εβδομάδα	99,9±55,2	113,8±77,6	130,6±63,3	0,035

8.12. Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή της σιδηροπενικής αναιμίας την 33η εβδομάδα κύησης

Η ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση, χρησιμοποιώντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης (Πίνακας 22) δείχνει:

- Φερριτίνη (ng/mL) 11^η εβδομάδα: Τα επίπεδα φερριτίνης την 11^η εβδομάδα κύησης προβλέπουν το 18% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με παθολογικά επίπεδα φερριτίνης την 11^η εβδομάδα κύησης είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.
- Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22^η εβδομάδα: Η αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης προβλέπει το 8,8% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν 1,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.
- Φερριτίνη (ng/mL) 22^η εβδομάδα: Τα επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα κύησης προβλέπουν το 31,8% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με παθολογικά επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα κύησης είχαν 43,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.
- Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 33^η εβδομάδα: Η αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 33^η εβδομάδα κύησης προβλέπει το 24,6% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου την 33^η εβδομάδα κύησης είχαν 1,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.
- Φερριτίνη (ng/mL) 33^η εβδομάδα: Τα επίπεδα φερριτίνης την 33^η εβδομάδα κύησης προβλέπουν το 76,3% των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Οι συμμετέχουσες με παθολογικά επίπεδα φερριτίνης την 33^η εβδομάδα κύησης είχαν 19,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.
- Τύπος σιδήρου (mg) 33^η εβδομάδα: Η χορήγηση δισθενούς σιδήρου την 33^η εβδομάδα κύησης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας την 33^η εβδομάδα κύησης κατά 4 φορές.

Πίνακας 22. Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα κύησης.

Μεταβλητή	β	P	95% CI	Adjusted R²
Φερριτίνη (ng/mL) 11 ^η εβδομάδα	125	0,001	90,9-200	0,180
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 22 ^η εβδομάδα	1,4	0,001	1,1-2,9	0,088
Φερριτίνη (ng/mL) 22 ^η εβδομάδα	43,5	0,001	34,482-55,6	0,318
Αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου 33 ^η εβδομάδα	1,2	0,001	1,1-1,6	0,246
Φερριτίνη (ng/mL) 33 ^η εβδομάδα	19,2	0,001	17,9-21,3	0,763
Τύπος σιδήρου 33 ^η εβδομάδα, δισθενής	-4,0	0,043	2,0-125	0,024

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μία από τις πιο κοινές αιματολογικές διαταραχές που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η αναιμία, με την πιο κοινή αιτία εμφάνισής της την έλλειψη σιδήρου (ID). Υπολογίζεται ότι πάνω από το 20% των γυναικών παγκοσμίως εμφανίζουν έλλειψη σιδήρου κάποια στιγμή στη ζωή τους. Η ρύθμιση των επιπέδων του σιδήρου είναι σημαντική τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, καθώς οι επιπτώσεις της σιδηροπενικής αναιμίας είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν τον πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και νευροαναπτυξιακά προβλήματα στα βρέφη. Έτσι, σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες συστήνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνει τον προσδιορισμό κάποιων αιματολογικών δεικτών, όπως είναι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (HGB), φερριτίνης, αιματοκρίτη (HCT), ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ στην εγκυμοσύνη είναι λιγότερο συχνή από την έλλειψη σιδήρου, αλλά αποτελεί και αυτή μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης αναιμίας. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (<160 pmol/L) έχει συσχετιστεί με προεκλαμψία, με αναπτυξιακές ανωμαλίες και χαμηλό βάρος γέννησης στα βρέφη. Ωστόσο, ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό εγκύων με έλλειψη στην B₁₂ δεν παρουσιάζει κλινικά συμπτώματα. Έτσι, κρίνεται αναγκαίο να προσδιορίζονται τα επίπεδα της B₁₂ στις εγκύους κατά τη διάρκεια της κύησης.

Λαμβάνοντας υπόψιν τη σπουδαιότητα όλων των παραπάνω δεικτών και παθολογικών καταστάσεων τόσο για την έκβαση της εγκυμοσύνης όσο και για την υγεία του βρέφους, στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση, με τη βοήθεια στατιστικών προγραμμάτων και εργαλείων, για την ανάλυση της συσχέτισης των παραπάνω δεικτών με τα τρία τρίμηνα της κύησης, με τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων σιδήρου, αλλά και της συσχέτισης μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της κύησης. Έτσι, για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 145 έγκυες γυναίκες, ηλικίας 31,9±5,5 έτη με ελάχιστο τα 15 έτη και μέγιστο τα 46 έτη, Ελληνικής και αλλοδαπής ιθαγένειας. Οι αναλύσεις για όλες τις μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν για κάθε τρίμηνο ξεχωριστά. Όταν υπολογίστηκε το ποσοστό των συμμετεχουσών που λάμβαναν σίδηρο ανά τρίμηνο της κύησης βρέθηκε ότι στο πρώτο τρίμηνο της κύησης το 32,4 % λάμβανε δισθενή σίδηρο, το 27,6 % λάμβανε

τρισθενή και το 40% δεν λάμβανε κανένα συμπλήρωμα σιδήρου, ενώ στο δεύτερο τρίμηνο αυξήθηκε το ποσοστό όσων λάμβαναν δισθενή και τρισθενή σίδηρο (45,5% και 41,4% αντίστοιχα), ενώ μειώθηκε όπως είναι λογικό το ποσοστό των εγκύων που δεν έλαβε συμπλήρωμα σιδήρου. Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης το ποσοστό όσων λάμβαναν συμπληρώματα σιδήρου αυξήθηκε ακόμα παραπάνω και μόλις το 7,7% δεν λάμβανε κανένα συμπλήρωμα σιδήρου.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για την 11^η, την 22^η και την 33^η εβδομάδα της κύησης, όπου υπολογίστηκε το ποσοστό των εγκύων που εμφάνισαν σιδηροπενία, φυσιολογικά ή παθολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, MCV, αιματοκρίτη, φερριτίνης και βιταμίνης B₁₂. Πιο αναλυτικά, την 11^η εβδομάδα της κύησης, πολύ μεγάλο ποσοστό των συμμετεχουσών (κοντά στο 90%) είχε φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και MCV. Την ίδια εβδομάδα κύησης το 68,3% δεν εμφάνισε σιδηροπενία, το 22,1% εμφάνισε μέτρια σιδηροπενία και το 9,7% είχε αναιμία. Την 22^η εβδομάδα της κύησης, περίπου το 70 έως 80 % των συμμετεχουσών είχε φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και MCV. Την 33^η εβδομάδα της κύησης, το ποσοστό όσων είχαν φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερο από 70%, ενώ το 86,2% είχε φυσιολογικά επίπεδα MCV. Επιπλέον, το ποσοστό των συμμετεχουσών που εμφάνισε βαριά σιδηροπενία παρουσίασε ήπια αύξηση από την 11^η έως 22^η εβδομάδα της κύησης και στη συνέχεια αυξήθηκε σημαντικά μέχρι την 33^η εβδομάδα της κύησης. Αντίστοιχα, το ποσοστό των συμμετεχουσών που παρουσίασε μέτρια σιδηροπενία παρουσίασε ήπια αύξηση από την 11^η έως 22^η εβδομάδα της κύησης και στη συνέχεια ήπια μείωση μέχρι την 33^η εβδομάδα της κύησης. Συνοψίζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα, φαίνεται ότι τα ποσοστά των συμμετεχουσών που έχουν παθολογικές τιμές αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, μέσου όγκου ερυθρών και αναιμίας με έλλειψη σιδήρου παρουσίασαν αυξητική τάση κατά την πρόοδο της κύησης (από την 11^η εβδομάδα οδεύοντας προς την 33^η εβδομάδα).

Σχετικά με τις μετρήσεις των επιπέδων φερριτίνης παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των γυναικών που αρχικά είναι στα φυσιολογικά (ή και πάνω από τα φυσιολογικά) επίπεδα μειώνεται σημαντικά μέχρι το τρίτο τρίμηνο, όπου πολύ μεγάλο ποσοστό έχει μειωμένα επίπεδα φερριτίνης. Με όμοιο τρόπο μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ καθώς εξελίσσεται η κύηση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε δηλαδή ότι οι εγκυμονούσες που είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ και στα τρία τρίμηνα της κύησης έναντι εκείνων που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στην αρχή. Επιπλέον, τα μέσα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στον ορό στο τέλος του τρίτου τριμήνου της

κύησης ($231,0 \pm 1,04$ pg / mL) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από τα μέσα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ ορού ($268,5 \pm 94,1$ pg / mL) του δεύτερου τριμήνου. Με βάση τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ορίστηκε ως συγκέντρωση βιταμίνης B₁₂ στον ορό μικρότερη από 200 pg/mL. Σύμφωνα με αυτό το προτεινόμενο όριο, το 15,1% των εγκύων παρουσίασαν ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ στο τέλος του πρώτου τριμήνου, λίγο μεγαλύτερο ποσοστό (26,1%) των εγκύων εμφάνισε ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ στο τέλος του δεύτερου τριμήνου και σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό, το 42,3%, εμφάνισε ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ στην 33η εβδομάδα της κύησης. Συνοψίζοντας, στην παρούσα ανάλυση παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των εγκύων που παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ αυξάνεται σημαντικά με την πρόοδο της εγκυμοσύνης από το πρώτο στο τελευταίο τρίμηνο.

Συσχετίζοντας τα επίπεδα φερριτίνης και τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, φάνηκε ότι οι εγκυμονούσες που έλαβαν σίδηρο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης την 22^η εβδομάδα σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν κανένα σκεύασμα σιδήρου, ενώ οι εγκυμονούσες που έλαβαν σίδηρο είχαν χαμηλότερα επίπεδα MCH την 22^η εβδομάδα σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν σκεύασμα σιδήρου.

Στην προσπάθεια συσχέτισης των δεικτών που μετρήθηκαν μεταξύ τους φάνηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της φερριτίνης και του RDW, ούτε μεταξύ των επιπέδων φερριτίνης και των αιμοπεταλίων. Όταν διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση όλων των μετρήσεων (των τριών τριμήνων) των επιπέδων σιδήρου με τη φερριτίνη και αιμοσφαιρίνη, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη ενώ παρατηρήθηκε μέτρια προς μικρή συσχέτιση με τα επίπεδα φερριτίνης.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, συμπεραίνεται ότι η προγεννητική χορήγηση συμπληρωμάτων συσχετίστηκε με βελτιωμένους αιματολογικούς δείκτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι έγκυες γυναίκες που είχαν σιδηροπενική αναιμία την 33^η εβδομάδα της κύησης, είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης και στις τρεις περιόδους που πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις. Είχαν επίσης στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και MCV την 33^η εβδομάδα της κύησης. Παρατηρήθηκε ότι τα συμπληρώματα σιδήρου που λαμβάνουν οι έγκυες γυναίκες έχουν επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την έκβαση της αναιμίας και τη βελτίωση των αιματολογικών δεικτών. Το ποσοστό των γυναικών που λάμβαναν συμπληρώματα σιδήρου αυξήθηκε σταδιακά καθώς όπως φάνηκε από την ανάλυση στο πρώτο τρίμηνο το 40% δεν λάμβανε καμία θεραπεία, στο δεύτερο τρίμηνο το ποσοστό μειώνεται στο 13,1%, ενώ στο τρίτο τρίμηνο μόνο το 7,7% δεν

έλαβε κάποιο συμπλήρωμα σιδήρου. Δεδομένου ότι ο αριθμός των γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία σιδήρου είναι μεγάλος μόνο στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (40%), είναι ευκολότερο να εντοπιστούν στατιστικά σημαντικές διαφορές για αυτό το τρίμηνο σε σύγκριση με τα άλλα δύο, στα οποία η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου αυξάνεται σταδιακά.

Οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν δισθενή σίδηρο από το πρώτο τρίμηνο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης στο 2ο τρίμηνο και φερριτίνης, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης στο 3ο τρίμηνο από εκείνες που έλαβαν τριθενή σίδηρο.

Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, όπως και στην παρούσα μελέτη, παρατηρείται μείωση των αποθεμάτων σιδήρου με την πρόοδο της κύησης. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά μεγάλο, ειδικά την 33η εβδομάδα κύησης όπου τα αποθέματα σιδήρου μειώνονται σημαντικά σε μεγάλο ποσοστό εγκύων. Γι' αυτό και συστήνεται να γίνεται έλεγχος για σιδηροπενική αναιμία σε κάθε έγκυο γυναίκα. Ειδικά εάν διαπιστωθεί έλλειψη σιδήρου, με ή χωρίς αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι απαραίτητη η χορήγηση από του στόματος θεραπείας με κατάλληλα σκευάσματα σιδήρου (Koenig et al., 2014).

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της έλλειψης σιδήρου στη μητέρα είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την ίδια όσο και για το έμβryo. Ωστόσο, οι υπάρχουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο και την αντιμετώπιση της μητρικής σιδηροπενικής αναιμίας ποικίλλουν και ως εκ τούτου, ορισμένες γυναίκες υψηλού κινδύνου λαμβάνουν ανεπαρκείς δόσεις σιδήρου για την πρόληψη της αναιμίας (Breymann et al., 2017). Γι' αυτό κρίνεται αναγκαίο να γίνει αναδιάρθρωση των κατευθυντήριων γραμμών, να οριστούν ενοποιημένα διεθνή όρια για την έλλειψη σιδήρου, να συστήνεται η χορήγηση κατάλληλων συμπληρωμάτων σιδήρου και επαρκών δόσεων καθώς και να πραγματοποιείται διαρκής αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Είναι, επίσης αξιοσημείωτο, ότι σε μεγάλο αριθμό εγκύων τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ μειώνονται σταδιακά. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φανερώνουν συχνή ανεπάρκεια της B₁₂ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία δεν σχετίζεται μόνο με τις διατροφικές συνήθειες των εγκύων (χορτοφάγοι ή vegan). Τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ μειώνονται σταδιακά από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο της κύησης (Chatterjee et al., 2016). Θεωρείται λοιπόν αναγκαίο να πραγματοποιούνται μετρήσεις των επιπέδων της B₁₂, ως μέρος της συστηματικής παρακολούθησης των εγκύων γυναικών, καθώς δεν συστήνεται συχνά η προληπτική χορήγηση συμπληρωμάτων της B₁₂ κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω εις βάθος μελέτες, ειδικά για τη βιταμίνη B₁₂, για την

διαπίστωση του όφελους της θεραπείας και την παροχή ασφαλέστερων συμπερασμάτων σχετικά με τη σωστή καθοδήγηση του πληθυσμού των εγκύων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbaspour, N.; Hurrell, R.; Kelishadi, R. Review on Iron and Its Importance for Human Health. *J. Res. Med. Sci.* 2014, 19, 164–174.
- Adaikalakoteswari, A., Vatish, M., Alam, M. T., Ott, S., Kumar, S., & Saravanan, P. (2017). Low Vitamin B12 in pregnancy is associated with adipose-derived circulating miRs Targeting PPAR γ and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(11), 4200-4209.
- Adebisi OY, Strayhorn G. Anemia in pregnancy and race in the United States: blacks at risk. *Fam Med.* 2005;37(9):655-662.
- Agarwal, K. N., Agarwal, D. K., & Mishra, K. P. (1991). Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin & birth weight. *The Indian journal of medical research*, 94, 277-280.
- Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: structure, function and allostery. *Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins and other body fluid proteins*, 345-382.
- Aigner, E., Feldman, A., & Datz, C. (2014). Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*, 6(9), 3587-3600.
- Allen, L. H. (2008). Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food and nutrition bulletin*, 29(2_suppl1), S20-S34.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology*, 133(2), e97-e109.
- Anaemia, I. D., & Assessment, P. (2001). *Control: A Guide for Programme Managers*. World Health Organisation: Geneva, Switzerland.
- Anderson, G.J.; Frazer, D.M. Hepatic Iron Metabolism. *Semin. Liver Dis.* 2005, 25, 420–432.
- Anderson, S. A., Nizzi, C. P., Chang, Y. I., Deck, K. M., Schmidt, P. J., Galy, B., ... & Eisenstein, R. S. (2013). The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell metabolism*, 17(2), 282-290.

- Andrès, E., Serraj, K., Zhu, J., & Vermorken, A. J. (2013). The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM: An International Journal of Medicine*, 106(6), 505-515.
- Api, O., Breyman, C., Çetiner, M., Demir, C., & Ecder, T. (2015). Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 12(3), 173.
- Arendt, J. F., & Nexø, E. (2012). Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels.
- Armitage, A.E., Eddowes, L.A., Gileadi, U., Cole, S., Spottiswoode, N., Selvakumar, T.A., Ho, L.P., Townsend, A.R., and Drakesmith, H. (2011). Hepcidin regulation by innate
- Atkins, C. G., Buckley, K., Blades, M. W., & Turner, R. F. (2017). Raman spectroscopy of blood and blood components. *Applied spectroscopy*, 71(5), 767-793.
- Atkinson, S. H., Armitage, A. E., Khandwala, S., Mwangi, T. W., Uyoga, S., Bejon, P. A., ... & Drakesmith, H. (2014). Combinatorial effects of malaria season, iron deficiency, and inflammation determine plasma hepcidin concentration in African children. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(21), 3221-3229.
- Auerbach, M., & Deloughery, T. (2016). Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2016(1), 57-66.
- Bach, V., Schruckmayer, G., Sam, I., Kemmler, G., & Stauder, R. (2014). Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clinical interventions in aging*, 9, 1187.
- Bain, B. J. (2021). Structure and function of red and white blood cells and platelets. *Medicine*, 49(4), 183-188.
- Ballas, S. K., Pielichowski, H. J., & Stoll, D. B. (1982). Further characterization of the erythrocyte membrane protein abnormality in megaloblastic anemia. *Journal of Medicine*, 13(1-2), 15-34.
- Barbalato, L., & Pillarisetty, L. S. (2021). Histology, red blood cell. *StatPearls [Internet]*.

- Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2015). Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers, 2015*.
- Bashiri, A., Burstein, E., Sheiner, E., & Mazor, M. (2003). Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 110*(1), 2-7.
- Bicakci, Z. (2015). Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. *Medicine, 94*(9).
- Black, M. M. (2008). Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food and nutrition bulletin, 29*(2_suppl1), S126-S131.
- Blaud, P. (1832). Sur les maladies chlorotiques et sur un mode de traitement specifique dans ces affections. *Rev Med Franc Etrang, 45*, 357-367.
- Bopche, A. V., Dwivedi, R., Mishra, R., & Patel, G. S. (2009). Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian pediatrics, 46*(10).
- Bordelaa, J. R., Cicero, R. E., Dibildox, M. M., Sotres, D. R., & Gutierrez, R. G. (2000). IPC versus Iron sulphate in the treatment of iron deficiency in infants. *Revue Médicales Pédiatriques, 67*, 63-67.
- Borreda, I., Zukermann, R., Epstein, D., & Marcusohn, E. (2022). IV Sodium Ferric Gluconate Complex in Patients Hospitalized Due to Acute Decompensated Heart Failure and Iron Deficiency. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 27*, 10742484211055639.
- Bourque, S. L., Iqbal, U., Reynolds, J. N., Adams, M. A., & Nakatsu, K. (2008). Perinatal iron deficiency affects locomotor behavior and water maze performance in adult male and female rats. *The Journal of nutrition, 138*(5), 931-937.
- Breyman, C., & Auerbach, M. (2017). Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2017*(1), 152-159.
- Breyman, C., & Auerbach, M. (2017). Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2017*(1), 152-159.

- Breymann, C., Honegger, C., Hösli, I., & Surbek, D. (2017). Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(6), 1229-1234.
- Breymann, C., Honegger, C., Hösli, I., & Surbek, D. (2017). Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(6), 1229-1234.
- Breymann, C., Honegger, C., Hösli, I., & Surbek, D. (2017). Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(6), 1229-1234.
- Brock, C., Curry, H., Hanna, C., Knipfer, M., & Taylor, L. (1985). Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clinical therapeutics*, 7(5), 568-573.
- Budinsky Jr, R. A. (2000). Hematotoxicity: chemically induced toxicity of the blood. *Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications*, 87-109.
- Butler, C. C., Vidal-Alaball, J., Cannings-John, R., McCaddon, A., Hood, K., Papaioannou, A., ... & Goringe, A. (2006). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family practice*, 23(3), 279-285.
- Cable, R. G., Glynn, S. A., Kiss, J. E., Mast, A. E., Steele, W. R., Murphy, E. L., ... & NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). (2011). Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*, 51(3), 511-522.
- Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*, 372(19), 1832-1843.
- Camaschella, C., Hoffbrand, A. V., & Hershko, C. (2016). Iron Deficiency and Disorders of Haem Synthesis. *Post Graduate Haematology*. Ed, 7.
- Cao, C., & O'Brien, K. O. (2013). Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutrition reviews*, 71(1), 35-51.
- Carcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, Marcos E. (2005). *High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants children, adolescents and pregnant women in Venezuela*. *Eur J Clin Nutr*. 59(9):1064-70

- Carmel, R., & Skikne, B. S. (1992). Serum transferrin receptor in the megaloblastic anemia of cobalamin deficiency. *European journal of haematology*, 49(5), 246-250.
- Carmel, R., Aurangzeb, I., & Qian, D. (2001). Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. *The American journal of gastroenterology*, 96(1), 63-70.
- Carr H J, Rodak F B. (2009). *Clinical Haematology Atlas. Άτλας Κλινικής Αιματολογίας*. Επιμέλεια: Σεϊτανίδης, Εκδόσεις ΖΗΤΑ. Τρίτη έκδοση
- Chandler, G., Harchowal, J., & Macdougall, I. C. (2001). Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(5), 988-991.
- Chimenti, M. S., Sunzini, F., Fiorucci, L., Botti, E., Fonti, G. L., Conigliaro, P., ... & Perricone, R. (2018). Potential role of cytochrome c and tryptase in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis: focus on resistance to apoptosis and oxidative stress. *Frontiers in Immunology*, 9, 2363.
- Clark, M. A., Goheen, M. M., Fulford, A., Prentice, A. M., Elnagheeb, M. A., Patel, J., ... & Cerami, C. (2014). Host iron status and iron supplementation mediate susceptibility to erythrocytic stage Plasmodium falciparum. *Nature communications*, 5(1), 1-11.
- Dali-Youcef, N., & Andrès, E. (2009). An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(1), 17-28.
- Dallman, P. R. (1986). Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annual review of nutrition*, 6(1), 13-40.
- Daniilidis A, Panteleris N, Vlachaki E, Breymann C, Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(4):443-447.
- Danko, I. (2016). Response of iron deficiency anemia to intravenous iron sucrose in pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(2), 162-168.
- De Domenico, I., Ward, D.M., Langelier, C., Vaughn, M.B., Nemeth, E., Sundquist, W.I., Ganz, T., Musci, G., and Kaplan, J. (2007). The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol. Biol. Cell* 18 , 2569 – 2578.

- De Klerk, G., Rosengarten, P. C., Vet, R. J., & Goudsmit, R. (1981). Serum erythropoietin (EST) titers in anemia.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(14): 1324-1331.
- DeMaeyer, E. M., Dallman, P., Gurney, J. M., Hallberg, L., Sood, S. K., Srikantia, S. G., & World Health Organization. (1989). Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers. World Health Organization.
- Dev, S.; Babitt, J.L. Overview of Iron Metabolism in Health and Disease. *Hemodial. Int*. 2017, 21, S6–S20.
- Devalia, V., Hamilton, M. S., & Molloy, A. M. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British journal of haematology*, 166(4), 496-513.
- Diez-Silva, M., Dao, M., Han, J., Lim, C. T., & Suresh, S. (2010). Shape and biomechanical characteristics of human red blood cells in health and disease. *MRS bulletin*, 35(5), 382-388.
- Drakesmith, H., & Prentice, A. M. (2012). Hepcidin and the iron-infection axis. *science*, 338(6108), 768-772.
- Dreyfuss, M. L. (1999). Anemia and iron deficiency during pregnancy: etiologies and effects on birth outcomes in Nepal. The Johns Hopkins University.
- Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition reviews*, 66(5), 250-255.
- Duthie, S. J., & McMillan, P. (1997). Uracil misincorporation in human DNA detected using single cell gel electrophoresis. *Carcinogenesis*, 18(9), 1709-1714.
- Evstatiev, R. and Gasche, C. (2011). Iron sensing and signalling. *Gut* 61 , 933 – 952.
- F. G. Hayhoe, "Iron preparations for anaemia," *British Medical Journal*, vol. 1, no. 5180, pp. 1195–1197, 1960.
- Fall C, Group INAC. Iron requirements and iron status during infancy. Paper presented at: International Nutritional Anemia Consultative Group. Report of the 2004 symposium Iron deficiency in early life: challenges and progress. Lima; 2004.

- Finberg, K. E., Heeney, M. M., Campagna, D. R., Aydinok, Y., Pearson, H. A., Hartman, K. R., ... & Fleming, M. D. (2008). Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature genetics*, 40(5), 569-571.
- Finer, S., Saravanan, P., Hitman, G., & Yajnik, C. (2014). The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabetic medicine*, 31(3), 263-272.
- Finglas, P. M. (2000). Dietary Reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline.
- Fisher, A. L., & Nemeth, E. (2017). Iron homeostasis during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1567S-1574S.
- Friedman, J. F., Kanzaria, H. K., & McGarvey, S. T. (2005). Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms. *Trends in parasitology*, 21(8), 386-392.
- Fuhrmann, D.C.; Mondorf, A.; Beifuß, J.; Jung, M.; Brüne, B. Hypoxia Inhibits Ferritinophagy, Increases Mitochondrial Ferritin, and Protects from Ferroptosis. *Redox Biol.* 2020, 36.
- Geisser, P. (2007). Safety and efficacy of iron (III)-hydroxide polymaltose complex. *Arzneimittelforschung*, 57(06), 439-452.
- Gibson, R. S. (2005). *Principles of nutritional assessment*. Oxford university press, USA.
- Ginzburg, Y.Z. *Hepcidin-Ferroportin Axis in Health and Disease*, 1st ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2019; Volume 110.
- Golub, M. S., Hogrefe, C. E., & Germann, S. L. (2007). Iron deprivation during fetal development changes the behavior of juvenile rhesus monkeys. *The Journal of nutrition*, 137(4), 979-984.
- Golub, M. S., Hogrefe, C. E., Germann, S. L., Capitanio, J. P., & Lozoff, B. (2006). Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicology and teratology*, 28(1), 3-17.
- Gómez, F., Simó, J. M., Camps, J., Clivillé, X., Bertran, N., Ferré, N., ... & Joven, J. (2000). Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of

- ferritin: application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clinical Biochemistry*, 33(3), 191-196.
- Graham, S. M., Arvela, O. M., & Wise, G. A. (1992). Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *The Journal of pediatrics*, 121(5), 710-714.
- Grant P. (2011). *Can B₁₂ deficiency contribute to iron deficiency and Anaemia?*. LIVESTRONG.COM
- Green, R., Allen, L. H., Bjørke-Monsen, A. L., Brito, A., Guéant, J. L., Miller, J. W., ... & Yajnik, C. (2017). Erratum: Correction: Vitamin B 12 deficiency (Nature reviews. Disease primers (2017) 3 (17040)). *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17054.
- Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2009). *Advanced Nutrition and Human Metabolism Fifth Edition*.
- Gu, Q., Li, Y., Cui, Z. L., & Luo, X. P. (2012). Homocysteine, folate, vitamin B12 and B6 in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China. *Acta Paediatrica*, 101(11), e486-e490.
- Gulec, S., Anderson, G. J., & Collins, J. F. (2014). Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(4), G397-G409.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Ali, M., Willan, A., McIlroy, W., & Patterson, C. (1992). Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *Journal of general internal medicine*, 7(2), 145-153.
- Guyton A. (1984). *Φυσιολογία του ανθρώπου*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας
- Haliotis, F. A., & Papanastasiou, D. A. (1998). Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 36(6), 320-325.
- Hamm RF, Wang EY, Levine LD, Srinivas SK. Association between race and hemoglobin at delivery or need for transfusion when using race-based definitions for treatment of antepartum anemia. *Obstet Gynecol*. 2021;138(1):108-110.

- Haschka, D.; Petzer, V.; Kocher, F.; Tschurtschenthaler, C.; Schaefer, B.; Seifert, M.; Sopper, S.; Sonnweber, T.; Feistritzer, C.; Arvedson, T.L.; et al. Classical and Intermediate Monocytes Scavenge Non-Transferrin-Bound Iron and Damaged Erythrocytes. *JCI Insight* 2019, 4, 1–23.
- Heidelbaugh, J. J. (2013). Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in drug safety*, 4(3), 125-133.
- Heideveld, E.; van den Akker, E. Digesting the Role of Bone Marrow Macrophages on Hematopoiesis. *Immunobiology* 2017, 222, 814–822.
- Heinrich, H. C. (1987). Intestinal absorption of ⁵⁹Fe from neutron-activated commercial oral iron (III)-citrate and iron (III)-hydroxide-polymaltose complexes in man. *Arzneimittel-forschung*, 37(1A), 105-107.
- Henly SJ, Anderson CM, Avery MD, Hills-Bonczyk SG, Potter S, Duckett LJ. Anemia and insufficient milk in first-time mothers. *Birth*. 1995;22(2):86-92.
- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38.
- Hernandez-Martinez, C., Canals, J., Aranda, N., Ribot, B., Escribano, J., & Arija, V. (2011). Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early human development*, 87(3), 165-169.
- Herrmann, W., Obeid, R., Schorr, H., & Geisel, J. (2005). The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Current drug metabolism*, 6(1), 47-53.
- Hershko, C., & Camaschella, C. (2014). How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(3), 326-333.
- Hershko, C., & Camaschella, C. (2014). How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(3), 326-333.
- Hunt, A., Harrington, D., & Robinson, S. (2014). Vitamin B12 deficiency. *Bmj*, 349.
- Hussein, S., Laulicht, M., & Hoffbrand, A. V. (1978). Serum ferritin in megaloblastic anaemia. *Scandinavian Journal of Haematology*, 20(3), 241-245.
- immune and infectious stimuli. *Blood* 118 , 4129 – 4139.

- J.Manasanch, C. Castelo-Branco,M. J. Cancelo-Hidalgo et al., “Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review,” in Proceedings of the 16th Wonca European Conference, 2010.
- Jacobos, P.,* Wormald, LA** & Gregory, M. (1979). Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans-a comparative study. *South African Medical Journal*, 55(26), 1065-1072.
- Jagannathan-Bogdan, M., & Zon, L. I. (2013). Hematopoiesis. *Development*, 140(12), 2463-2467.
- Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res*. 2005;36(5):598-602.
- Jankowska, E. A., Malyszko, J., Ardehali, H., Koc-Zorawska, E., Banasiak, W., Von Haehling, S., ... & Ponikowski, P. (2013). Iron status in patients with chronic heart failure. *European heart journal*, 34(11), 827-834.
- Jonker, F. A., Calis, J. C., Phiri, K., Brienen, E. A., Khoffi, H., Brabin, B. J., ... & van Lieshout, L. (2012). Real-time PCR demonstrates *Ancylostoma duodenale* is a key factor in the etiology of severe anemia and iron deficiency in Malawian pre-school children. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(3), e1555.
- Joosten, E., Hiele, M., Pelemans, W., & Haesen, E. (1992). Blood loss from diagnostic laboratory tests in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(3), 298-298.
- Kalaivani K. (2009). *Prevalence and consequences of anaemia in pregnancy*. *Indian J Med Res Nov*;130(5):627-33
- Kalay, Z., Islek, A., Parlak, M., Kirecci, A., Guney, O., Koklu, E., & Kalay, S. (2016). Reliable and powerful laboratory markers of cobalamin deficiency in the newborn: plasma and urinary methylmalonic acid. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(1), 60-63.
- Kalra, P. A., & Bhandari, S. (2016). Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 9, 53.

- Kaltwasser, J. P., Werner, E., & Niechzial, M. (1987). Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittel-forschung*, 37(1A), 122-129.
- Kamga, C., Krishnamurthy, S., & Shiva, S. (2012). Myoglobin and mitochondria: a relationship bound by oxygen and nitric oxide. *Nitric Oxide*, 26(4), 251-258.
- Kandoi, A., Bhatia, B. D., Pandey, L. K., Pandey, S., Sen, P. C., & Satya, K. (1991). Cellular immunity status in anaemia in pregnancy. *The Indian journal of medical research*, 94, 11-15.
- Karakoc, G., Orgul, G., Sahin, D., & Yucel, A. (2022). Is every other day iron supplementation effective for the treatment of the iron deficiency anemia in pregnancy?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(5), 832-836.
- Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R., ... & Murray, C. J. (2014). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 123(5), 615-624.
- Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R., ... & Murray, C. J. (2014). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 123(5), 615-624.
- Katre, P., Bhat, D., Lubree, H., Otiv, S., Joshi, S., Joglekar, C., ... & Yajnik, C. (2010). Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 19(3), 335-343.
- Khan, D. A., Fatima, S., Imran, R., & Khan, F. A. (2010). Iron, folate and cobalamin deficiency in anaemic pregnant females in tertiary care centre at Rawalpindi. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 22(1), 17-21.
- Khanbhai, M., Dubb, S., Patel, K., Ahmed, A., & Richards, T. (2015). The prevalence of iron deficiency anaemia in patients undergoing bariatric surgery. *Obesity research & clinical practice*, 9(1), 45-49.
- Klebanoff, M. A., Shiono, P. H., Selby, J. V., Trachtenberg, A. I., & Graubard, B. I. (1991). Anemia and spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 164(1), 59-63.

- Klei, T.R.; Dalimot, J.; Nota, B.; Veldhuis, M.; Mul, F.P.; Rademakers, T.; Hoogenboezem, M.; van Zwieten, R.; van Burgen, R. Hemolysis in the Spleen Drives Erythrocyte Turnover. *Blood* 2020, 136, 1579–1589.
- Koc, A., Kocyigit, A., Soran, M., Demir, N., Sevinc, E., Erel, O., & Mil, Z. (2006). High frequency of maternal vitamin B 12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B 12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *European journal of nutrition*, 45, 291-297.
- Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Day, J., Cadwell, B., & Nemeth, E. (2014). Hcpidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*, 6(8), 3062-3083.
- Kortman, G. A., Raffatellu, M., Swinkels, D. W., & Tjalsma, H. (2014). Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS microbiology reviews*, 38(6), 1202-1234.
- Koury, M. J., & Rhodes, M. (2012). How to approach chronic anemia. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2012*(1), 183-190.
- Koury, M. J., Horne, D. W., Brown, Z. A., Pietenpol, J. A., Blount, B. C., Ames, B. N., ... & Koury, S. T. (1997). Apoptosis of late-stage erythroblasts in megaloblastic anemia: association with DNA damage and macrocyte production. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 89(12), 4617-4623.
- Kratofil, R.M.; Kubes, P.; Deniset, J.F. Monocyte Conversion during Inflammation and Injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017, 37, 35–42.
- Krayenbuehl, P. A., Battegay, E., Breyman, C., Furrer, J., & Schulthess, G. (2011). Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118(12), 3222-3227.
- Kriplani, A., Mahey, R., Dash, B. B., Kulshreshta, V., Agarwal, N., & Bhatla, N. (2013). Intravenous iron sucrose therapy for moderate to severe anaemia in pregnancy. *The Indian journal of medical research*, 138(1), 78.
- Krishnaveni, G. V., Hill, J. C., Veena, S. R., Bhat, D. S., Wills, A. K., Karat, C. L. S., ... & Fall, C. H. D. (2009). Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational ‘diabesity’ and later diabetes. *Diabetologia*, 52(11), 2350-2358.

- Kumpf, V. J., & Holland, E. G. (1990). Parenteral iron dextran therapy. *DICP*, 24(2), 162-166.
- Kuzawa, C. W. (1998). Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 107(S27), 177-209.
- Kuzminski, A. M., Del Giacco, E. J., Allen, R. H., Stabler, S. P., & Lindenbaum, J. (1998). Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(4), 1191-1198.
- Lahner, E., & Annibale, B. (2009). Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(41), 5121.
- Langstaff, R. J., Geisser, P., Heil, W. G., & Bowdler, J. M. (1993). Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *British Journal of Clinical Research*, 4.
- Langstaff, R. J., Geisser, P., Heil, W. G., & Bowdler, J. M. (1993). Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *British Journal of Clinical Research*, 4.
- Lennarz, W. J., & Lane, M. D. (2013). *Encyclopedia of biological chemistry*. Academic Press.
- Li, J.J., Meng, X., Si, H.P., Zhang, C., Lv, H.X., Zhao, Y.X., Yang, J.M., Dong, M., Zhang, K., Liu, S.X. , et al. (2012). Hepcidin destabilizes atherosclerotic plaque via overactivating macrophages after erythrophagocytosis. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 32 , 1158 – 1166.
- Llewellyn-Jones, D. (1965). Severe anaemia in pregnancy (as seen in Kuala Lumpur, Malaysia). *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 5, 191-197.
- Longo, D. L., & Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*, 372(19), 1832-1843.
- Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 387(10021), 907-916.

- Lorenz, L., Peter, A., Poets, C. F., & Franz, A. R. (2013). A review of cord blood concentrations of iron status parameters to define reference ranges for preterm infants. *Neonatology*, 104(3), 194-202.
- Lozoff, B., Clark, K. M., Jing, Y., Armony-Sivan, R., Angelilli, M. L., & Jacobson, S. W. (2008). Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *The Journal of pediatrics*, 152(5), 696-702.
- Lyseng-Williamson, K. A., & Keating, G. M. (2009). Ferric carboxymaltose. *Drugs*, 69(6), 739-756.
- Malhotra, S., Garg, S. K., Khullar, G. K., Malhotra, A. S., Kondal, A., Rana, H., & Sidhu, S. (2004). Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 26(6), 417-420.
- Mancias, J. D., Wang, X., Gygi, S. P., Harper, J. W., & Kimmelman, A. C. (2014). Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*, 509(7498), 105-109.
- mára, M., Živny, J., Eretova, V., Kvasnička, J., Kužel, D., Umlaufová, A., & Márová, E. (2001). Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 80(2), 142-148.
- Mastrogiannaki, M., Matak, P., & Peyssonnaud, C. (2013). The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(6), 885-892.
- Mastrogiannaki, M., Matak, P., & Peyssonnaud, C. (2013). The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(6), 885-892.
- Mathew, J., Sankar, P., & Varacallo, M. (2021). Physiology, blood plasma. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- McCormack, P. L. (2012). Ferumoxytol. *Drugs*, 72(15), 2013-2022.
- McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., & De Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public health nutrition*, 12(4), 444-454.

- McPhee, S., & Μουτσόπουλος, Χ. (2009). Παθολογική φυσιολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
- ME, T. M. S., Shike, M., Ross, A. C., Caballero, B., & Couslms, R. (2006). Modern Nutrition in Health and Disease 10thed.
- Mead, N. C., Sakkatos, P., Sakellaropoulos, G. C., Adonakis, G. L., Alexandrides, T. K., & Kalfarentzos, F. (2014). Pregnancy outcomes and nutritional indices after 3 types of bariatric surgery performed at a single institution. *Surgery for Obesity and Related Diseases, 10*(6), 1166-1173.
- Mehta, B. C. (2001). Iron hydroxide polymaltose--cause of persistent iron deficiency anemia at delivery. *Indian journal of medical sciences, 55*(11), 616-620.
- Miller (1991). *Μαιευτική Εικονογραφημένη*. Churchill, Livingstone Fourth Edition. Edinburgh – London – Melbourne and New York
- Miller, J. W., Garrod, M. G., Rockwood, A. L., Kushnir, M. M., Allen, L. H., Haan, M. N., & Green, R. (2006). Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clinical chemistry, 52*(2), 278-285.
- Milman, N. (2011). Anemia—still a major health problem in many parts of the world!. *Annals of hematology, 90*(4), 369-377.
- Miniero, R., Talarico, V., Galati, M. C., Giancotti, L., Saracco, P., & Raiola, G. (2019). Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Children. *Iron Deficiency Anemia; IntechOpen: London, UK, 23-38*.
- Moore, R. A., Gaskell, H., Rose, P., & Allan, J. (2011). Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC blood disorders, 11*(1), 1-13.
- Mulroney Susan, E., Myers Adam, K., & Netter, F. (2010). Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου. *Γενική επιμέλεια-πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης Ανωγειανάκης Γ., Παπαδημητρίου Ε., Χανιώτης Δ.. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης*.
- Murphy, J. F., Newcombe, R. G., O'riordan, J., Coles, E. C., & Pearson, J. F. (1986). Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *The Lancet, 327*(8488), 992-995.

- Mustafa, B. F., Samaan, M., Langmead, L., & Khasraw, M. (2013). Small bowel video capsule endoscopy: an overview. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 7(4), 323-329.
- Nagpal, J., & Choudhury, P. (2004). Iron formulations in pediatric practice. *Indian pediatrics*, 41(8), 807-816.
- Nai, A., Lidonnici, M. R., Rausa, M., Mandelli, G., Pagani, A., Silvestri, L., ... & Camaschella, C. (2015). The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(7), 1170-1179.
- National Institutes of Health. (2011). Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. *See <http://www.dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>*.
- Nemeth, E., Valore, E.V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., and Ganz, T. (2003). Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101 ,2461 – 2463.
- Nicolas, G., Bennoun, M., Porteu, A., Mativet, S., Beaumont, C., Grandchamp, B., Sirtio, M., Sawadogo, M., Kahn, A., and Vaulont, S. (2002). Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 ,4596 – 4601.
- Nielsen, M. J., Rasmussen, M. R., Andersen, C. B., Nexø, E., & Moestrup, S. K. (2012). Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(6), 345-354.
- Nielsen, P., Gabbe, E. E., Fischer, R., & Heinrich, H. C. (1994). Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittel-forschung*, 44(6), 743-748.
- Nielsen, P., Kongi, R., & Fischer, R. (2010). Efficacy of a prolonged-release iron preparation in iron deficiency anaemia. In *Proceedings of the 16th Wonca European Conference*.
- Oh, R. C., & Brown, D. L. (2003). Vitamin B12 deficiency. *American family physician*, 67(5), 979-986.
- O'Leary, P. W., Combs, M. J., & Schilling, R. F. (1985). Synergistic deleterious effects of nitrous oxide exposure and vitamin B12 deficiency. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 105(4), 422-427.

- Oliveira, S.J., Pinto, J.P., Picarote, G., Costa, V.M., Carvalho, F., Rangel, M., de Sousa, M., and de Almeida, S.F. (2009). ER stress-inducible factor CHOP affects the expression of hepcidin by modulating C/EBPalpha activity. *PLoS One* 4 , e6618.
- Opsha, Y., & Brophy, A. (2015). Blood, blood components, plasma, and plasma products. In *Side Effects of Drugs Annual* (Vol. 37, pp. 403-418). Elsevier.
- Organisation WH (ed.): Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women; 2012.
- Oski, F. A., & Naiman, J. L. (1982). The hematologic aspects of the maternal-fetal relationship. *Hematologic Problems in the Newborn*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1982, 32-33.
- Papathanasiou, A., Meinzer, N. J., Williams, K. D., & Larsen, C. S. (2018). History of anemia and related nutritional deficiencies. *The backbone of Europe: Health, diet, work and violence over two millennia*, 80, 198-230.
- Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J., and Ganz, T. (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 276 , 7806 – 7810.
- Pasricha, S. R., Low, M., Thompson, J., Farrell, A., & De-Regil, L. M. (2014). Iron supplementation benefits physical performance in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of nutrition*, 144(6), 906-914.
- Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, Dwivedi SN, Singh R, Singh P. (2004). *Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst India*. *J Pediatr.* 71(11):1007-14
- Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*, 68(5), 541-548.
- Peker, E., Demir, N., Tuncer, O., Üstyol, L., Balahoroğlu, R., Kaba, S., & Karaman, K. (2016). The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(18), 2944-2948.
- Petry, C. D., Eaton, M. A., Wobken, J. D., Mills, M. M., Johnson, D. E., & Georgieff, M. K. (1992). Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *The Journal of pediatrics*, 121(1), 109-114.

- Peyssonnaud, C., Zinkernagel, A.S., Schuepbach, R.A., Rankin, E., Vaulont, S., Haase, V.H., Nizet, V., and Johnson, R.S. (2007). Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J. Clin. Invest.* 117 , 1926 – 1932.
- Philpott, C.C.; Jadhav, S. The Ins and Outs of Iron: Escorting Iron through the Mammalian Cytosol. *Free Radic. Biol. Med.* 2019, 133, 112–117.
- Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., and Loreal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 276 , 7811 – 7819.
- Prinyakupt, J., & Pluempitiwiriyaewej, C. (2015). Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomedical engineering online*, 14(1), 1-19.
- Puolakka, J., Jäne, O., Pakarinen, A., Järvinen, P. A., & Vihko, R. (1980). Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 59(S95), 43-51.
- Qassim, A., Gergis, R. G., Jeffries, B., Grivell, R. M., & Grzeskowiak, L. E. (2018). Use of intravenous iron polymaltose in the management of iron deficiency in pregnancy: a retrospective cohort study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(2), 163-169.
- Qassim, A., Mol, B. W., Grivell, R. M., & Grzeskowiak, L. E. (2018). Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(1), 22-39.
- Ramaiah, L., Bounous, D. I., & Elmore, S. A. (2013). Hematopoietic system. In *Haschek and Rousseaux's handbook of Toxicologic pathology* (pp. 1863-1933). Academic Press.
- Rao, R., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2000, January). Early nutrition and brain development. In *The effects of early adversity on neurobehavioral development. Minnesota Symposium on Child Psychology* (Vol. 31, pp. 1-30). Erlbaum Associates Hillsdale, NJ.

- Rasmussen, K. M. (2001). Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality?. *The Journal of nutrition*, 131(2), 590S-603S.
- Ray, J. G., Goodman, J., O'Mahoney, P. R. A., Mamdani, M. M., & Jiang, D. (2008). High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification. *QJM: An International Journal of Medicine*, 101(6), 475-477.
- Rockey, D. C., & Cello, J. P. (1993). Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*, 329(23), 1691-1695.
- Rodrigo, L. (Ed.). (2019). *Iron Deficiency Anemia*. BoD–Books on Demand.
- Rondó, P. H., Abbott, R., Rodrigues, L. C., & Tomkins, A. M. (1997). The influence of maternal nutritional factors on intrauterine growth retardation in Brazil. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 11(2), 152-166.
- Ru, Y., Pressman, E. K., Guillet, R., Katzman, P. J., Vermeulen, F., & O'Brien, K. O. (2018). Umbilical cord hepcidin concentrations are positively associated with the variance in iron status among multiple birth neonates. *The Journal of Nutrition*, 148(11), 1716-1722.
- Ruiz-Argüelles, G. J., Díaz-Hernández, A., Manzano, C., & Ruiz-Delgado, G. J. (2007). Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*, 12(3), 255-256.
- Said, A., Rogers, S., & Doctor, A. (2015). Red cell physiology and signaling relevant to the critical care setting. *Current opinion in pediatrics*, 27(3), 267.
- Sanders, J. F. (1968). Clinical response to iron-polysaccharide complex in geriatric patients with iron-deficiency anemia. *Michigan medicine*, 67(11), 726-727.
- Sanghvi, T., Ross, J., & Heymann, H. (2007). Why is reducing vitamin and mineral deficiencies critical for development?. *Food and Nutrition Bulletin*, 28(1_suppl2), S167-S173.
- Seyit T C, Cengiz B, Vedat A, Halil Y, Ibrahim A, Kursat K, Iskender B. (2010). *Serum vitamine B₁₂ and homocysteine levels in pregnant women with neural tube defect*. *Gynaecological Endocrinology* August. vol. 26, No 8, Pages 578-581

- Shahbazian, N., Jafari, R. M., & Haghnia, S. (2016). The evaluation of serum homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients complicated with preeclampsia. *Electronic Physician*, 8(10), 3057.
- Siddappa, A. M., Rao, R., Long, J. D., Widness, J. A., & Georgieff, M. K. (2007). The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology*, 92(2), 73-82.
- Silva, B.; Faustino, P. An Overview of Molecular Basis of Iron Metabolism Regulation and the Associated Pathologies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2015, 1852, 1347–1359.
- Silvestri, L., Pagani, A., Nai, A., De Domenico, I., Kaplan, J., & Camaschella, C. (2008). The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell metabolism*, 8(6), 502-511.
- Singh, K., Fong, Y. F., & Arulkumaran, S. (1998). Anaemia in pregnancy—a cross-sectional study in Singapore. *European journal of clinical nutrition*, 52(1), 65-70.
- Snow, C. F. (1999). Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of internal medicine*, 159(12), 1289-1298.
- Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(3):343-349.
- Soares, M.P.; Hamza, I. Macrophages and Iron Metabolism. *Immunity* 2016, 44, 492–504.
- Stabler, S. P. (2013). Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149-160.
- Starreveld, J. S., Kroos, M. J., Van Suijlen, J. D. E., Verrijt, C. E. H., Van Eijk, H. G., & Van Dijk, J. P. (1995). Ferritin in cultured human cytotrophoblasts: synthesis and subunit distribution. *Placenta*, 16(4), 383-395.
- Steer, P. J. (2000). Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), 1285S-1287S.
- Steinberg, S. E., Fonda, S., Campbell, C. L., & Hillman, R. S. (1983). Cellular abnormalities of folate deficiency. *British Journal of Haematology*, 54(4), 605-612.

- Sukhbaatar, N.; Weichhart, T. Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 137.
- Sun, A., Chang, J. Y. F., Wang, Y. P., Cheng, S. J., Chen, H. M., & Chiang, C. P. (2016). Do all the patients with vitamin B12 deficiency have pernicious anemia?. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(1), 23-27.
- Sun, C.C., Vaja, V., Babitt, J.L., and Lin, H.Y. (2012). Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am. J. Hematol.* 87 , 392 – 400.
- Taylor, K. B. (1959). Inhibition of intrinsic factor by pernicious anaemia sera. *Lancet*, 2, 106-108.
- Thiamin, R. (1998). Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline1.
- Thom, C. S., Dickson, C. F., Gell, D. A., & Weiss, M. J. (2013). Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(3), a011858.
- Thompson, M. D., Cole, D. E., & Ray, J. G. (2009). Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *The American journal of clinical nutrition*, 89(2), 697S-701S.
- Tigner, A., Ibrahim, S. A., & Murray, I. (2020). Histology, white blood cell.
- Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. *Advances in Pharmacology*, 83, 3-32.
- Traglia, M., Girelli, D., Biino, G., Campostrini, N., Corbella, M., Sala, C., ... & Toniolo, D. (2011). Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *Journal of medical genetics*, 48(9), 629-634.
- Turner, J., Parsi, M., & Badireddy, M. (2022). Anemia. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- van Furth, R.; Cohn, Z.A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.* 1968, 128, 415–435.

- Van Veldhuisen, D. J., Anker, S. D., Ponikowski, P., & Macdougall, I. C. (2011). Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nature Reviews Cardiology*, 8(9), 485-493.
- Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2012;184(11):1247-1254.
- Vecchi, C., Montosi, G., Zhang, K., Lamberti, I., Duncan, S.A., Kaufman, R.J., and Pietrangelo, A. (2009). ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science* 325 , 877 – 880.
- Vitamin, W. H. O. (2004). Mineral Requirements in Human Nutrition. *World Health Organization: Geneva, Switzerland*.
- Wan, J., Kalpage, H. A., Vaishnav, A., Liu, J., Lee, I., Mahapatra, G., ... & Hüttemann, M. (2019). Regulation of respiration and apoptosis by cytochrome c threonine 58 phosphorylation. *Scientific reports*, 9(1), 1-16.
- Wang, Q., Du, F., Qian, Z.M., Ge, X.H., Zhu, L., Yung, W.H., Yang, L., and Ke, Y. (2008). Lipopolysaccharide induces a significant increase in expression of iron regulatory hormone hepcidin in the cortex and substantia nigra in rat brain. *Endocrinology* 149 , 3920 – 3925.
- Warner, M. J., & Kamran, M. T. (2017). Iron deficiency anemia.
- Weinstein, D.A., Roy, C.N., Fleming, M.D., Loda, M.F., Wolfsdorf, J.I., and Andrews, N.C. (2002). Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 100 , 3776 – 3781.
- Weiss, G. and Goodnough, L.T. (2005). Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1011 – 1023.
- Winn, N.C.; Volk, K.M.; Hasty, A.H. Regulation of Tissue Iron Homeostasis: The Macrophage “Ferrostat”. *JCI Insight* 2020, 5, 1–14.
- World Health Organization. (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information (No. WHO/MCH/MSM/92.2. Unpublished). World Health Organization.

- World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012.
- World Health Organization. Nutritional anaemias. World Health Organ Tech Rep Ser 1968;405.
- Wrighting, D.M. and Andrews, N.C. (2006). Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 108 , 3204 – 3209.
- Yeo, J.H.; Colonne, C.K.; Tasneem, N.; Cosgriff, M.P.; Fraser, S.T. The Iron Islands: Erythroblastic Islands and Iron Metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2019, 1863, 466–471.
- Zamora, T. G., Guiang, S. F., Widness, J. A., & Georgieff, M. K. (2016). Iron is prioritized to red blood cells over the brain in phlebotomized anemic newborn lambs. *Pediatric research*, 79(6), 922-928.
- Zhang, X., & Rovin, B. H. (2013). Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biological chemistry*, 394(2), 231-238.
- Γεωργούλης Ι. (2003). *Αιματολογία (δεύτερη έκδοση)*. Οκτώβριος. Εκδόσεις IG
- Δρόσος Γ. (2010). *Εγχειρίδιο Εργαστηριακής Αιματολογίας*. Έκτη Έκδοση
- Ιωαννίδου – Παπακωνσταντίνου Α. (2003). *Αιματολογία Ι*. Εκδόσεις Βήτα
- Πάγκαλης Γ. (2008). *Αιματολογία στην κλινική πράξη*. Εκδόσεις Πασχαλίδης
- Παπαϊωάννου, Μ. (2013). Γατσά Ε. *Σιδηροπενική αναιμία*. *Haema*, 4(1), 1-12.
- Σαλαμαλέκης Ε. (1995). *Κυήσεις υψηλού κινδύνου*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης
- Σαλαμαλέκης Ε. (2008). *Παθολογία της κύησης – Τόμος Ι*. Mendor Editions
- Σαλαμαλέκης, Ε. Ε. (1995). *Κυήσεις υψηλού κινδύνου*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης.
- Φερτάκης Α. (1991). *Αιματολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης
- Χατζημηνάς Δ. (1987). *Επίτομη Φυσιολογία*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνος

Παράρτημα Α: Πίνακες με εξαντλητικές δοκιμασίες για τη λήψη σιδήρου, τον τύπο σιδήρου και τη βιταμίνη B12 ανά περίοδο.

Στο παράρτημα παρουσιάζονται 9 πίνακες, τρεις για κάθε περίοδο που μελετάται. Σε κάθε έναν παρουσιάζονται τα πλήρη περιγραφικά στατιστικά (πλήθος παρατηρήσεων, μέση τιμή/mean, τυπική απόκλιση/Standard Deviation-SD καθώς και ελάχιστη/min, μέγιστη/max τιμή και τιμές τεταρτημορίων: Διάμεσος/median, 1^ο τεταρτημόριο /p25, 3^ο τεταρτημόριο/p75 και διατεταρτημοριακό εύρος/Inter Quartile Range/IQR) για τη σύγκριση των εργαστηριακών στοιχείων των γυναικών που α) ελάμβαναν σίδηρο με όσες δεν ελάμβαναν β) των γυναικών που ελάμβαναν δισθενή με όσες ελάμβαναν τρισθενή σίδηρο και γ) ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης B12 (φυσιολογικά ή μη φυσιολογικά). Η σύγκριση σε κάθε περίοδο έχει γίνει τόσο για εργαστηριακές μετρήσεις που ελήφθησαν στο παρελθόν και ενδεχομένως θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόφαση για τη χορήγηση του αντίστοιχου σκευάσματος ή τα επίπεδα της B12 αλλά για εργαστηριακές μετρήσεις που ελήφθησαν στο μέλλον και ενδεχομένως επηρεάστηκαν από τη λήψη των σκευασμάτων ή των επιπέδων της B12. Στην τελευταία στήλη παρουσιάζεται η τιμή p, με κόκκινο χρώμα αν είναι <0.05.

11^η εβδομάδα

Variable	Label	Λήψη σιδήρου (Yes) N=87									Λήψη σιδήρου (No) N=58									p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR		
Age	Ηλικία (έτη)	87	32.33	5.62	18	46	33	28	36	8	58	31.21	5.19	15	40	32	29	35	6	0.23108	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	87	0.14	0.46	0	2	0	0	0	0	58	0.14	0.40	0	2	0	0	0	0	0	0.63297
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	87	1.98	1.25	0	9	2	1	2	1	58	1.79	0.85	1	4	2	1	2	1	0.54905	
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	44	316.35	147.78	154	950.1	278.05	206.15	382.15	176	28	324.62	114.70	111	646.1	326.6	243.45	408.2	164.75	0.34945	
Week11_Ferritin_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	87	57.09	39.00	7	216.9	48	31.4	69.5	38.1	58	45.66	34.54	5	150.1	40.2	18	62	44	0.029	
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	87	37.33	2.98	31.6	44.3	37	35.1	39	3.9	58	37.69	2.89	30.8	44.2	37.4	36.1	39.3	3.2	0.37127	
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	87	12.29	0.98	10.2	14.8	12.4	11.5	13	1.5	58	12.46	0.84	10.2	13.7	12.6	12	13	1	0.20326	
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	87	28.99	2.80	18.7	34.1	29.5	28	30.7	2.7	58	28.60	3.45	19.1	34	29.35	27.4	30.6	3.2	0.64971	
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	87	32.28	1.81	27.3	35.9	32.4	31.3	33.7	2.4	58	32.76	1.98	28	35.7	33.2	32.1	34.4	2.3	0.05593	
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	87	89.94	8.70	66.6	107	89.9	85.5	95.4	9.9	58	87.18	10.81	59.5	110.2	86.95	84	94.8	10.8	0.07879	
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	87	249.89	65.45	134	491	240	197	293	96	58	243.62	56.94	150	426	238.5	201	281	80	0.69393	
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	87	4.26	0.43	3.4	5.87	4.26	3.94	4.44	0.5	58	4.37	0.42	3.65	5.92	4.3	4.13	4.55	0.42	0.10729	
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	87	14.11	1.75	11.3	19.8	13.9	13	15.1	2.1	58	14.30	1.95	11.6	21.6	13.8	12.9	15.1	2.2	0.83687	
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	87	8.47	2.14	4.04	15.3	8.29	7	10.05	3.05	58	8.76	2.33	4.1	14.45	8.55	7.01	10.06	3.05	0.63102	
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	67	271.82	97.38	1.06	471.8	262.9	206.2	335.9	129.7	48	263.79	90.17	105.1	515.8	255.9	191.35	319.05	127.7	0.59591	
Week22_Ferritin_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	87	31.11	17.78	8.5	107.9	28.6	18	38.3	20.3	58	22.45	16.63	5.2	101.9	17.75	11.9	27.3	15.4	0.00027	
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	87	34.51	2.98	27.3	42.5	34.3	32.6	36.3	3.7	58	34.27	2.58	30.2	42	33.7	32.6	36	3.4	0.55834	
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	87	11.44	0.96	9	13.7	11.5	10.9	12.1	1.2	58	11.43	0.92	9.6	14.1	11.3	10.8	12.1	1.3	0.82416	
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	87	31.95	21.76	20.7	230.9	30.4	28.7	31.5	2.8	58	29.08	3.48	19	34.5	29.95	28.1	31.1	3	0.22663	
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	87	33.27	1.64	29.4	39	33.1	32.2	34.6	2.4	58	36.24	23.15	27.7	209	33.25	32.4	34.5	2.1	0.87489	
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	87	89.20	8.62	64.5	105	89.8	84.4	94.9	10.5	58	87.37	8.71	64.1	104	88.35	84.5	91.9	7.4	0.18623	
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	87	238.21	59.52	125	382	233	191	279	88	58	232.35	59.55	31.3	351	232.5	191	278	87	0.88447	
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	87	8.58	43.97	2.78	414	3.87	3.64	4.1	0.46	58	3.93	0.49	3.08	5.95	3.81	3.65	4.13	0.48	0.89723	
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	87	13.81	1.58	10.1	20.7	13.5	12.9	14.4	1.5	58	14.02	1.69	11.27	20.5	13.65	13.1	14.2	1.1	0.62225	
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	87	9.99	2.32	6	18.48	9.74	8.3	11.22	2.92	58	10.21	2.57	4.75	17.18	9.875	8.34	11.62	3.28	0.5652	
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	83	226.42	85.22	86.8	468	209.6	167.7	266.6	98.9	53	240.72	85.14	95	470	234	173.9	282.9	109	0.31753	
Week33_Ferritin_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	87	20.94	12.40	5.3	61.3	18.1	12.6	26.6	14	58	18.80	12.27	4.3	75.7	15.5	10.5	25	14.5	0.24182	
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	87	34.28	2.78	28	43.4	34.3	32.1	36	3.9	58	33.43	3.27	21.5	42.8	33.525	31.8	35	3.2	0.06626	
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	87	11.53	1.05	8.9	15.3	11.6	10.8	12.1	1.3	58	11.27	1.02	9.4	14.2	11.2	10.6	12	1.4	0.18195	
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	87	29.59	2.99	21.3	34.1	30.5	28	31.5	3.5	58	29.11	3.62	19.4	35.1	29.9	28	31.4	3.4	0.35523	
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	87	33.34	3.65	3	39.1	33.8	32.7	34.6	1.9	58	33.68	1.72	29.9	37.3	33.9	32.4	34.8	2.4	0.75436	
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	87	87.71	7.70	67.9	104	88.6	84.1	92.1	8	58	85.67	8.72	61	103	86.8	82.4	90.6	8.2	0.13961	
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	87	226.91	55.31	119	369	227	183	261	78	58	230.62	58.91	136	347	228	181	284	103	0.76981	
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	87	3.90	0.37	3.19	4.73	3.86	3.67	4.17	0.5	58	3.87	0.45	3.06	5.46	3.855	3.59	4.07	0.48	0.64541	
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	87	14.09	3.68	8.1	44.2	13.4	12.7	14.3	1.6	58	14.17	1.47	11.5	18.5	13.7	13.1	15.1	2	0.11343	
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	87	10.04	2.76	1.8	18.48	9.65	8.02	11.34	3.32	58	10.60	2.65	6.03	18.3	10.26	8.52	12.77	4.25	0.20289	

Πίνακας 5: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη ή όχι σιδήρου την 11η εβδομάδα

Variable	Label	Τύπος σιδήρου (Δισθενής) N=47										Τύπος σιδήρου (Τρισθενής) N=40							p		
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75		IQR	
Age	Ηλικία (έτη)	47	31.02	5.69	18	46	32	27	35	8	40	33.88	5.20	20	46	35	30.5	38	7.5	0.01066	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	47	0.09	0.35	0	2	0	0	0	0	40	0.20	0.56	0	2	0	0	0	0	0	0.3119
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	47	1.79	1.32	1	9	1	1	2	1	40	2.20	1.14	0	5	2	1.5	3	1.5	0.01708	
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	28	290.99	109.24	154	574.6	266.55	199.65	364.85	165.2	16	360.72	194.47	178.4	950.1	299	231	429.3	198.3	0.21789	
Week11_Ferritin_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	47	52.60	26.77	7	142.9	48	32	69.3	37.3	40	62.38	49.56	11.8	216.9	48.8	26.85	76.5	49.65	0.95246	
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	47	37.58	2.91	31.8	44.2	37.1	35.1	39.9	4.8	40	37.03	3.07	31.6	44.3	36.8	35.25	38.8	3.55	0.40622	
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	47	12.43	0.96	10.7	14.8	12.3	11.9	13.1	1.2	40	12.11	0.99	10.2	13.9	12.4	11.2	12.9	1.7	0.3023	
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	47	29.54	2.19	22.3	34.1	29.8	28.4	30.8	2.4	40	28.34	3.29	18.7	33.3	29.1	27.15	30.6	3.45	0.0457	
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	47	32.71	1.45	29	35.7	32.8	32.1	33.7	1.6	40	31.77	2.06	27.3	35.9	32	30.15	33.5	3.35	0.0298	
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	47	90.46	7.38	66.6	106	90.3	86.5	95.4	8.9	40	89.34	10.10	67	107	89.5	85.1	96.4	11.3	0.58859	
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	47	247.49	58.10	134	389	246	197	293	96	40	252.70	73.83	143	491	237	201	289.5	88.5	0.89834	
Week11_RBC_1	RBC_1 (10/L)	47	4.23	0.41	3.42	5.09	4.27	3.92	4.44	0.52	40	4.29	0.45	3.4	5.87	4.25	4.03	4.45	0.42	0.63944	
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	47	13.94	1.81	11.3	19.8	13.3	12.9	14.7	1.8	40	14.31	1.67	11.6	18.6	14.1	13.15	15.2	2.05	0.14164	
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	47	8.28	1.72	4.73	12.2	8.04	7.23	9.9	2.67	40	8.71	2.55	4.04	15.3	8.77	6.59	10.15	3.56	0.5313	
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	39	268.34	107.20	1.06	471.8	251.7	189.7	356.5	166.8	28	276.66	83.47	107.4	438.3	277.45	240.25	319.1	78.85	0.65178	
Week22_Ferritin_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	47	32.58	13.05	8.5	59.4	31.6	23.5	42.8	19.3	40	29.38	22.15	9.5	107.9	21.7	14.55	34.8	20.25	0.03085	
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	47	35.16	2.96	28.7	42.5	34.7	33	36.7	3.7	40	33.74	2.84	27.3	39.6	33.75	31.95	35.85	3.9	0.0257	
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	47	11.65	0.91	9.2	13.7	11.6	11	12.1	1.1	40	11.20	0.97	9	12.9	11.1	10.6	12	1.4	0.0272	
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	47	34.64	29.34	22.2	230.9	30.9	29.3	32	2.7	40	28.79	3.16	20.7	33.4	30	27.55	30.8	3.25	0.00563	
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	47	33.33	1.73	29.4	39	33.1	32.2	34.7	2.5	40	33.19	1.54	29.9	35.5	33.3	32.2	34.45	2.25	0.8781	
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	47	91.36	7.85	69.2	105	92.2	86.1	98.1	12	40	86.68	8.90	64.5	103	88.2	82.5	91.95	9.45	0.00904	
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	47	238.57	58.46	125	373	236	191	287	96	40	237.78	61.50	144	382	233	193	278	85	0.86474	
Week22_RBC_2	RBC_2 (10/L)	47	3.83	0.34	2.78	4.82	3.86	3.64	4.05	0.41	40	14.16	64.84	3.13	414	3.935	3.6	4.215	0.615	0.29872	
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	47	13.66	1.35	11.2	16.8	13.4	12.8	14.5	1.7	40	13.99	1.81	10.1	20.7	13.6	13.05	14.4	1.35	0.43805	
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	47	9.87	2.13	6.5	14.68	9.39	8.1	11.17	3.07	40	10.13	2.54	6	18.48	9.81	8.4	11.41	3.01	0.61531	
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	47	233.18	91.20	98.3	468	203.4	169.2	286.2	117	36	217.60	77.09	86.8	389	215.15	152.55	255.9	103.35	0.65253	
Week33_Ferritin_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	47	21.99	9.92	6.6	54.6	20.3	14.2	27.7	13.5	40	19.70	14.83	5.3	61.3	14.45	10.1	23.7	13.6	0.02986	
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	47	35.14	2.67	30.7	43.4	35.3	33.1	36.9	3.8	40	33.26	2.59	28	39.2	33.55	31.8	34.8	3	0.0021	
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	47	11.85	0.92	10.4	15.3	11.8	11.4	12.2	0.8	40	11.15	1.09	8.9	13.6	11.2	10.4	11.85	1.45	0.00248	
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	47	30.38	2.29	22.9	34.1	30.9	29.8	31.9	2.1	40	28.67	3.46	21.3	32.7	29.95	27.6	31.2	3.6	0.02025	
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	47	33.08	4.70	3	37.1	33.9	32.8	34.4	1.6	40	33.64	1.76	29.9	39.1	33.5	32.4	34.7	2.3	0.83795	
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	47	89.97	6.68	68.3	104	89.5	87.4	93.9	6.5	40	85.06	8.05	67.9	101	86.8	79.25	90.3	11.05	0.00602	
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	47	225.26	53.75	119	349	228	183	266	83	40	228.85	57.72	144	369	222.5	183.5	250	66.5	0.94907	
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	47	3.90	0.35	3.27	4.65	3.84	3.62	4.18	0.56	40	3.90	0.39	3.19	4.73	3.88	3.69	4.075	0.385	0.79174	
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	47	13.69	1.48	10.9	17.9	13.3	12.6	14.2	1.6	40	14.55	5.19	8.1	44.2	13.5	13.15	14.55	1.4	0.42287	
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	47	9.79	2.54	5	17.3	9.39	7.84	11.34	3.5	40	10.32	2.99	1.8	18.48	9.95	8.66	11.36	2.7	0.24501	

Πίνακας 6: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη δισθενούς ή τρισθενούς σιδήρου την 11η εβδομάδα

Variable	Label	B12 (Normal) N=61										B12 (Low) N=11							p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75		IQR
Age	Ηλικία (έτη)	61	32.05	4.91	18	46	32	28	36	8	11	29.55	4.23	23	36	30	27	34	7	0.12229
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	61	0.13	0.43	0	2	0	0	0	0	11	0.00	0.00	0	0	0	0	0	0	0.28106
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	61	1.89	1.00	1	5	2	1	2	1	11	2.09	0.94	1	4	2	1	3	2	0.37944
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	61	333.93	104.31	197.8	646.1	322.1	244.5	393.3	148.8	10	168.88	24.49	111	194.4	178.05	154	183.3	29.3	4.6E-07
Week11_Ferritin_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	61	50.32	37.86	9.2	208.6	44	25.6	60.6	35	11	52.54	25.01	7	99	51.3	38.6	77.1	38.5	0.43847
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	61	37.49	2.80	31.2	44.2	37.8	35.4	39.2	3.8	11	38.08	2.92	34.3	44.3	37.1	36.4	40.2	3.8	0.70129
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	61	12.38	0.99	10.2	14.8	12.4	11.8	13	1.2	11	12.65	0.85	10.9	13.9	12.9	11.9	13.3	1.4	0.34715
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	61	32.75	1.54	27.9	35.7	32.8	32.1	33.5	1.4	11	32.67	1.69	30.3	35	32.6	31.4	34.4	3	0.72451
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	61	29.09	2.94	21.4	34.1	29.6	28.3	30.8	2.5	11	30.04	2.19	26.3	33.6	30.3	28.7	31.1	2.4	0.53627
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	61	88.87	9.15	65.4	108	89.6	85	95.4	10.4	11	92.35	9.04	79	106	89.4	86.2	103	16.8	0.42921
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	61	242.07	52.58	150	371	235	202	279	77	11	261.27	64.72	187	389	246	215	331	116	0.37647
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	61	4.28	0.40	3.42	5.1	4.3	3.99	4.51	0.52	11	4.22	0.41	3.66	5.09	4.2	3.87	4.49	0.62	0.57839
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	61	14.11	1.84	11.6	19.8	13.5	12.7	15.3	2.6	11	13.98	1.49	12.6	17.1	13.3	12.7	15.3	2.6	0.99375
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	61	8.53	2.08	4.1	14.1	8.4	7.2	9.7	2.5	11	8.75	1.51	6.3	10.91	8.8	7.9	10.2	2.3	0.63865
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	58	281.83	76.98	161.4	460	269.9	219.6	335.9	116.3	9	157.01	33.67	75.9	186.8	170.9	158	176.7	18.7	<0.00001
Week22_Ferritin_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	61	28.98	21.16	5.2	107.9	23.5	14	35.4	21.4	11	26.31	13.53	10.2	50.8	20.1	16.9	37.3	20.4	0.95008
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	61	34.49	3.11	27.3	42.5	34.1	32.6	36	3.4	11	35.17	2.28	32.7	40	34.7	33.2	36.4	3.2	0.37639
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	61	11.49	1.02	9	13.7	11.4	10.8	12.1	1.3	11	11.91	0.71	10.5	13	11.9	11.5	12.4	0.9	0.13862
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	61	36.36	22.54	29.9	209	33.3	32.3	34.6	2.3	11	33.80	1.54	31.5	35.6	34.1	32.5	35.2	2.7	0.45698
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	61	29.84	3.15	21.3	34.5	30.5	28.7	31.8	3.1	11	30.49	1.87	27.1	33.6	31.1	29.3	31.5	2.2	0.62184
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	61	89.16	9.17	64.5	105	89.2	84.5	95.3	10.8	11	90.32	6.58	81.4	103	89.4	85.9	94.5	8.6	0.97503
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	61	230.78	61.99	31.3	360	227	190	278	88	11	253.00	66.58	166	373	238	194	307	113	0.42924
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	61	3.86	0.36	3.08	4.82	3.79	3.6	4.15	0.55	11	3.92	0.29	3.35	4.47	3.99	3.78	4.07	0.29	0.36389
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	61	14.20	1.42	11.8	20.7	14.1	13.3	14.9	1.6	11	13.32	1.14	11.9	15.8	13.1	12.9	13.3	0.4	0.01421
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	61	10.09	2.23	6	17.18	9.9	8.39	11.28	2.89	11	10.81	2.09	8	14.56	11.17	8.54	12.2	3.66	0.27665
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	59	246.64	86.83	49.5	470	220.8	184.9	282.9	98	11	174.04	103.79	86.8	468	167.2	99.7	176	76.3	0.00094
Week33_Ferritin_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	61	21.81	13.84	4.3	75.7	19	11.6	28.7	17.1	11	17.87	11.04	5.3	38.5	18	6.6	27.7	21.1	0.38927
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	61	34.08	2.96	28	43.4	33.7	31.9	36	4.1	11	34.55	3.29	30.7	41.2	34.4	31.8	36.9	5.1	0.78411
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	61	11.46	1.03	8.9	15.3	11.6	10.7	12.1	1.4	11	11.69	0.91	10.5	13.5	11.7	10.9	12.4	1.5	0.50563
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	61	33.27	4.19	3	37	34.1	32.8	34.7	1.9	11	33.97	0.88	32.8	35.4	34	33.2	34.9	1.7	0.74818
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	61	29.41	3.15	21.8	35.1	30.4	28.7	31.4	2.7	11	30.21	1.90	26.9	33	30.7	28	31	3	0.67245
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	61	86.24	7.88	65.5	103	88.2	82.4	90.6	8.2	11	88.50	6.16	81.9	99.5	88.1	83	91.2	8.2	0.71298
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	61	223.74	54.14	141	335	223	177	267	90	11	244.45	61.12	151	349	248	195	261	66	0.27318
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	61	3.89	0.39	3.06	4.65	3.88	3.7	4.1	0.4	11	3.89	0.35	3.4	4.49	3.86	3.6	4.18	0.58	0.79617
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	61	14.12	1.48	10.9	18.5	13.9	13.1	14.7	1.6	11	13.30	0.70	12.6	15.1	13.2	12.7	13.6	0.9	0.0365
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	61	9.94	2.26	5	15.95	9.39	8.48	11.26	2.78	11	10.82	2.87	6.9	15.8	10.7	8.16	13.8	5.64	0.41569

Πίνακας 7: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ την 11η εβδομάδα

22^η Εβδομάδα

Variable	Label	Λήψη σιδήρου (Yes) N=126									Λήψη σιδήρου (No) N=19									p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR		
Age	Ηλικία (έτη)	126	32.02	5.32	18	46	33	28	36	8	19	31.00	6.41	15	39	32	29	36	7	0.79379	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	126	0.14	0.45	0	2	0	0	0	0	19	0.11	0.32	0	1	0	0	0	0	0	0.97788
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	126	1.97	1.16	0	9	2	1	2	1	19	1.47	0.51	1	2	1	1	2	1	0.07294	
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	65	323.99	137.18	111	950.1	307.7	222.8	389.3	166.5	7	278.46	114.03	150.2	466.6	254.6	177.7	396.2	218.5	0.46429	
Week11_Ferritine_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	126	52.85	38.25	7	216.9	45	25.6	65.8	40.2	19	50.32	33.63	5	131.9	41	23	73	50	0.86737	
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	126	37.45	3.01	30.8	44.3	37.15	35.4	39.3	3.9	19	37.63	2.46	33.8	44	36.9	36.1	38.7	2.6	0.88352	
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	126	12.31	0.94	10.2	14.8	12.4	11.7	13	1.3	19	12.64	0.84	10.9	13.7	12.7	12.1	13.5	1.4	0.12882	
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	126	28.75	3.14	18.7	34.1	29.15	27.6	30.6	3	19	29.40	2.61	20.8	33.7	30.2	28.4	30.6	2.2	0.41025	
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	126	32.36	1.89	27.3	35.9	32.6	31.4	33.7	2.3	19	33.25	1.74	28.8	35.1	33.2	32.3	34.9	2.6	0.04256	
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	126	88.99	9.98	59.5	110.2	89.5	84.9	95.4	10.5	19	87.81	7.32	64.5	97	88.1	85.1	91.6	6.5	0.56382	
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	126	247.94	63.73	134	491	238	200	291	91	19	243.63	50.87	164	331	244	219	282	63	0.99299	
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	126	4.30	0.44	3.4	5.92	4.285	4	4.51	0.51	19	4.32	0.38	3.65	5.24	4.3	4.03	4.49	0.46	0.73616	
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	126	14.28	1.88	11.3	21.6	13.9	13	15.2	2.2	19	13.56	1.34	12.2	17.3	13	12.7	14.1	1.4	0.05717	
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	126	8.47	2.17	4.04	15.3	8.375	7	9.93	2.93	19	9.42	2.36	6.26	13.7	8.88	7.69	10.91	3.22	0.14863	
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	100	269.88	93.96	1.06	515.8	256.9	192.85	324.1	131.25	15	259.07	97.93	121.8	464.8	264.9	177.5	336	158.5	0.73349	
Week22_Ferritine_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	126	28.24	18.34	5.2	107.9	24.6	14.9	34.4	19.5	19	23.66	13.27	9	51.2	17.9	15.3	35.4	20.1	0.3425	
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	126	34.39	2.83	27.3	42.5	34.25	32.6	36	3.4	19	34.57	2.80	31.7	42	33.3	33	36.5	3.5	0.89973	
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	126	11.40	0.92	9	13.7	11.4	10.8	12.1	1.3	19	11.68	1.05	9.9	14.1	11.3	10.9	12.4	1.5	0.4319	
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	126	30.95	18.23	19	230.9	30.1	28.2	31.3	3.1	19	29.82	2.76	21.2	34.2	30	28.7	31.1	2.4	0.9813	
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	126	33.19	1.67	27.7	39	33.1	32.3	34.5	2.2	19	42.86	40.27	30.7	209	34.1	32.5	34.7	2.2	0.0071	
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	126	88.43	8.93	64.1	105	89	84	94.3	10.3	19	88.77	6.96	68.8	100	88.8	86	91.6	5.6	0.91135	
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	126	238.25	57.62	118	382	233	191	280	89	19	220.07	69.76	31.3	351	233	189	271	82	0.42891	
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	126	7.14	36.54	2.78	414	3.865	3.64	4.1	0.46	19	3.90	0.48	3.1	5.02	3.79	3.64	4.2	0.56	0.83749	
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	126	13.97	1.70	10.1	20.7	13.65	13	14.5	1.5	19	13.41	0.83	11.27	15	13.3	13.1	14.1	1	0.24931	
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	126	10.02	2.31	4.75	18.48	9.74	8.34	11.22	2.88	19	10.48	3.08	6.47	17.18	9.9	8	12.8	4.8	0.76283	
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	121	229.23	85.62	86.8	470	212.5	167.2	270.9	103.7	15	254.25	80.63	145	404	248	176	316	140	0.2335	
Week33_Ferritine_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	126	19.97	12.52	4.3	75.7	16.1	11.4	24.5	13.1	19	20.85	11.42	5.6	39.6	17.5	10.5	30.8	20.3	0.69895	
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	126	33.98	2.85	28	43.4	33.9	32	35.6	3.6	19	33.64	3.98	21.5	41.9	34.4	31.8	36	4.2	0.9486	
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	126	11.39	1.05	8.9	15.3	11.5	10.7	12	1.3	19	11.66	1.03	10.1	14.2	11.8	10.8	12.3	1.5	0.27288	
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	126	29.34	3.34	19.4	34.4	30.35	27.9	31.5	3.6	19	29.79	2.69	21.5	35.1	30.5	28.8	31.3	2.5	0.96961	
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	126	33.40	3.20	3	39.1	33.7	32.6	34.6	2	19	33.96	1.35	31.7	36.5	34.2	32.7	34.9	2.2	0.35286	
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	126	86.91	8.39	61	104	88.15	83.2	91.8	8.6	19	86.79	6.63	68	98.1	88.5	83	90.6	7.6	0.86046	
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	126	229.70	55.97	119	369	227.5	183	266	83	19	219.74	61.54	136	342	227	167	251	84	0.41034	
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	126	3.90	0.40	3.06	5.46	3.86	3.62	4.1	0.48	19	3.85	0.41	3.12	4.64	3.82	3.58	4.21	0.63	0.84666	
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	126	14.20	3.18	8.1	44.2	13.6	12.9	14.8	1.9	19	13.61	0.99	12.2	16.1	13.1	13	14.1	1.1	0.36972	
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	126	10.19	2.65	1.8	18.48	9.66	8.4	11.64	3.24	19	10.73	3.17	6.03	18.3	10.59	8.05	13.12	5.07	0.50041	

Πίνακας 8: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη ή όχι σιδήρου την 22^η εβδομάδα

Variable	Label	Τύπος σιδήρου (Δισθενής) N=66									Τύπος σιδήρου (Τρισθενής) N=60									p
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	
Age	Ηλικία (έτη)	66	31.11	5.31	18	46	32	27	35	8	60	33.02	5.19	18	46	34	30	36.5	6.5	0.0288
FerroQuantity_2	Δόση σιδήρου 2 (mg)	66	147.26	60.05	37	300	160	94	160	66	60	90.67	38.17	40	200	80	80	80	0	<0.00001
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	66	0.08	0.32	0	2	0	0	0	0	60	0.22	0.56	0	2	0	0	0	0	0.09471
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	66	1.80	1.18	1	9	2	1	2	1	60	2.15	1.12	0	5	2	1	3	2	0.0306
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	38	300.62	119.74	111	646.1	278.05	207.4	375	167.6	27	356.89	154.90	178.4	950.1	331.1	246.4	434.41	188.01	0.08838
Week11_Ferritine_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	66	53.23	33.51	7	150.1	46.7	27.5	69.5	42	60	52.44	43.16	8	216.9	44.15	21.3	61.55	40.25	0.44458
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	66	37.68	2.91	31.8	44.2	37.2	35.9	39.8	3.9	60	37.18	3.13	30.8	44.3	37.05	35.3	39.15	3.85	0.44016
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	66	12.42	0.90	10.5	14.8	12.4	11.9	13	1.1	60	12.18	0.96	10.2	13.9	12.4	11.4	13	1.6	0.37621
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	66	32.61	1.67	28.3	35.7	32.8	31.9	33.7	1.8	60	32.08	2.08	27.3	35.9	32.3	30.8	33.8	3	0.20306
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	66	29.31	2.48	19.7	34.1	29.45	28.3	30.6	2.3	60	28.13	3.65	18.7	33.3	29.1	27	30.6	3.6	0.0336
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	66	90.10	8.43	60.3	108	90.1	85.5	95.4	9.9	60	87.76	11.40	59.5	110.2	86.6	83.3	95.35	12.05	0.18474
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	66	249.97	57.25	134	389	247.5	197	293	96	60	245.72	70.61	143	491	235	200	283	83	0.36873
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	66	4.27	0.40	3.42	5.34	4.285	3.95	4.48	0.53	60	4.34	0.47	3.4	5.92	4.275	4.105	4.565	0.46	0.54304
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	66	14.13	1.78	11.3	19.8	13.85	12.9	15	2.1	60	14.44	1.98	11.6	21.6	13.95	13.15	15.25	2.1	0.36862
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	66	8.42	1.88	4.5	14.45	8.305	7.2	9.91	2.71	60	8.52	2.46	4.04	15.3	8.55	6.57	10	3.43	1
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	55	267.03	103.83	1.06	515.8	248.9	189.7	335.9	146.2	45	273.36	81.32	105.1	438.3	272.1	231	318.9	87.9	0.46904
Week22_Ferritine_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	66	30.16	16.31	6	101.9	29.1	19.1	38	18.9	60	26.14	20.28	5.2	107.9	19.65	13.35	32.3	18.95	0.02312
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	66	34.98	2.73	28.7	42.5	34.6	33	36.4	3.4	60	33.74	2.81	27.3	39.6	33.8	31.65	35.85	4.2	0.03044
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	66	11.59	0.87	9.2	13.7	11.55	11	12.1	1.1	60	11.19	0.93	9	12.9	11.15	10.6	11.95	1.35	0.03057
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	66	33.35	1.62	29.4	39	33.1	32.4	34.6	2.2	60	33.01	1.71	27.7	35.5	33.15	32.25	34.4	2.15	0.53486
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	66	33.24	2.48	20.7	230.9	30.6	29.2	31.8	2.6	60	28.43	3.56	19	33.4	29.85	27.55	30.8	3.25	0.00119
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	66	90.68	7.79	65.9	105	91.9	86.1	96.1	10	60	85.95	9.48	64.1	104	88	82.5	91.25	8.75	0.00183
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	66	237.73	57.08	125	373	231.5	190	287	97	60	238.82	58.68	118	382	233	198.5	278	79.5	0.92605
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	66	3.84	0.32	2.78	4.82	3.855	3.64	4.04	0.4	60	10.78	52.94	3.08	414	3.925	3.58	4.265	0.685	0.30609
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	66	13.73	1.40	11.2	17.7	13.55	12.9	14.4	1.5	60	14.23	1.95	10.1	20.7	13.8	13.15	14.9	1.75	0.16001
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	66	9.95	2.16	6.5	14.68	9.56	8.3	11.22	2.92	60	10.10	2.48	4.75	18.48	9.81	8.425	11.235	2.81	0.67798
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	65	232.36	90.09	95	470	209.6	169.2	271.9	102.7	56	225.61	80.78	86.8	434.2	218.9	157	267.7	110.7	0.77893
Week33_Ferritine_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	66	22.48	11.74	6.6	75.7	20.7	14.1	27.7	13.6	60	17.20	12.86	4.3	61.3	13.95	8.55	21.8	13.25	0.00042
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	66	34.92	2.77	28.9	43.4	34.95	32.8	36.8	4	60	32.95	2.57	28	39.2	32.85	31.2	34.5	3.3	0.00012
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	66	11.75	0.93	9.5	15.3	11.7	11.2	12.2	1	60	11.00	1.03	8.9	13.6	11	10.2	11.7	1.5	<0.00001
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	66	33.40	4.05	3	37.3	34.05	32.9	34.7	1.8	60	33.41	1.88	29.9	39.1	33.3	32.2	34.5	2.3	0.11961
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	66	30.28	2.50	20.7	34.4	30.8	29.2	31.9	2.7	60	28.31	3.82	19.4	34.2	29.8	25.5	31.15	5.65	0.00324
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	66	89.21	7.15	65.3	104	89	86	93.2	7.2	60	84.38	8.96	61	101	86.6	78	90.4	12.4	0.00548
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	66	228.42	55.65	119	349	232.5	183	267	84	60	231.10	56.75	144	369	223	183.5	262.5	79	0.98246
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	66	3.89	0.35	3.24	4.87	3.85	3.67	4.1	0.43	60	3.90	0.46	3.06	5.46	3.88	3.59	4.1	0.51	0.97856
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	66	13.80	1.52	10.9	18.5	13.4	12.7	14.3	1.6	60	14.64	4.31	8.1	44.2	13.8	13.15	15.2	2.05	0.08622
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	66	9.93	2.36	5	17.3	9.415	8.13	11.34	3.21	60	10.48	2.93	1.8	18.48	9.95	8.66	12	3.34	0.23139

Πίνακας 9: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη δισθενούς ή τρισθενούς σιδήρου την 22^η εβδομάδα

Variable	Label	B12 (Normal) N=85										B12 (Low) N=30							p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75		IQR
Age	Ηλικία (έτη)	85	32.19	5.55	18	46	33	29	36	7	30	31.13	4.60	20	38	31.5	28	35	7	0.27904
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	85	0.16	0.48	0	2	0	0	0	0	30	0.10	0.40	0	2	0	0	0	0	0.44209
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	85	1.88	0.97	0	5	2	1	2	1	30	2.23	1.68	1	9	2	1	3	2	0.54013
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	51	355.50	127.09	197.8	950.1	337.5	261.5	420.2	158.7	16	212.79	70.75	111	439	200.9	178.05	231.9	53.85	<0.00001
Week11_Ferritine_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	85	50.47	37.53	5	208.6	44	23.5	62.6	39.1	30	57.41	42.39	15.3	216.9	47.55	27	70.2	43.2	0.34422
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	85	37.67	2.99	31.2	44.2	37.4	35.9	39.6	3.7	30	37.75	2.86	31.9	44.3	38.15	35.9	39.5	3.6	0.95682
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	85	12.45	0.95	10.2	14.8	12.5	12	13.1	1.1	30	12.28	0.83	10.4	13.9	12.35	11.9	12.9	1	0.33737
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	85	32.82	1.71	27.9	35.9	33	32.1	33.9	1.8	30	32.07	1.86	27.3	35	32.35	30.9	33.3	2.4	0.0462
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	85	29.36	2.48	21.4	34.1	29.8	28.4	30.8	2.4	30	27.78	3.70	18.7	33.6	28.55	26.6	30.3	3.7	0.0143
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	85	89.60	8.29	65.4	110.2	89.9	85.2	94.9	9.7	30	86.77	11.52	62.5	106	87.05	80	95.3	15.3	0.21657
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	85	244.76	58.03	134	388	236	201	289	88	30	272.47	74.03	170	491	266.5	215	306	91	0.0392
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	85	4.25	0.37	3.4	5.1	4.26	3.99	4.46	0.47	30	4.45	0.47	3.66	5.87	4.345	4.18	4.68	0.5	0.023
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	85	13.79	1.61	11.3	19.8	13.4	12.7	14.5	1.8	30	14.66	1.94	11.7	18.6	14.3	12.9	15.5	2.6	0.02839
Week11_WBC	WBC_1 (κ/μL)	85	8.97	2.24	4.1	15.3	8.78	7.4	10.2	2.8	30	8.66	2.16	4.04	14.1	8.695	7.19	10.05	2.86	0.63058
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	85	307.60	74.12	199.5	515.8	295.5	251.7	355.4	103.7	30	157.60	41.32	1.06	193	169.8	145.9	186.8	40.9	4.6E-16
Week22_Ferritine_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	85	26.75	18.38	5.2	107.9	23.2	13.6	33.7	20.1	30	29.60	19.90	10.2	101.9	25.85	16.4	35	18.6	0.39162
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	85	34.74	3.07	27.3	42.5	34.3	32.7	36.7	4	30	34.33	2.29	30.6	40	33.9	32.7	35.7	3	0.55356
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	85	11.54	1.00	9	14.1	11.4	10.9	12.1	1.2	30	11.45	0.87	9.5	13	11.55	10.9	12.1	1.2	0.78398
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	85	33.29	1.49	29.9	37.3	33.3	32.3	34.5	2.2	30	33.27	2.06	28	39	33.1	32.5	34.9	2.4	0.92386
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	85	29.99	2.65	21.3	34.5	30.5	29.4	31.4	2	30	28.37	3.67	19.2	33.6	28.65	27.2	31.1	3.9	0.02074
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	85	90.17	8.21	64.5	105	90.9	86.2	95.9	9.7	30	85.04	8.29	68.6	103	86.9	81.6	89.4	7.8	0.00171
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	85	235.72	56.39	118	378	229	191	278	87	30	258.00	60.42	148	382	255.5	222	296	74	0.08781
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	85	8.66	44.49	2.78	414	3.83	3.6	4.08	0.48	30	4.08	0.50	3.42	5.95	3.97	3.78	4.4	0.62	0.02093
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	85	13.83	1.47	11.27	20.7	13.5	13	14.4	1.4	30	14.06	1.58	11.2	18.8	14.05	13.1	14.4	1.3	0.46355
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ/μL)	85	10.39	2.49	4.75	18.48	10.2	8.7	11.7	3	30	10.30	2.26	6.5	15.7	9.77	8.54	11.17	2.63	0.78417
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	81	259.67	78.13	137.4	448	246	203.4	300.2	96.8	29	152.98	43.91	49.5	287.6	154.4	134.8	168.5	33.7	<0.00001
Week33_Ferritine_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	85	18.89	10.69	4.3	60.5	15.8	11.4	24.1	12.7	30	22.43	15.86	5.3	75.7	20.45	12.4	27.7	15.3	0.40046
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	85	34.17	3.13	21.5	43.4	34.4	32.1	36	3.9	30	33.73	2.64	28.9	41.2	33.45	31.8	35.5	3.7	0.2718
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	85	11.60	1.03	8.9	15.3	11.8	10.9	12.2	1.3	30	11.22	0.91	9.5	13.5	11.1	10.6	11.7	1.1	0.03197
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	85	33.61	3.71	3	39.1	33.9	32.9	34.7	1.8	30	33.30	1.66	29.9	36.6	33.2	32.2	34.6	2.4	0.10694
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	85	29.90	2.93	21.8	34.2	30.7	29.2	31.5	2.3	30	28.23	3.49	20.3	34.4	29	26.9	30.7	3.8	0.00402
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	85	87.80	7.47	65.5	103	89.1	84.8	92.1	7.3	30	84.13	7.86	67.7	99.5	84.15	82	88.1	6.1	0.00482
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	85	222.31	52.88	119	336	215	182	254	72	30	249.17	53.02	140	349	244.5	210	283	73	0.01957
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	85	3.85	0.33	3.06	4.65	3.84	3.68	4	0.32	30	3.99	0.50	3.12	5.46	3.9	3.6	4.4	0.8	0.27884
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	85	13.81	1.48	10.3	18.5	13.6	13	14.2	1.2	30	14.23	2.07	8.1	19	13.95	13	15.4	2.4	0.17873
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ/μL)	85	10.37	2.62	5	18.48	10.05	8.5	11.72	3.22	30	10.14	2.73	1.8	15.2	9.445	8.77	11.2	2.43	0.87599

Πίνακας 10: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης B12 την 22^η εβδομάδα

33^η εβδομάδα

Variable	Label	Λήψη σιδήρου (Yes) N=132									Λήψη σιδήρου (No) N=13									p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR		
Age	Ηλικία (έτη)	132	31.88	5.47	15	46	32.5	28	36	8	13	31.92	5.59	20	39	32	30	36	6	0.83783	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	132	0.14	0.45	0	2	0	0	0	0	13	0.08	0.28	0	1	0	0	0	0	0	0.71861
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	132	1.95	1.14	0	9	2	1	2	1	13	1.38	0.51	1	2	1	1	2	1	0.05148	
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	66	322.39	135.87	111	950.1	302.5	222.8	389.3	166.5	6	288.42	133.45	150.2	466.6	248.5	177.7	439	261.3	0.55461	
Week11_Ferritine_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	132	52.26	37.64	7	216.9	44.5	25.3	65.6	40.3	13	55.15	38.41	5	131.9	47	23.3	77.5	54.2	0.77395	
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	132	37.53	3.03	30.8	44.3	37.2	35.6	39.45	3.85	13	36.90	1.82	33.8	39.5	36.5	35.5	38.7	3.2	0.44229	
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	132	12.34	0.94	10.2	14.8	12.4	11.8	13	1.2	13	12.47	0.84	10.9	13.7	12.6	12.2	12.9	0.7	0.58188	
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	132	28.79	3.09	18.7	34.1	29.2	27.75	30.65	2.9	13	29.22	2.99	20.8	33.7	30	28.6	30.6	2	0.60362	
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	132	32.36	1.89	27.3	35.9	32.6	31.5	33.7	2.2	13	33.60	1.50	30.6	35.1	34.4	32.4	34.9	2.5	0.02001	
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	132	89.02	9.81	59.5	110.2	89.65	84.95	95.4	10.45	13	86.93	8.08	64.5	97	87.9	85.8	90.9	5.1	0.44234	
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	132	248.56	62.92	134	491	239.5	200.5	291.5	91	13	235.38	53.24	164	331	230	197	252	55	0.51308	
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	132	4.30	0.43	3.4	5.92	4.29	4.005	4.51	0.505	13	4.31	0.39	3.65	5.24	4.28	4.18	4.47	0.29	0.90359	
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	132	14.25	1.88	11.3	21.6	13.9	13	15.15	2.15	13	13.47	0.95	12.6	15.6	13	12.8	14	1.2	0.11526	
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	132	8.61	2.26	4.04	15.3	8.445	7.005	10.025	3.02	13	8.41	1.67	5.92	10.91	8.2	7.19	10.06	2.87	0.83282	
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	104	272.12	92.64	1.06	515.8	260.75	202.85	330.65	127.8	11	233.95	105.51	121.8	464.8	209.1	145.9	302.5	156.6	0.13054	
Week22_Ferritine_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	132	27.85	18.13	5.2	107.9	24	15.05	34.4	19.35	13	25.51	14.33	10.8	51.2	18.4	16.1	35.4	19.3	0.78456	
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	132	34.42	2.86	27.3	42.5	34.15	32.6	36	3.4	13	34.31	2.43	31.7	39.1	33.3	33	36.4	3.4	0.78719	
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	132	11.43	0.94	9	14.1	11.4	10.8	12.1	1.3	13	11.52	0.95	9.9	13.4	11.1	10.9	12.1	1.2	0.88707	
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	132	30.92	17.82	19	230.9	30.1	28.25	31.35	3.1	13	29.59	3.03	21.2	33.3	30	29.3	31.1	1.8	0.87077	
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	132	33.24	1.68	27.7	39	33.2	32.3	34.5	2.2	13	46.80	48.76	30.7	209	33.3	32.5	34.9	2.4	0.0013	
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	132	88.42	8.74	64.1	105	88.95	84.4	93.7	9.3	13	89.03	8.30	68.8	100	89.1	86.2	93.1	6.9	0.80324	
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	132	238.38	57.58	118	382	233.5	192.5	280	87.5	13	210.33	73.27	31.3	351	220	189	236	47	0.19084	
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	132	7.00	35.70	2.78	414	3.86	3.645	4.09	0.445	13	3.86	0.48	3.1	4.68	3.79	3.6	4.2	0.6	0.69575	
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	132	13.95	1.67	10.1	20.7	13.6	13	14.45	1.45	13	13.37	0.90	11.27	15	13.2	13.1	14	0.9	0.25178	
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	132	10.14	2.41	4.75	18.48	9.77	8.4	11.29	2.89	13	9.44	2.42	6.47	13.84	9.33	7.4	10.83	3.43	0.30569	
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	127	232.19	86.32	86.8	470	213.4	167.7	282.1	114.4	9	229.24	70.82	158.1	353.8	206.7	173.9	270.2	96.3	0.97905	
Week33_Ferritine_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	132	19.84	12.37	4.3	75.7	15.85	11.1	24.55	13.45	13	22.55	12.32	5.6	39.6	17.5	10.7	31.1	20.4	0.39078	
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	132	34.10	2.87	28	43.4	34.15	32.1	35.7	3.6	13	32.31	3.89	21.5	36.8	31.9	31.2	34.6	3.4	0.0399	
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	132	11.44	1.06	8.9	15.3	11.55	10.75	12.05	1.3	13	11.25	0.91	10.1	12.6	10.9	10.6	12.3	1.7	0.46924	
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	132	29.41	3.28	19.4	34.4	30.4	28.2	31.45	3.25	13	29.33	3.11	21.5	35.1	29.5	28	30.9	2.9	0.43406	
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	132	33.47	3.14	3	39.1	33.8	32.7	34.7	2	13	33.52	1.32	31.7	35.8	33.9	32.2	34.2	2	0.6527	
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	132	86.97	8.25	61	104	88.2	83.4	91.75	8.35	13	86.11	7.36	68	98.1	87	83	90.1	7.1	0.5288	
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	132	229.93	55.67	119	369	230	184	264.5	80.5	13	212.77	65.76	136	342	210	167	233	66	0.18275	
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	132	3.90	0.40	3.06	5.46	3.86	3.63	4.105	0.475	13	3.79	0.40	3.12	4.43	3.7	3.58	4.07	0.49	0.46103	
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	132	14.15	3.12	8.1	44.2	13.6	12.95	14.7	1.75	13	13.85	1.17	12.2	16.1	13.5	13	14.8	1.8	0.94204	
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	132	10.33	2.72	1.8	18.48	9.71	8.49	11.895	3.405	13	9.59	2.72	6.03	13.62	9.39	7.11	11	3.89	0.3156	

Πίνακας 11: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη ή όχι σιδήρου την 33^η εβδομάδα

Variable	Label	Τύπος σιδήρου (Δισθενής) N=70									Τύπος σιδήρου (Τρισθενής) N=62									p
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	
Age	Ηλικία (έτη)	70	31.03	5.37	18	46	32	27	8	62	32.84	5.46	15	46	34	30	36	6	0.02649	
FerroQuantity_3	Δόση σιδήρου 3 (mg)	70	149.94	57.30	37	300	160	94	160	66	62	94.19	42.91	40	200	80	80	0	<0.00001	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	70	0.10	0.39	0	2	0	0	0	62	0.19	0.51	0	2	0	0	0	0	0.17604	
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	70	1.83	1.17	1	9	2	1	2	1	62	2.10	1.10	0	5	2	1	2	1	0.0829
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	40	298.48	117.01	111	646.1	268.85	207.8	364.85	157.05	26	359.19	155.95	178.4	950.1	351.35	246.4	396.2	149.8	0.07219
Week11_Ferritin_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	70	53.55	33.47	7	150.1	46.7	27.5	70.2	42.7	62	50.81	42.08	8	216.9	42.5	21.2	61.1	39.9	0.28496
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	70	37.88	2.96	31.8	44.2	37.4	36	40.1	4.1	62	37.13	3.08	30.8	44.3	37	35.4	38.7	3.3	0.18601
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	70	12.48	0.91	10.5	14.8	12.5	12	13.1	1.1	62	12.18	0.95	10.2	13.9	12.4	11.4	13	1.6	0.15453
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	70	29.39	2.43	19.7	34.1	29.55	28.4	30.7	2.3	62	28.12	3.60	18.7	33.3	29.05	27	30.5	3.5	0.0182
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	70	32.59	1.67	28.3	35.7	32.85	31.9	33.5	1.6	62	32.10	2.10	27.3	35.9	32.3	30.8	33.8	3	0.25418
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	70	90.38	8.27	60.3	108	90.65	85.9	95.5	9.6	62	87.49	11.17	59.5	110.2	86.5	82.6	94.6	12	0.06479
Week11_PLT_1	PLT_1 (K/μl)	70	249.17	58.83	134	396	246	197	293	96	62	247.87	67.72	143	491	237	202	291	89	0.68823
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	70	4.27	0.39	3.42	5.34	4.295	3.98	4.46	0.48	62	4.34	0.47	3.4	5.92	4.25	4.06	4.61	0.55	0.74094
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	70	14.09	1.74	11.3	19.8	13.85	12.9	15	2.1	62	14.44	2.02	11.6	21.6	13.9	13.1	15.3	2.2	0.37258
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	70	8.63	2.08	4.5	14.45	8.33	7.23	10.05	2.82	62	8.58	2.46	4.04	15.3	8.63	6.6	10	3.4	0.8517
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	59	266.68	101.55	1.06	515.8	248.9	192	335.9	143.9	45	279.25	80.04	105.1	438.3	285.2	242.5	321.6	79.1	0.25226
Week22_Ferritin_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	70	28.89	15.95	6	101.9	27.45	17.9	37.3	19.4	62	26.68	20.38	5.2	107.9	20.2	13.1	33.9	20.8	0.08942
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	70	35.10	2.90	28.7	42.5	34.7	33	36.5	3.5	62	33.66	2.63	27.3	39.6	33.7	31.7	35.8	4.1	0.00946
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	70	11.66	0.93	9.2	14.1	11.6	11.1	12.1	1	62	11.17	0.89	9	12.8	11.25	10.6	11.9	1.3	0.00857
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	70	33.13	24.11	20.7	230.9	30.6	29.2	31.8	2.6	62	28.42	3.51	19	33.4	29.8	27.3	30.8	3.5	0.00046
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	70	33.39	1.71	29.4	39	33.15	32.4	34.6	2.2	62	33.07	1.65	27.7	35.5	33.25	32.3	34.4	2.1	0.57633
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	70	90.80	7.70	65.9	105	91.75	86.1	96.1	10	62	85.73	9.11	64.1	104	87.9	82.3	90.9	8.6	0.00057
Week22_PLT_2	PLT_2 (K/μl)	70	236.59	58.09	125	373	228	190	287	97	62	240.40	57.40	118	382	236	202	278	76	0.68487
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	70	3.85	0.35	2.78	5.02	3.845	3.64	4.05	0.41	62	10.55	52.08	3.08	414	3.91	3.66	4.24	0.58	0.38005
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	70	13.67	1.46	10.1	17.7	13.5	12.8	14.2	1.4	62	14.26	1.84	11.7	20.7	13.8	13.2	14.8	1.6	0.0422
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	70	10.11	2.43	6	17.18	9.695	8.3	11.63	3.33	62	10.18	2.41	4.75	18.48	9.82	8.85	11.28	2.43	0.68656
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	69	232.98	91.50	95	470	209.6	169.2	271.9	102.7	58	231.24	80.51	86.8	434.2	226	158.7	282.1	123.4	0.87692
Week33_Ferritin_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	70	22.20	11.59	6.6	75.7	20.7	13.7	27.3	13.6	62	17.17	12.77	4.3	61.3	13.65	8.8	22	13.2	0.00044
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	70	34.88	2.82	28	43.4	35.05	32.8	36.6	3.8	62	33.22	2.69	28	41.9	33.25	31.7	34.6	2.9	0.00031
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	70	11.76	0.94	9.3	15.3	11.8	11.2	12.2	1	62	11.09	1.08	8.9	14.2	11.1	10.3	11.8	1.5	0.00014
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	70	30.28	2.43	20.7	34.4	30.7	29.2	31.7	2.5	62	28.42	3.82	19.4	34.2	29.85	25.9	31.3	5.4	0.00789
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	70	33.51	3.95	3	37.3	34.1	32.9	34.8	1.9	62	33.43	1.88	29.9	39.1	33.3	32.2	34.6	2.4	0.0647
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	70	89.00	7.07	65.3	104	89	85.9	92.1	6.2	62	84.68	8.93	61	101	86.85	78.5	90.6	12.1	0.01807
Week33_PLT_3	PLT_3 (K/μl)	70	226.61	57.16	119	353	228.5	178	266	88	62	233.68	54.15	144	369	231.5	192	263	71	0.51289
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	70	3.88	0.35	3.23	4.87	3.86	3.67	4.1	0.43	62	3.92	0.45	3.06	5.46	3.86	3.6	4.11	0.51	0.83563
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	70	13.78	1.48	10.9	18.5	13.4	12.7	14.2	1.5	62	14.56	4.25	8.1	44.2	13.65	13.1	14.9	1.8	0.12249
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	70	10.14	2.57	5	18.3	9.535	8.36	11.64	3.28	62	10.54	2.89	1.8	18.48	10.26	8.77	12.3	3.53	0.28599

Πίνακας 12: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τη λήψη δισθενούς ή τρισθενούς σιδήρου την 33^η εβδομάδα

Variable	Label	B12 (Normal) N=79									B12 (Low) N=58									p	
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	p25	p75	IQR		
Age	Ηλικία (έτη)	79	32.48	5.67	15	46	33	29	36	7	58	31.12	5.10	18	38	32	28	35	7	0.1829	
NumberOfAbortions	Αριθμός Αποβολών	79	0.16	0.44	0	2	0	0	0	0	58	0.12	0.46	0	2	0	0	0	0	0	0.23235
NumberOfParities	Αριθμός Κυήσεων	79	1.80	0.88	0	5	2	1	2	1	58	2.12	1.38	1	9	2	1	3	2	0.2618	
Week11_B12_1	B12_1 (pg/mL)	42	367.46	142.29	179.2	950.1	356.65	276.2	427.3	151.1	28	240.60	79.36	111	439	226.95	185	259.2	74.2	<0.00001	
Week11_Ferritine_1	Φερριτίνη_1 (ng/mL)	79	50.70	37.02	5	208.6	44.3	23.5	65.3	41.8	58	52.82	38.27	7	216.9	44.5	23.5	65.8	42.3	0.75709	
Week11_HCT_1	HCT_1 (%)	79	37.36	2.89	30.8	44.2	37.1	35.4	39	3.6	58	37.77	2.97	31.2	44.3	37.2	36	40	4	0.40775	
Week11_HGB_1	HGB_1 (g/dL)	79	12.42	0.93	10.2	14.8	12.5	11.9	13	1.1	58	12.28	0.90	10.2	13.9	12.4	11.6	13	1.4	0.46523	
Week11_MCHC_1	MCHC_1 (g/dL)	79	32.73	1.89	27.9	35.9	33	31.9	34.1	2.2	58	32.06	1.86	27.3	35	32.55	30.8	33.4	2.6	0.03725	
Week11_MCH_1	MCH_1 (pg)	79	29.11	2.83	19.1	34.1	29.4	28.4	30.6	2.2	58	28.46	3.36	18.7	33.6	28.95	27.5	30.7	3.2	0.37521	
Week11_MCV_1	MCV_1 (fL)	79	88.86	8.23	59.5	108	89.3	85	94.1	9.1	58	89.00	11.36	60.3	110.2	89.3	84.4	96.3	11.9	0.67419	
Week11_PLT_1	PLT_1 (Κ/μl)	79	242.10	54.71	150	371	235	197	288	91	58	259.26	70.89	134	491	246.5	206	294	88	0.21679	
Week11_RBC	RBC_1 (10/L)	79	4.29	0.42	3.42	5.92	4.28	4.01	4.47	0.46	58	4.33	0.42	3.57	5.87	4.3	4.03	4.53	0.5	0.51623	
Week11_RDW_1	RDW_1 (%)	79	14.09	1.95	11.3	21.6	13.6	13	14.9	1.9	58	14.39	1.70	11.7	18.6	14.05	13	15.3	2.3	0.17602	
Week11_WBC	WBC_1 (κ./μL)	79	8.59	2.07	4.17	15.3	8.35	7.2	10.08	2.88	58	8.55	2.43	4.04	14.48	8.54	6.76	10	3.24	0.79884	
Week22_B12_2	B12_2 (pg/mL)	64	316.12	84.67	1.06	515.8	299.75	263.9	370.05	106.15	46	199.81	55.83	75.9	367.4	189.25	167	238	71	7.1E-13	
Week22_Ferritine_2	Φερριτίνη_2 (ng/mL)	79	27.96	18.52	5.2	107.9	23.9	14.2	35.4	21.2	58	26.83	17.41	8.3	101.9	22.2	15.3	33.7	18.4	0.74387	
Week22_HCT_2	HCT_2 (%)	79	34.55	2.98	27.3	42.5	34.3	32.5	36.3	3.8	58	34.29	2.68	28.7	40.9	33.8	32.7	36.3	3.6	0.69657	
Week22_HGB_2	HGB_2 (g/dL)	79	11.48	0.92	9	14.1	11.4	10.9	12.1	1.2	58	11.39	0.96	9.2	13.4	11.45	10.7	12.1	1.4	0.72882	
Week22_MCHC_2	MCHC_2 (g/dL)	79	35.48	19.83	27.7	209	33.3	32.4	34.5	2.1	58	33.18	1.85	28	39	33	32.2	34.6	2.4	0.47749	
Week22_MCH_2	MCH_2 (pg)	79	32.33	22.80	19	230.9	30.4	28.7	31.4	2.7	58	29.00	3.48	19.2	34.2	30	27.9	31.4	3.5	0.31101	
Week22_MCV_2	MCV_2 (fL)	79	89.62	8.33	64.1	105	90.1	85.9	94.9	9	58	87.30	9.17	65.7	104	88.35	83.2	93.3	10.1	0.1403	
Week22_PLT_2	PLT_2 (Κ/μl)	79	231.62	56.29	31.3	360	226	191	279	88	58	247.95	62.36	125	382	237.5	212	294	82	0.15937	
Week22_RBC	RBC_2 (10/L)	79	3.83	0.36	2.78	5.02	3.84	3.6	4.01	0.41	58	11.03	53.84	3.13	414	3.895	3.65	4.18	0.53	0.12089	
Week22_RDW_2	RDW_2 (%)	79	14.02	1.66	11.27	20.7	13.6	13.1	14.5	1.4	58	13.81	1.65	10.1	18.8	13.55	12.8	14.4	1.6	0.42381	
Week22_WBC_2	WBC_2 (κ./μL)	79	10.03	2.30	4.75	15	9.8	8.3	11.63	3.33	58	10.32	2.55	6.15	18.48	9.775	8.54	11.17	2.63	0.79379	
Week33_B12_3	B12_3 (pg/mL)	79	285.42	71.82	197.5	470	265.1	224.5	321.2	96.7	58	156.08	29.69	49.5	196.7	161.1	145	174.8	29.8	1.9E-23	
Week33_Ferritine_3	Φερριτίνη_3 (ng/mL)	79	20.15	11.42	4.3	60.5	18	11	26.2	15.2	58	19.54	13.77	5.3	75.7	15	11.1	24.5	13.4	0.38003	
Week33_HCT_3	HCT_3 (%)	79	34.29	3.24	21.5	43.4	34.4	32.7	36	3.3	58	33.52	2.68	28	41.2	33.6	31.8	35.3	3.5	0.05606	
Week33_HGB_3	HGB_3 (g/dL)	79	11.59	1.05	8.9	15.3	11.7	11	12.1	1.1	58	11.24	0.99	9.3	13.5	11.15	10.5	11.9	1.4	0.0296	
Week33_MCHC_3	MCHC_3 (g/dL)	79	33.43	3.80	3	39.1	33.9	32.7	34.8	2.1	58	33.58	1.76	29.9	37.3	33.65	32.4	34.6	2.2	0.47478	
Week33_MCH_3	MCH_3 (pg)	79	29.99	2.77	19.4	35.1	30.5	29.1	31.5	2.4	58	28.74	3.73	20.3	34.4	29.8	26.9	31.3	4.4	0.0251	
Week33_MCV_3	MCV_3 (fL)	79	88.33	7.60	61	104	89.1	84.8	92.7	7.9	58	85.57	8.53	65.3	101	86.85	82.2	90.3	8.1	0.04038	
Week33_PLT_3	PLT_3 (Κ/μl)	79	225.33	53.69	136	347	224	177	266	89	58	238.41	60.53	119	369	234.5	196	272	76	0.22169	
Week33_RBC_3	RBC_3 (10/L)	79	3.86	0.33	3.06	4.85	3.84	3.7	4	0.3	58	3.92	0.50	3.12	5.46	3.865	3.57	4.34	0.77	0.85652	
Week33_RDW_3	RDW_3 (%)	79	14.25	3.73	10.3	44.2	13.6	13	14.3	1.3	58	14.06	1.80	8.1	19	13.6	12.9	15.1	2.2	0.67401	
Week33_WBC_3	WBC_3 (κ./μL)	79	10.44	2.51	6.44	18.3	10.1	8.39	12.1	3.71	58	10.09	2.85	1.8	18.48	9.565	8.69	11.38	2.69	0.5333	

Πίνακας 13: Περιγραφικά στατιστικά και σύγκριση των επιπέδων στις εργαστηριακές μετρήσεις και στις τρεις περιόδους ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ την 33^η εβδομάδα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

The Critical Role of the Early Evaluation of Iron and Vitamin B12 Deficiency in Pregnancy

Vasiliki Gougoutsi¹, Abraham Pouliakis², Tsantes Argyrios¹, Maria Tolia³, Nickolaos-Anargyros Nazos⁴, Periklis Panagopoulos⁵, Styliani Kokoris¹

Review began 08/10/2024

Review ended 08/17/2024

Published 08/23/2024

©Copyright 2024

Gougoutsi et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.7759/cureus.67592

1. Department of Hematology, University General Hospital "Attikon" School of Medicine/National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRC **2.** Second Department of Pathology, University General Hospital "Attikon" School of Medicine/National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRC **3.** Department of Radiotherapy, University Hospital of Herakleion/University of Crete, School of Medicine, Herakleion/Crete, GRC **4.** School of Nursing, University of Thrace, Alexandroupolis, GRC **5.** Third Department of Obstetrics and Gynecology, University General Hospital "Attikon" School of Medicine/National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRC

Corresponding author: Abraham Pouliakis, apou1967@gmail.com

Abstract

Background and objective

Anemia is a common hematological disorder during pregnancy, with iron deficiency (ID) being the most prevalent cause globally. It severely affects maternal and fetal health. This study aimed to investigate the prevalence of anemia and its association with iron and vitamin B12 deficiency during pregnancy.

Materials and methods

The study sample consisted of pregnant women attending the 3rd Clinic of Obstetrics and Gynecology, University General Hospital "Attikon", Athens, Greece, with a total of 145 women eventually analyzed. Blood samples were collected from pregnant women during the first, second, and third trimesters; hematological indices, including hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red blood cell distribution width (RDW), ferritin, and vitamin B12, were recorded. Iron deficiency anemia was defined as HGB <11.0 g/dl in the first trimester and <10.5 g/dl in the second and third trimesters.

Results

Iron deficiency anemia is elevated in the course of pregnancy. A significant proportion of pregnant women had vitamin B12 deficiency during pregnancy, with the prevalence increasing from the first to the third trimester. The study also found that iron supplementation improved hematological indices; especially, pregnant women receiving divalent iron had significantly higher levels of HCT, HGB, and ferritin compared to those receiving trivalent iron.

Conclusions

Screening for iron deficiency anemia should be performed in all pregnant women, and appropriate oral iron therapy should be given as first-line treatment. Early recognition and management of low maternal iron levels are crucial and lead to improved maternal, fetal, and neonatal outcomes. Furthermore, unified international thresholds for ID are required for accurate assessments and appropriate iron supplementing. This study also recommends the screening of vitamin B12 levels as part of the systematic follow-up of pregnant women to identify potential deficiencies and provide appropriate supplementation. Further in-depth studies, particularly related to vitamin B12, are required to provide definitive conclusions and guidance.

Categories: Preventive Medicine, Obstetrics/Gynecology, Hematology

Keywords: preventive medicine, pregnancy outcomes, vitamin b12 deficiency, iron deficiency, anemia

Introduction

Anemia is the most common hematological disorder during pregnancy. The primary causes of anemia are iron deficiency (ID) and vitamin B12 deficiency, particularly in the least developed and developing countries. Globally, over 40% of pregnant women suffer from anemia due to various causes [1]. Generally, the prevalence of anemia during pregnancy has been reported to be highly variable, ranging from 17% to 31% in Europe and North America, 44-53% in Southeast Asia, and 53-61% in Africa [2,3]. The major cause of anemia during pregnancy is ID. Of note, 20% of women worldwide experience ID during their reproductive years [4]. An extensive literature review highlights that ID is a widespread nutritional issue, affecting up to 52% of pregnant women globally [5]. In Europe, iron deficiency anemia affects over 20% of all pregnancies [6]. In Australia, nearly 20% of women begin pregnancy with ID [7]. In the United States, the prevalence of

How to cite this article

Gougoutsi V, Pouliakis A, Argyrios T, et al. (August 23, 2024) The Critical Role of the Early Evaluation of Iron and Vitamin B12 Deficiency in Pregnancy. *Cureus* 16(8): e67592. DOI 10.7759/cureus.67592

ID among women of childbearing age is reported to be 12%, with higher rates observed in Black and Hispanic women (19% and 22%, respectively).

Iron plays a crucial role during pregnancy and infancy, contributing significantly to hematopoiesis, oxygen transport by red blood cells (RBCs), and overall growth and development. Proper regulation of iron homeostasis is vital for both the mother and the developing fetus, as both the deficiency and excess of iron can disrupt cellular functions [8]. Depending on the severity and duration of anemia and the stage of gestation, there could be different adverse events. The functional consequences of iron deficiency anemia are serious and substantial, leading to poor pregnancy outcomes such as low birth weight, preterm birth, and neurodevelopmental impairment in infants [9]. To meet the accelerating physiologic iron requirements in pregnancy, both dietary iron absorption and the mobilization of iron from stores, the circulating iron should be increased.

Iron supplementation has been recommended during pregnancy to replete its levels and decrease potential risks of ID. Oral iron is usually recommended as first-line therapy, although the most recent intravenous iron interventions seem to replenish iron stores safely and effectively [10]. The current strategy to identify iron deficiency anemia involves assessing various hematological markers, including hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume (MCV), red blood cell distribution width (RDW), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and ferritin levels. In many developed countries, it is routine practice to advise all pregnant women to take iron supplements during pregnancy. This approach could be considered effective as it significantly reduces the incidence of anemia, and, by ensuring adequate iron levels, it promotes positive pregnancy outcomes and plays a crucial role in reducing maternal morbidity and mortality [2,11].

Vitamin B12 deficiency during pregnancy is much less common than folate deficiency. However, factors such as a deficient diet (e.g., vegetarian nutrition), individual genetic variations, certain medical conditions, and malnutrition in developing countries make it a significant issue, even though a large amount of cobalamin is stored in the liver [12,13]. Vitamin B12 deficiency (<148 pmol/L) is associated with adverse maternal and neonatal outcomes, including developmental anomalies, spontaneous abortions, preeclampsia, and low birth weight (<2500 g) [2,4]. In addition, vitamin B12 insufficiency (<200 pmol/L) can impair infant growth, psychomotor function, and brain development. Furthermore, B12 gradual depletion is associated with a significant risk of marginal deficiency.

Notably, approximately 20% of pregnant women with lower B12 concentrations have neither metabolic nor clinical signs of B12 deficiency. The primary concern in pregnancy is both maternal and perinatal morbidity and mortality and they remain major challenges in the delivery of safe maternity care worldwide [14]. Our objective in this study was to analyze the prevalence of anemia and its association with iron and vitamin B12 deficiency during pregnancy.

Materials And Methods

Samples

The blood samples to be analyzed were monitored by the 3rd Clinic of Obstetrics and Gynecology of the University General Hospital «Attikon». The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the National Kapodistrian University of Athens (12/10/2016). In addition, the study is conformant to the provisions of the World Medical Organization (52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000). Participants' details are considered strictly confidential. The participants were informed about the purposes of this study and the confidentiality of their information, and they agreed to take part voluntarily in this study and signed an informed consent form. The results of red cell indices (HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, ferritin, and, where necessary, vitamin B12) were recorded. Measurements were performed during the first trimester (12th week), the second (22nd-23rd week), and the third trimester (32nd-33rd week) of pregnancy. The same patients underwent these investigations in all three trimesters.

The blood samples for red cell indices were collected and processed by the routine procedures in the laboratory, using, approximately 3 ml of a venous blood sample, which was collected by a trace element-free syringe and immediately transferred into EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) element-free heparin vials. The EDTA blood was analyzed on the same day using the Counter Sysmex XE-2100 (ROCHE, Basel, Switzerland) system. Furthermore, a venous blood specimen of 5 ml was collected for serum ferritin and vitamin B12 into a vacuum tube: WEGO 5 ml (WEGO, Weihai, China). These samples were analyzed using an automated Roche Modular E170 Analyzer.

Standard operating procedures were strictly followed, to maintain the quality of the laboratory results. The results of hematological indices were recorded in Excel spreadsheets where data such as age, number of pregnancies, abortions, last menstrual period, chronic diseases (e.g., malabsorption syndrome that affects the absorption of iron), and the values of the hematological biomarkers found, were recorded. Before the first blood sampling during the initial visit, we collected information to evaluate and identify the physical profile of pregnant women. Demographic information was gathered for ethnicity, age, menstrual, obstetric, and medical history (especially hemoglobinopathies); the primary measured outcome was the iron levels of

women and the secondary outcome was the vitamin B12 levels.

According to UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy, anemia was defined in our study as HGB level <11.0 g/dl in the first trimester and <10.5 g/dl in the second and third trimesters.

Statistical analysis

The chi-square test was employed for categorical variables and the Mann-Whitney U test or the Students t-test were used to compare continuous variables, depending on normality conditions. Furthermore, we applied general linear models to assess the association between iron supplements and B12 deficiency. We examined the interaction between iron supplements and maternal HGB concentration by adding a product term to the regression model. Pearson’s correlation analysis between birth weight and HGB concentration was carried out among women with high and very high baseline HGB concentrations in each study group. P-values were compared with a significance level of $\alpha=0.05$. Statistical analyses were performed by using SPSS Statistics v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and within the environment of SAS for Windows (version 9.4). All tests were two-sided.

Results

A total of 145 pregnant women (mean age: 31.9 \pm 5.5 years; range: 15-46 years) were enrolled in the study. Participants had a mean of 1.9 \pm 1.1 pregnancies (range: 0-9) and 0.14 \pm 0.43 miscarriages (range: 0-2). Figure 1 illustrates the proportion of participants who received iron supplements per trimester.

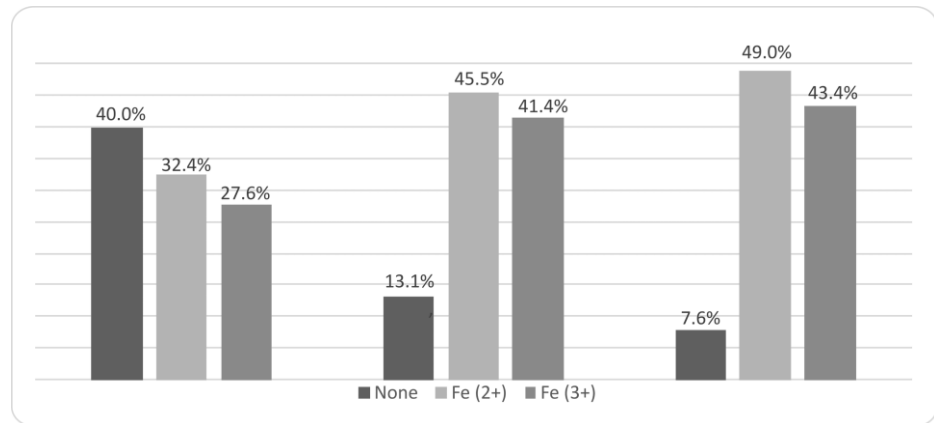


FIGURE 1: Proportion of participants who received iron supplements per trimester

The hematological variables in the cohort are shown in Table 1. As the gestation period progressed, the number of women with normal (or even above normal) levels of ferritin decreased, until the third trimester, when 84% (N=122) of women had ferritin <30 ng/mL (Figure 2).

Variables	First trimester	Second trimester	Third trimester
RBC (cells x 10 ⁶) (mean ±SD)	4.30 ±0.43	6.72 ±34.06	3.89 ±0.40
WBC (κ/μl) (mean ±SD)	8.59 ±2.21	10.08 ±2.41	10.26 ±2.72
HCT (%), normal levels (%) (mean ±SD, % of normal)	37.47 ±2.94, 93.8%	34.41 ±2.82, 69.7%	33.94 ±3, 61.4%
HGB (g/dl), normal levels (%) (mean ±SD, % of normal)	12.35 ±0.93, 90.3%	11.44 ±0.94, 67.6%	11.43 ±1.04, 67.6%
RDW (%) (mean ±SD)	14.18 ±1.83	13.90 ±1.62	14.12 ±2.99
MCV (fl), normal levels (%) (mean ±SD, % of normal)	88.83 ±9.66, 89%	88.47 ±8.67, 87.6%	86.90 ±8.16, 86.2%
MCH (pg) (mean ±SD)	28.83 ±3.07	30.80 ±17.02	29.40 ±3.26
MCHC (g/dl) (mean ±SD)	32.47 ±1.89	34.46 ±14.69	33.48 ±3.02
PLT (K/μl) (mean ±SD)	247.38 ±62.09	235.86 ±59.40	228.39 ±56.60
Ferritin (μg/ml) (mean ±SD)	52.52 ±37.58	27.64 ±17.79	20.08 ±12.35
B12 (pg/ml) (mean ±SD)	319.56 ±135.07	268.47 ±94.12	231.99 ±85.16
Iron deficiency anemia (%)	4.1	11.7	24.1
Iron deficiency (%) (none, mild, moderate)	68.2, 22.1, 9.7	35.2, 40.0, 24.8	16.6, 40.0, 43.4

TABLE 1: Hematological variables in the study groups at enrollment (first trimester) and second and third trimesters of pregnancy

HCT: hematocrit; HGB: hemoglobin; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV: mean corpuscular volume; PLT: platelets; RBC: red blood cells; RDW: red cell distribution width; SD: standard deviation; WBC: white blood cells

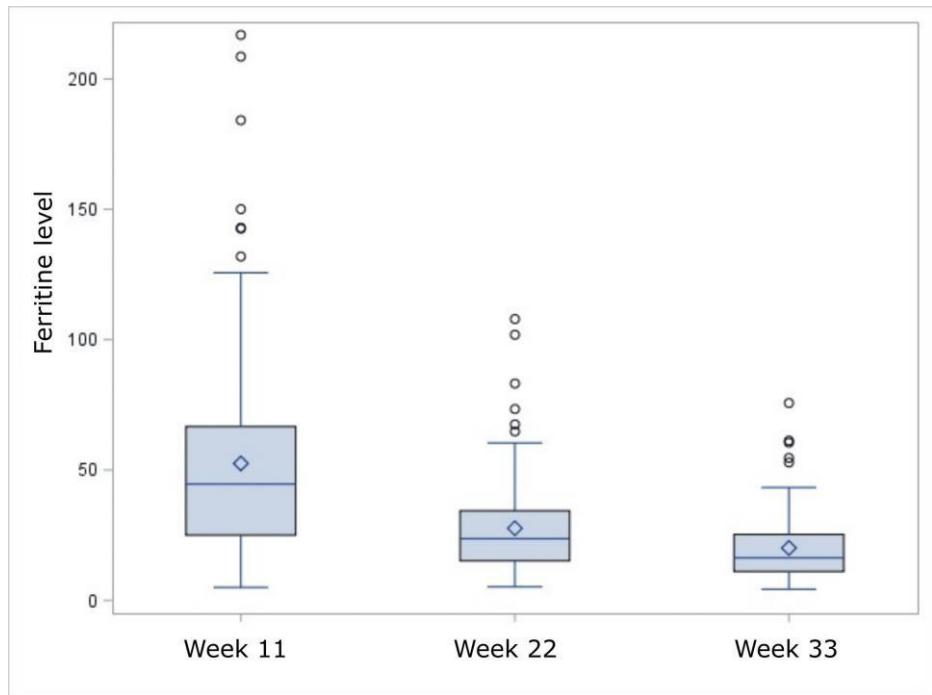


FIGURE 2: Decrease in ferritin levels during three trimesters of pregnancy ($p < 0.001$)

In each diagram, the box limits indicate the lower (first) and higher (third) quartiles; horizontal lines within the boxes indicate the median value, while the limits of the whiskers indicate minimum and maximum values after excluding outliers. Mean values are presented as diamond symbols and circles outside the whisker areas indicate outliers. P-value < 0.05 is considered significant

Women who received iron supplements in the first trimester had statistically significantly higher ferritin levels in the second trimester compared to those who did not receive iron in the first trimester (31.11 ± 17.78 vs. 22.45 ± 16.63 ng/ml, $p = 0.0037$). Women who received iron in the second trimester had significantly lower MCHC levels in the second trimester than those who did not receive iron in the second trimester (33.19 ± 1.67 vs. 42.86 ± 40.27 g/dl, $p = 0.007$). Pregnant women who received iron in the third trimester had significantly elevated HCT levels in the third trimester compared to those who did not receive it (34.10 ± 2.87 vs. 32.31 ± 3.89 , $p = 0.007$), indicating that iron supplementation fulfills the increasingly higher needs of the woman's body as pregnancy proceeds.

Type of iron (divalent vs. trivalent)

Women who received divalent iron supplements from the first trimester of pregnancy had significantly higher levels of HCT and HGB in the second trimester and ferritin, HCT, and HGB in the third trimester than those who received trivalent iron supplements (Table 2).

Variables	Divalent iron - first trimester (n=47), mean \pm SD	Trivalent iron - first trimester (n=40), mean \pm SD	P-value
MCH (pg) first trimester	29.54 \pm 2.19	28.34 \pm 3.29	0.045 [†]
MCHC (g/dL) first trimester	32.71 \pm 1.45	31.77 \pm 2.06	0.014 [†]
	Divalent iron - second trimester (n=66), mean \pm SD	Trivalent iron - second trimester (n=60), mean \pm SD	P-value
MCH (pg) first trimester	29.31 \pm 2.48	28.13 \pm 3.65	0.034 [†]
HCT (%) second trimester	34.98 \pm 2.73	33.74 \pm 2.81	0.013 [†]
HGB (g/dL) second trimester	11.59 \pm 0.87	11.19 \pm 0.93	0.014 [*]
MCV (fL) second trimester	90.68 \pm 7.79	85.95 \pm 9.48	0.003 [†]
	Divalent iron - third trimester (n=70), mean \pm SD	Trivalent iron - third trimester (n=62), mean \pm SD	P-value
MCH (pg) first trimester	29.39 \pm 2.43	28.12 \pm 3.60	0.017 [†]
HCT (%) second trimester	35.10 \pm 2.90	33.66 \pm 2.63	0.003 [†]
HGB (g/dL) second trimester	11.66 \pm 0.93	11.17 \pm 0.89	0.003 [*]
MCV (fL) second trimester	90.80 \pm 7.70	85.73 \pm 9.11	0.001 [†]
RDW (%) second trimester	13.67 \pm 1.46	14.26 \pm 1.84	0.042 [†]
Ferritin (ng/mL) third trimester	22.20 \pm 11.59	17.17 \pm 12.77	0.019 [†]
HCT (%) third trimester	34.88 \pm 2.82	33.22 \pm 2.69	0.001 [*]
HGB (g/dL) third trimester	11.76 \pm 0.94	11.09 \pm 1.08	0.001 [*]
MCH (pg) third trimester	30.28 \pm 2.43	28.42 \pm 3.82	0.001 [†]
MCV (fL) third trimester	89.00 \pm 7.07	84.68 \pm 8.93	0.002 [†]

TABLE 2: Comparison between participants who received divalent iron vs. those who received trivalent iron per trimester

[†]Mann Whitney U test; ^{*}t-test

P-value <0.05 is considered significant

HCT: hematocrit; HGB: hemoglobin; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV: mean corpuscular volume; PLT: platelets; RBC: red blood cells; RDW: red cell distribution width; SD: standard deviation

Vitamin B12 (normal vs. low levels)

No statistically significant differences were found between participants who had normal levels of vitamin B12 compared to those with low levels. Participants who had normal vitamin B12 levels in the second trimester had significantly higher levels of vitamin B12, MCHC, and MCH, and lower levels of PLT, RBC, and RDW in the first trimester and significantly higher levels of MCH and MCV in the second trimester than participants with low levels of vitamin B12. Moreover, participants who had normal vitamin B12 levels in the third trimester had significantly higher levels of vitamin B12 and MCHC in the first trimester, vitamin B12 in the second trimester, and HGB, MCH, and MCV in the third trimester (Table 3).

Variables	Normal levels - second trimester (n=85), mean ±SD	Low levels - second trimester (n=16), mean ±SD	P-value
B12 (pg/mL) first trimester	355.50 ±127.09	212.79 ±70375	<0.001
MCHC (g/dL) first trimester	32.82 ±1.71	32.07 ±1.86	0.046
MCH (pg) first trimester	29.36 ±2.48	27.78 ±3.70	0.010
PLT (K/μl) first trimester	244.76 ±58.03	272.47 ±74.03	0.039
RBC (10/L) first trimester	4.25 ±0.37	4.45 ±0.47	0.023
RDW (%) first trimester	13.79 ±1.61	14.66 ±1.94	0.017
MCH (pg) second trimester	29.99 ±2.65	28.37 ±3.67	0.011
MCV (fL) second trimester	90.17 ±8.21	85.04 ±8.29	0.004
	Normal levels - third trimester (n=79), mean ±SD	Low levels - third trimester (n=58), mean ±SD	P-value
B12 (pg/mL) first trimester	367.46 ±142.29	240.60 ±79.36	<0.001
MCHC (g/dL) first trimester	32.73 ±1.89	32.06 ±1.86	0.043
B12 (pg/mL) second trimester	316.12 ±84.67	199.81 ±55.83	<0.001
HGB (g/dL) 3 rd trimester	11.59 ±1.05	11.24 ±0.99	0.049
MCH (pg) 3 rd trimester	29.99 ±2.77	28.74 ±3.73	0.025
MCV (fL) 3 rd trimester	88.33 ±7.60	85.57 ±8.53	0.049

TABLE 3: Comparison between participants with normal vs. low levels of vitamin B12 in the second and third trimesters of pregnancy

All statistics performed with the Mann-Whitney U test. P-value <0.05 is considered significant

Iron doses in all three trimesters were correlated with ferritin. The tests were performed using Spearman's correlation coefficient. The results for each correlation are presented in Table 4. In many cases, a statistically significant correlation was found (p<0.05), but the degree of correlation was moderate to low.

	Iron dose - first trimester	Iron dose - second trimester	Iron dose - third trimester
Ferritin - first trimester	0.1654, p=0.0484	0.1227, p=0.1442	0.1397, p=0.0962
Ferritin - second trimester	0.3376, p<0.0001	0.2599, p=0.0017	0.2538, p=0.0022
Ferritin - third trimester	0.1698, p=0.0427	0.2020, p=0.0156	0.2224, p=0.0076

TABLE 4: Correlation of iron dose with ferritin levels per trimester of pregnancy

Spearman's correlation coefficient and the relevant p-value are presented in each cell. P-value <0.05 is considered significant

Table 5 presents the results of linear regression with the dependent variable iron deficiency anemia in the second and third trimesters of pregnancy. The analysis shows that iron deficiency anemia in the second trimester was predicted by ferritin levels in the first trimester (p<0.05), ferritin levels in the second trimester (p<0.05), iron deficiency anemia in the second trimester (p<0.05) and iron dose in the first trimester (p<0.05). Also, iron deficiency anemia in the third trimester was predicted by ferritin levels in the first trimester (p<0.05), ferritin levels in the second trimester (p<0.05), iron deficiency anemia in the second (p<0.05), iron deficiency anemia in the third trimester (p<0.05), and divalent iron in the third trimester (p<0.05).

Variables	β (95% CI)	P-value
Iron deficiency anemia - second trimester		
Ferritin (ng/mL) first trimester	1.5 (1.3-1.7)	0.001
Iron deficiency anemia second trimester	1.25 (0.14-1.59)	0.001
Ferritin (ng/mL) second trimester	29.4 (25.6-33.3)	0.001
Iron dose (mg) first trimester	250 (200-500)	0.001
Iron deficiency anemia - third trimester		
Ferritin (ng/mL) first trimester	125 (91-200)	0.001
Ferritin (ng/mL) second trimester	43.5 (34.5-55.6)	0.001
Iron deficiency anemia second trimester	1.4 (1.1-2.9)	0.001
Iron deficiency anemia third trimester	1.2 (1.1-1.6)	0.001
Iron type third trimester, divalent	-4.0 (2.0-125)	0.043

TABLE 5: Linear regression results with dependent variable iron deficiency in the second and third trimesters of pregnancy

P-value <0.05 is considered significant

CI: confidence interval

Discussion

In a cross-sectional study involving 253 anemic and 147 non-anemic pregnant women, hematological parameters such as ferritin, iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TfS), C-reactive protein (CRP) and bilirubin were measured. The results showed that anemic women had significantly lower levels of HGB, HCT, MCV, iron, ferritin, and transferrin saturation and higher levels of WBC, RDW, TIBC, and positivity of CRP compared to non-anemic pregnant women, suggesting that anemia in pregnancy is associated with a significant disorder in hematological and iron indices due to ID [16]. In another study of 231 healthy Japanese women without anemia who did not receive iron supplementation before the second-trimester blood test, the hematological parameters were assessed during the first, second, and third trimesters. This study showed that 20% of women developed anemia in the third trimester while the first-trimester RBC, HGB, HCT, and ferritin levels were significantly lower in women with anemia in the third trimester compared to those who did not have anemia. Also, first-trimester HGB levels were significantly better predictors of anemia during the third trimester than the indices of iron storage, including serum iron, ferritin, and TIBC levels [17].

Furthermore, in a study of 182 patients who entered prenatal care, a practice protocol was applied to correlate the serum ferritin levels with the proportion of women with anemia and ID. The results showed that ID was observed in 54% of patients with anemia (12 mg/dL ferritin was the cutoff for ID) suggesting that screening for anemia in pregnancy should be further evaluated [18]. Finally, in another study, HGB and ferritin concentrations were measured in 170 pregnant women at term to determine the prevalence of anemia. The results showed that the mean levels of HGB and ferritin were 10.9 ± 1.9 and 47.84 ± 98.39 $\mu\text{g/L}$ respectively, while anemia at term was observed in 46.4% of women who received 200 mg elemental iron in three divided doses and 5 mg folic acid daily beginning from the second trimester. The study revealed that 43.5% of the pregnant women at term were mild to moderately anemic, while 2.9% had severe anemia (HGB <7 g/dL) [19].

In the present study, prenatal supplementation of iron was associated with improved hematological indices. Of note, pregnant women who had iron deficiency anemia at week 33 had significantly lower ferritin levels ($p < 0.05$) in all three measurement periods. They also had significantly lower levels of HCT ($p < 0.05$), HGB ($p < 0.05$), and MCV ($p < 0.05$) at week 33 of gestation. Our results align with the study by Noshiro et al. [17] who reported that women with anemia in the third trimester had significantly lower levels of RBC, HGB, HCT, and ferritin in the first trimester compared to those without anemia. Also, we noticed that the iron supplements taken by pregnant women greatly influenced the outcome of anemia and the improvement of hematological indices. Interestingly, in the study by Adediran et al. [20], anemia at term was seen only in 46.4% of women who received elemental iron and folic acid at the beginning of the second trimester.

The number of women receiving iron supplementation increased gradually. In the first trimester, 40% (n=58) were not receiving any treatment; in the second trimester, the rate was 13.1% (n=19), while only 7.7% (n=11) received no iron treatment in the third trimester. Given that a significant number of women did not receive iron treatment only in the first trimester of pregnancy (40%), it is easier to identify statistically significant differences for this trimester compared to the other two, where the use of iron supplements gradually increases, resulting in a much smaller sample size for these groups.

Pregnant women who received divalent iron from the first trimester had significantly higher levels of HCT and HGB in the second trimester and Ferritin, HCT, and HGB in the third trimester than those who received trivalent iron. Similarly, the study by Berber et al. [21] showed that in women with iron deficiency anemia treated with oral ferrous glycine sulfate tablets, the increase of the mean HGB and HCT was significantly higher compared to those who treated with oral ferric protein succinylate tablets. In addition, the mean serum vitamin B12 levels at the end of the third trimester of pregnancy (231.0 ±1.04 pg/mL) were statistically significantly less than the mean serum vitamin B12 levels (268.5 ±94.1 pg / mL) in the second trimester. Our results align with the study by Behere et al. [22], which confirmed the high prevalence (50-70%) of B12 deficiency in Western and Southern parts of India while noticing that vitamin B12 measurements were lower in the third trimester of pregnancy as compared to early pregnancy.

Based on World Health Organization recommendations, vitamin B12 deficiency has been defined as a serum vitamin B12 concentration of less <200 pg/mL. As per this limit, 15.1% (n=22) of pregnant women experienced vitamin B12 deficiency at the end of the first trimester (12th week). A significantly higher rate of 26.2% (n=38) of pregnant women experienced vitamin B12 deficiency at the end of the second trimester (23rd-24th week). Subsequently, the percentage of pregnant women who had vitamin B12 deficiency in the 33rd week of gestation was almost 42.1% (n=61), almost close to half of the women in the study sample. To sum up, in our measurements, we noticed that vitamin B12 levels are significantly reduced at a remarkable rate in pregnant women, with the progress of pregnancy from the first to the third trimester. Other studies have also made such observations [22].

Screening for iron deficiency anemia is recommended for all pregnant women, and appropriate oral iron therapy should be initiated as first-line treatment [23]. Early recognition and management of low maternal iron status is crucial and associated with improved maternal, fetal, and neonatal outcomes. Nevertheless, existing international guidelines for the testing and management of maternal iron deficiency anemia are variable, and, as a consequence, some high-risk women are taking inadequate doses of iron to prevent anemia [24,25].

Our study has certain limitations, primarily its low sample size; of the 325 women initially enrolled in the study, only 145 were monitored for the complete study duration or had valid data (i.e., 44.6%). The second limitation is related to the study design, which was not especially equipped to monitor B12 but instead other iron-related markers. Thus, larger studies specifically designed for B12 monitoring (i.e., randomized controlled trials with two arms; one with B12 supplement and one without) could help us gain deeper insights into the role of B12 supplementation during pregnancy. A third limitation is related to factors that may contribute to anemia but were not recorded during this study, including the socioeconomic status of women and their families as well as their dietary habits (vegetarian or nonvegetarian).

Conclusions

This study found that ID progresses throughout the course of pregnancy. All RBC markers or biomarkers related to iron used in this survey were notably lower as pregnancy advanced from the first to the third trimester, with particularly high deficiency documented by the 33rd week. Measurement of red

cell indices aids and facilitates the diagnosis of ID, and hence we recommend screening for all pregnant women by obstetricians. Furthermore, ID can persist despite supplementation. The absence of established guidelines necessitates restructuring, and unified international thresholds for ID are needed to ensure accurate assessments and appropriate iron supplementation. It is also noteworthy that in a significant number of pregnant women, vitamin B12 levels gradually decrease. Our study indicates that B12 insufficiency during pregnancy is common and vitamin B12 concentrations decrease from the first to the third trimester. While folic acid supplementation during pregnancy is widely recommended, vitamin B12 supplementation has received less attention.

Overall, it is prudent and beneficial to consider additional blood indices, biomarkers, and measurements in pregnant women to accurately diagnose iron deficiency. We recommend including screening for vitamin B12 levels as part of systematic follow-up during pregnancy, which could prove valuable. Further comprehensive studies, particularly focusing on vitamin B12, are necessary to draw definitive conclusions, provide guidance, and establish the benefits of supplementation.

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: Abraham Pouliakis, Vasiliki Gougoutsi, Tsantes Argyrios, Styliani Kokoris, Maria Tolia, Periklis Panagopoulos

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Abraham Pouliakis, Vasiliki Gougoutsi, Nickolaos-Anargyros Nazos

Drafting of the manuscript: Abraham Pouliakis, Vasiliki Gougoutsi, Tsantes Argyrios, Styliani Kokoris, Maria Tolia

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Abraham Pouliakis, Vasiliki Gougoutsi, Tsantes Argyrios, Styliani Kokoris, Maria Tolia, Nickolaos-Anargyros Nazos, Periklis Panagopoulos

Supervision: Tsantes Argyrios, Styliani Kokoris, Maria Tolia, Periklis Panagopoulos

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. Bioethics Committee of University General Hospital «ATTIKON» issued approval 1700/15-07-2016. The study is conformant to the provisions of the World Medical Organization (52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000). The participants were informed about the purposes of this study and the confidentiality of their information and agreed to take part voluntarily in this study and signed an informed consent form. **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. (2024). Accessed: August 18, 2024: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/daily-iron-pregnancy>
2. Abu-Ouf NM, Jan MM: The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Med J. 2015, 36:146-9. [10.15537/smj.2015.2.10289](https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289)
3. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM: Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr. 2017, 106:1655S-62S. [10.3945/ajcn.117.156000](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156000)
4. Fisher AL, Nemeth E: Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2017, 106:1567S-74S. [10.3945/ajcn.117.155812](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812)
5. Percy L, Mansour D, Fraser I: Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017, 40:55-67. [10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007)

6. Daru J, Cooper NA, Khan KS: Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016, 95:270-9. [10.1111/aogs.12812](https://doi.org/10.1111/aogs.12812)
7. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, Nassar N: Iron deficiency in early pregnancy using serum ferritin and soluble transferrin receptor concentrations are associated with pregnancy and birth outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2016, 70:358-63. [10.1038/ejcn.2015.157](https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.157)
8. Di Renzo GC, Spano F, Giardina I, Brillo E, Clerici G, Roura LC: Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2015, 11:891-900. [10.2217/whe.15.35](https://doi.org/10.2217/whe.15.35)
9. Gebreweld A, Bekele D, Tsegaye A: Hematological profile of pregnant women at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol*. 2018, 18:15. [10.1186/s12878-018-0111-6](https://doi.org/10.1186/s12878-018-0111-6)
10. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L: Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016, 387:907-16. [10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
11. Friedrichs JR, Friedrichs BK: Prophylactic iron supplementation in pregnancy: a controversial issue. *Biochem Insights*. 2017, 10:1178626417737738. [10.1177/1178626417737738](https://doi.org/10.1177/1178626417737738)
12. Achebe MM, Gafter-Gvili A: How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017, 129:940-9. [10.1182/blood-2016-08-672246](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-672246)
13. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F: Vitamin B12 concentrations in pregnant Colombian women: analysis of nationwide data 2010. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016, 16:26. [10.1186/s12884-016-0820-4](https://doi.org/10.1186/s12884-016-0820-4)
14. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ: Vitamin B-12 and perinatal health. *Adv Nutr*. 2015, 6:552-63. [10.3945/an.115.008201](https://doi.org/10.3945/an.115.008201)
15. Esen UI: Iron deficiency anaemia in pregnancy: the role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol*. 2017, 37:15-8. [10.1080/01443615.2016.1180505](https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1180505)
16. Ahenkorah B, Nsiah K, Baffoe P, Anto EO: Biochemical and hematological changes among anemic and non-anemic pregnant women attending antenatal clinic at the Bolgatanga regional hospital, Ghana. *BMC Hematol*. 2018, 18:27. [10.1186/s12878-018-0121-4](https://doi.org/10.1186/s12878-018-0121-4)
17. Noshiro K, Umazume T, Hattori R, Kataoka S, Yamada T, Watari H: Hemoglobin concentration during early pregnancy as an accurate predictor of anemia during late pregnancy. *Nutrients*. 2022, 14:16-8. [10.3390/nu14040839](https://doi.org/10.3390/nu14040839)
18. Alper BS, Kimber R, Reddy AK: Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Fam Pract*. 2000, 49:829-32.
19. Adediran A, Gbadegesin A, Adeyemo TA, et al.: Haemoglobin and ferritin concentrations of pregnant women at term. *Obstet Med*. 2011, 4:152-5. [10.1258/om.2011.110033](https://doi.org/10.1258/om.2011.110033)
20. Berber I, Diri H, Erkurt MA, Aydogdu I, Kaya E, Kuku I: Evaluation of ferric and ferrous iron therapies in women with iron deficiency anaemia. *Adv Hematol*. 2014, 2014:297057. [10.1155/2014/297057](https://doi.org/10.1155/2014/297057)
21. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS: Maternal vitamin b12 status during pregnancy and its association with outcomes of pregnancy and health of the offspring: a systematic review and implications for policy in India. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021, 12:619176. [10.3389/fendo.2021.619176](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619176)
22. Chatterjee R, Shand A, Nassar N, Walls M, Khambalia AZ: Iron supplement use in pregnancy - are the right women taking the right amount?. *Clin Nutr*. 2016, 35:741-7. [10.1016/j.clnu.2015.05.014](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.014)
23. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E: Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014, 6:3062-83. [10.3390/nu6083062](https://doi.org/10.3390/nu6083062)
24. Breymann C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R: Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med*. 2011, 39:113-21. [10.1515/jpm.2010.132](https://doi.org/10.1515/jpm.2010.132)
25. Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS: Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfus Med*. 2017, 27:167-74. [10.1111/tme.12408](https://doi.org/10.1111/tme.12408)



Μελέτη των επιπέδων της βιταμίνης B12 στην εγκυμοσύνη

Βασιλική Γκουγκούτση¹, Τσαντές Αργύριος², Τόλια Μαρία³, Πουλιάκης Αβραάμ⁴, Ίντας Γεώργιος⁵, Ράπτη Ευδοξία⁶, Κοκόρη Στυλιανή⁷

1. Νοσηλεύτρια RN, MSc, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ", PhD © Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
2. Τακτικός Καθηγητής Βιοπαθολογίας-Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"
3. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
4. Senior Researcher 2nd Department of Pathology Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"
5. Τομεάρχης Νοσηλευτικής Υπηρεσίας Γ.Ν.Ν. "ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ"
6. Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"
7. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 εμφανίζεται συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κοινών επιπλοκών της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης αποβολής, του χαμηλού βάρους γέννησης κ.α.

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης B12 σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια και των τριών τριμήνων και η συσχέτιση τους με αιματολογικούς παράγοντες.

Υλικά και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 145 έγκυες γυναίκες ηλικίας 31,9±5,5 ετών. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από την Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν». Οι αναλύσεις των αιματολογικών παραγόντων πραγματοποιήθηκαν την ίδια ημέρα της συλλογής σε αναλυτή Counter System XE-2100 (ROCHE).

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 μειώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Το ποσοστό των εγκύων που εμφάνισαν ανεπάρκεια βιταμίνης B12 στο πέρας του τρίτου τριμήνου σχεδόν διπλασιάστηκε σε σχέση με το δεύτερο τρίμηνο και προσέγγισε το 47.2%, δηλαδή σχεδόν το ήμισυ των εγκύων του δείγματος μελέτης. Όσον αφορά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η συχνότητα εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης B12 δε εμφάνισε καμία στατιστικά σημαντική ή οριακή συσχέτιση με τις κλινικές αιματολογικές παραμέτρους, την παρουσία σιδηροπενικής αναιμίας και σιδηροπενίας, καθώς και με την ηλικία και το ιστορικό αποβολών των εγκύων γυναικών του δείγματος. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι και στα τρία τρίμηνα η βιταμίνη B12 δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα στη διαμόρφωση της Hgb.

Συμπεράσματα: Από την αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης B12 στο πλάσμα των εγκύων κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διαπιστώνεται ότι τα επίπεδα της B12 πέφτουν σε σημαντικό βαθμό σταδιακά κατά την πάροδο της κύησης. Επιπλέον, στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, οι χαμηλές τιμές της βιταμίνης B12 δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική ή οριακή συσχέτιση με τις αιματολογικές παραμέτρους. Συμπερασματικά, ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της κύησης ώστε να λαμβάνεται η κατάλληλη θεραπεία ειδικά στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

Λέξεις Κλειδιά: Ανεπάρκεια βιταμίνης B12, εγκυμοσύνη, αιματολογικοί παράγοντες.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γκουγκούτση Βασιλική, E-mail: vgougoutsi@gmail.com

Study of vitamin B12 levels in pregnancy

Gougoutsi Vasiliki¹, Tsantes Argyrios², Tolia Maria³, Pouliakis Abraham⁴, Indas Georgios⁵, Rapti Eudoxia⁶, Kokori Styliani⁷

1. RN, MSc, U.G.H. «ΑΤΤΙΚΟΝ», PhD © School of Medicine, University of Athens.
2. Full Professor of Biopathology-Transfusion Medicine, Ε.Κ.Π.Α., U.G.H. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
3. Associate Professor, School of Medicine, University of Crete.
4. Senior Researcher 2nd Department of Pathology Ε.Κ.Π.Α., U.G.H. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
5. Head of Nursing Service G.N.H «Αγιος Παντελεϊμων».
6. Technologist of Medical Laboratories U.G.H. «ΑΤΤΙΚΟΝ»



7. Associate Professor of Hematology ΕΚΠΑ, U.G.H. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ABSTRACT

Background: Vitamin B12 deficiency often occurs during pregnancy and has been associated with an increased risk of common pregnancy complications, including miscarriage, low birth weight, etc.

Aim: The aim of this study was to measure the levels of vitamin B12 in pregnant women during the three trimesters and their correlation with hematological factors.

Materials and Methods: The study involved 145 pregnant women aged 31.9 ± 5.5 years. Blood samples were collected from the C-Obstetrics and Gynecology Clinic of the General University Hospital «Attikon». Hematological factors analysis was performed on the same day of the collection on a Counter Sysmex XE-2100 (ROCHE) analyzer.

Results: Vitamin B12 levels decreased significantly during pregnancy. The percentage of pregnant women who developed vitamin B12 deficiency at the end of the third trimester almost doubled compared to the second trimester and approached 47.2%, i.e. almost half of the pregnant women in the study sample. Regarding the first and second trimesters of pregnancy, the incidence of vitamin B12 deficiency did not show any statistically significant or marginal correlation with clinical hematologic parameters, the presence of iron deficiency anemia and iron deficiency, the age, and the history of pregnant women. Finally, it was found that in all three trimesters vitamin B12 is not a statistically significant factor in the formation of Hgb.

Conclusions: The evaluation of the levels of vitamin B12 in the plasma of pregnant women during the third trimester of pregnancy showed that B12 levels decrease significantly during pregnancy. In addition, in the first and second trimesters of pregnancy, low levels of vitamin B12 did not show a statistically significant or marginal correlation with blood parameters. In conclusion, control of vitamin D levels should be performed at the beginning of pregnancy in order to receive appropriate treatment, especially in high-risk groups.

Key Words: Vitamin B12 deficiency, pregnancy, hematological factors.

Corresponding Author: Vasiliki Gougoutsi *E-mail:* vgougoutsi@gmail.com

INTRODUCTION

Vitamin B12 deficiency is a common problem in many low- and middle-income countries, particularly in South Asia [1]. This is due to the high cost of animal-based foods, which are the primary source of vitamin B12, and cultural and religious factors that limit their consumption. Several studies have found that vitamin B12 deficiency is prevalent in women and children in these countries [1].

Pregnancy is a time when vitamin B12 deficiency is particularly common [2]. Severe deficiency during pregnancy has been linked to harmful effects on the developing brain of the infant [3], and it has been associated with an increased risk of common pregnancy complications, such as spontaneous abortion, low birth weight, intrauterine growth

restriction, and neural tube defects [4]. Children born to women with vitamin B12 deficiency are also at an increased risk for adverse health outcomes, including developmental abnormalities and anemia [5]. On the other hand, infants born to mothers without vitamin B12 deficiency typically have sufficient vitamin B12 stores for the first few months of life, while deficiency mainly occurs after the first four months of the infant's life [6].

Vitamin B12 deficiency can cause anemia during pregnancy, with hemoglobin levels less than 11.0 g/dL in the last trimester [7]. Anemia specifically caused by vitamin B12 deficiency occurs in 10-28% of uncomplicated pregnancies. About 20% of women experience



a normal drop in vitamin B12 levels during pregnancy, with the lowest levels being reached in the third trimester [8].

Fortunately, vitamin B12 deficiency during pregnancy can be prevented through dietary interventions or supplementation. Clinical studies conducted in Bangalore, India, and Bangladesh found that daily vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum significantly improved maternal vitamin B12 levels and increased concentrations of vitamin B12 in both breast milk and infant plasma [9][10].

Vitamin B12 deficiency is a common problem in many low- and middle-income countries, particularly in pregnant women and children. Severe vitamin B12 deficiency during pregnancy can have harmful effects on the developing fetus and increase the risk of common pregnancy complications. Children born to mothers with vitamin B12 deficiency are also at an increased risk of adverse health outcomes. However, vitamin B12 deficiency can be prevented through dietary interventions or supplementation, particularly during pregnancy and postpartum.

Materials-Methods

145 pregnant women aged 31.9 ± 5.5 years (minimum age 15 years and maximum 46 years) participated in the study. Participants had 1.9 ± 1.1 pregnancies with a minimum of no pregnancy and a maximum of 9

pregnancies and 0.14 ± 0.43 miscarriages with a minimum of no pregnancy and a maximum of 2 miscarriages.

The blood samples were collected from the 3rd Obstetrics and Gynecology Clinic of the General University Hospital "Attikon" and were approved by the Bioethics Committee of the National Kapodistrian University of Athens. The present study is in accordance with the provisions of the World Medical Organization (52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000). All participant details are kept strictly confidential. The participants were informed about the purpose of this study and the confidentiality of their information and agreed to voluntarily take part in this study with their signed informed consent. Pregnant women were screened and results were recorded for the following hematological factors: hemoglobin (Hgb), hematocrit (HCT), mean erythrocyte volume (MCV), mean hemoglobin content (MCH), mean hemoglobin concentration (MCHC), erythrocyte size distribution red blood cells (RDW), ferritin and vitamin B12. Measurements were made during the first (11th-12th week), second (22nd-23rd week) and third trimester (32nd-33rd week) of pregnancy.

Blood samples for red blood cell markers (Hgb, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW) were collected and processed by standard laboratory procedures, using approximately 3

ml of venous blood sample, which was collected with a sterile syringe and immediately transferred to sterile vials of heparin with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Blood analyzes were performed on the same day in a Counter Sysmex XE-2100 analyzer (ROCHE). A 5 ml venous blood sample was also collected for measurement of serum ferritin and vitamin B12 in a 5 ml WEGO vial. Assays and results were analyzed with a Modular automated analyzer (ROCHE). Standard operating procedures were strictly followed in order to maintain the quality of the laboratory results. The results of hematological markers were recorded in an excel file along with other parameters such as age, number of pregnancies, abortions, last menstrual period, chronic conditions (eg malabsorption syndrome affecting iron absorption) and values of hematological biomarkers. Finally, a complete history was taken from the pregnant women, before the first blood draw..

Results

Plasma levels of vitamin B12 by trimester of pregnancy

The mean value of serum vitamin B12 levels of pregnant women at the end of the first trimester was 315 ± 138.1 pg/ml while at the end of the second trimester of pregnancy, a statistically significant decrease was observed compared to the first trimester in the mean value of the levels of of serum vitamin B12

which was 268.5 ± 94.1 pg/ml (Figure 1, $p < 0.0001$). Furthermore, at the end of the third trimester of pregnancy, a statistically significant decrease in the mean value of serum vitamin B12 levels (231.0 ± 1.04 pg/ml) was again observed in relation to both the first trimester (Figure 1, $p < 0.0001$) and in the second trimester (Figure 1, $p < 0.0001$). In summary, vitamin B12 levels drop significantly from the first to the second trimester, as well as from the second to the third trimester of pregnancy.

Incidence of vitamin B12 deficiency among the three trimesters of pregnancy

Based on the recommendations of the World Health Organization, vitamin B12 deficiency was defined as a serum vitamin B12 concentration of less than 200 pg/ml. Based on this suggested threshold, 9.1% of pregnant women developed vitamin B12 deficiency at the end of the first trimester (Figure 2). A significantly higher percentage of 26.3% of pregnant women showed vitamin B12 deficiency at the end of the second trimester (Figure 2), while the percentage of pregnant women who showed vitamin B12 deficiency at the end of the third trimester almost doubled to 47.2%, i.e. almost half of the pregnant women in the study sample (Figure 2).

Correlation of incidence of vitamin 12 deficiency with haematological parameters, anemia of pregnancy, iron

deficiency anaemia, iron deficiency, history of miscarriage and age

The incidence of vitamin B12 deficiency, as measured and assessed at the end of the third trimester, did not show any statistically significant or marginal correlation with the age ($p=0.7359$) of the pregnant women in the study and their history of miscarriage ($p=0.8946$).

In addition, the incidence of vitamin B12 deficiency at the end of the third trimester did not show any significant or marginal correlation with serum ferritin levels ($p=0.7839$) and therefore was not associated with the presence of underlying iron deficiency.

Also, the incidence of vitamin B12 deficiency at the end of the third trimester was higher in pregnant women with lower HCT and Hgb values, however without statistical significance ($p=0.1034$ and $p=0.1194$, respectively). Also, in pregnant women diagnosed with iron deficiency anemia, the incidence of vitamin B12 deficiency at the end of the third trimester was higher with marginal statistical significance ($p=0.0736$).

Regarding the first and second trimesters of pregnancy, the incidence of vitamin B12 deficiency showed no statistically significant or marginal correlation with clinical hematological parameters, the presence of iron deficiency anemia and iron deficiency, as well as with the age and history of

miscarriage of the pregnant women of the sample.

Correlation of vitamin B12 levels with hematological markers

No statistically significant differences were found between pregnant women who had normal levels of vitamin B12 compared to those who had low levels. Pregnant women who had normal vitamin B12 levels in the second trimester had significantly higher vitamin B12, MCHC, MCH, and lower platelet (PLT), red blood cell (RBC) count, and RDW levels in the first trimester and significantly higher MCH and MCV levels in the second trimester compared to pregnant women who had low levels. In addition, pregnant women with normal third-trimester vitamin B12 levels had significantly higher first-trimester vitamin B12 and MCHC, second-trimester vitamin B12, and third-trimester Hgb, MCH, and MCV (Table 1).

Evaluating the effect of B12 on hemoglobin (Hgb) levels

After the end of the first trimester, 9 women presented vitamin B12 levels lower than 190 (12.5%) while only one lower than 145 (1.3%). Accordingly, after the end of the second trimester, 26 pregnant women presented vitamin B12 levels lower than 190 (22.6%) while only 7 lower than 145 (6.08%). Finally, during the third trimester, 52 pregnant women had vitamin B12 levels

lower than 190 (38.2%) and 13 lower than 145 (9.55%). From the analyzes of the results carried out by the method of both linear (Figures 3A, 4A, 5A) and logistic (Figures 3B, 4B, 5B) regression, it was found that in all three trimesters vitamin B12 is not a statistically significant factor in Hgb formation.

DISCUSSION

From our study evaluated the plasma levels of vitamin B12 in pregnant women during the third trimester of pregnancy and found that the levels of vitamin B12 gradually decreased over time from the first to the third trimester [1]. Pregnant women who had normal vitamin B12 values at the beginning of pregnancy had significantly higher levels of vitamin B12 in all three trimesters, compared to those who had lower values at the beginning of pregnancy. These results are consistent with those of another study that found a high prevalence (50-70%) of vitamin B12 deficiency in western and southern regions of India, with lower vitamin B12 values in the third trimester of pregnancy compared to those in the early stages of pregnancy [11].

Our study also found that pregnant women who had better vitamin B12 values in the 11th week of pregnancy had normal vitamin B12 levels in the 22nd week compared to those who had lower values in the 11th week. Similarly, pregnant women who had normal

levels of vitamin B12 at 33 weeks of gestation had a better value profile at both 22 and 11 weeks compared to those who had low levels at 11 weeks of gestation [1]. Overall, 85% of pregnant women had normal vitamin B12 levels at the start of pregnancy, but this dropped to 58% at 33 weeks.

In addition, our study found that women with normal vitamin B12 values at 33 weeks of gestation had a better profile of hematological markers (MCH, MCHC and HGB) from 11 weeks of gestation compared to those with lower values in the 11th week [1]. However, low values of vitamin B12 did not show a statistically significant or marginal correlation with hematological parameters in the first and second trimesters of pregnancy.

As vegetarianism and veganism become increasingly popular, there is growing concern about the increasing incidence of vitamin B12 deficiency [15]. The Food Standards Agency's two-year "Food and You" survey in the UK found that the proportion of people who reported never consuming dairy products had increased from 2% to 5% between 2012 and 2018. Vitamin B12 deficiency can be difficult to detect as the effects may be delayed, and the body's stores of vitamin B12 may last for years.

The World Health Organization (WHO) and the US National Institutes of Health (NIH) recommend a higher daily dose of vitamin B12 in pregnant women than in non-pregnant



women to support fetal neurological development [16]. Treatment of vitamin B12 deficiency in pregnancy is similar to that outside of pregnancy and can be achieved by oral or parenteral replacement [17]. When using oral vitamin B12 1000 µg daily, serum levels should be monitored to ensure adequate replenishment. Women at high risk or with a known deficiency should take vitamin B12 supplements during pregnancy or while breastfeeding [18].

A study suggests that national policymakers should consider introducing screening for vitamin B12 deficiency in antenatal and neonatal screening programs to determine whether mothers and infants are at risk of vitamin B12 deficiency [12]. There are currently no published guidelines for prenatal diagnosis and management of vitamin B12 deficiency, which highlights the need for further research in this area.

In summary, our study found that vitamin B12 levels gradually decrease over time from the first to the third trimester of pregnancy. Pregnant women with normal vitamin B12 values at the beginning of pregnancy had higher levels of vitamin B12 in all three trimesters. Low values of vitamin B12 in the first and second trimesters of pregnancy did not show a statistically significant or marginal correlation with hematological parameters. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and breastfeeding is recommended

for women at high risk or with a known deficiency. There is a need for further research and guidelines for the prenatal diagnosis and management of vitamin B12 deficiency, particularly for high-risk populations. National policymakers should consider introducing screening for vitamin B12 deficiency in antenatal and neonatal screening programs to identify at-risk mothers and infants.

In addition, as vegetarianism and veganism become more common, healthcare providers should educate women about the importance of adequate vitamin B12 intake during pregnancy and breastfeeding. A balanced and varied diet that includes sources of vitamin B12, such as meat, fish, and dairy products, can help prevent vitamin B12 deficiency. For those who follow a plant-based diet, fortified foods or supplements may be necessary to meet vitamin B12 requirements [15].

In conclusion, our study adds to the growing body of evidence highlighting the importance of vitamin B12 levels during pregnancy. Low vitamin B12 levels during pregnancy may have adverse effects on the developing fetus and maternal health. Pregnant women should be screened for vitamin B12 deficiency and receive appropriate supplementation or treatment as needed. Adequate education and dietary counseling can also help prevent vitamin B12 deficiency in high-risk populations.



REFERENCES

- [1] Chandyo, R. K., Ulak, M., Sommerfelt, H., Schneede, J., Ueland, P. M., & Strand, T. A. (2016). Nutritional intake and status of cobalamin and folate among non-pregnant women of reproductive age in Bhaktapur, Nepal. *Nutrients*, 8(6), 375
- [2] Samuel, T. M., Duggan, C., Thomas, T., Bosch, R., Rajendran, R., Virtanen, S. M., ... & Kurpad, A. V. (2013). Vitamin B12 intake and status in early pregnancy among urban South Indian women. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 62(2), 113-122
- [3] Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition reviews*, 66(5), 250-255
- [4] Rogne, T., Tielemans, M. J., Chong, M. F. F., Yajnik, C. S., Krishnaveni, G. V., Poston, L., ... & Risnes, K. R. (2017). Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *American journal of epidemiology*, 185(3), 212-223
- [5] Pepper, M. R., & Black, M. M. (2011, August). B12 in fetal development. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 22, No. 6, pp. 619-623). Academic Press
- [6] Muthayya, S., Kurpad, A. V., Duggan, C. P., Bosch, R. J., Dwarkanath, P., Mhaskar, A., ... & Fawzi, W. W. (2006). Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth
- retardation in urban South Indians. *European journal of clinical nutrition*, 60(6), 791-801
- [7] Breyman, C. (2005). Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 123, S3-S13
- [8] Koebnick, C., Heins, U. A., Dagnelie, P. C., Wickramasinghe, S. N., Ratnayaka, I. D., Hothorn, T., ... & Leitzmann, C. (2002). Longitudinal concentrations of vitamin B12 and vitamin B12-binding proteins during uncomplicated pregnancy. *Clinical Chemistry*, 48(6), 928-933
- [9] Duggan, C., Srinivasan, K., Thomas, T., Samuel, T., Rajendran, R., Muthayya, S., ... & Kurpad, A. V. (2014). Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. *The Journal of nutrition*, 144(5), 758-764
- [10] Siddiqua, T. J., Ahmad, S. M., Ahsan, K. B., Rashid, M., Roy, A., Rahman, S. M., ... & Raqib, R. (2016). Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *European journal of nutrition*, 55(1), 281-293
- [11] Behere, R. V., Deshmukh, A. S., Oti, S., Gupte, M. D., & Yajnik, C. S. (2021). Maternal vitamin B12 status during pregnancy and its association with outcomes of pregnancy and health of the offspring: a systematic review and



implications for policy in India. *Frontiers in endocrinology*, 12, 288

[12] Rashid, S., Meier, V., & Patrick, H. (2021). Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *European Journal of Haematology*, 106(4), 450-455

[13] Thiamin, R. (1998). Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline

[14] Langan, R. C., & Zawistoski, K. J. (2011). Update on vitamin B12 deficiency. *American family physician*, 83(12), 1425-1430

ANNEX

FIGURE 1. Comparative study of vitamin B12 levels between the three trimesters of pregnancy

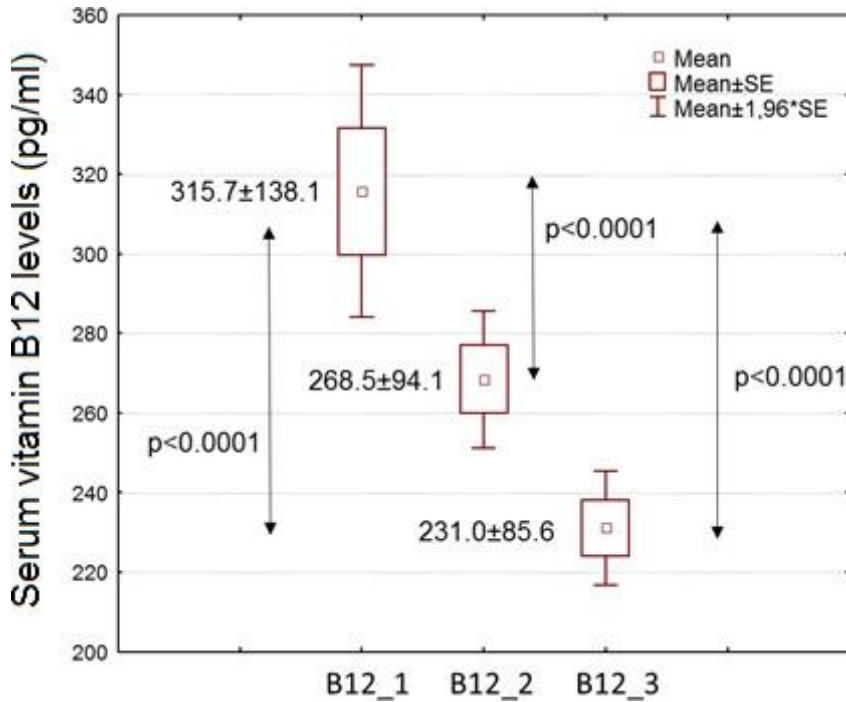


FIGURE 2. Frequency of vitamin B12 deficiency in the three trimesters of pregnancy

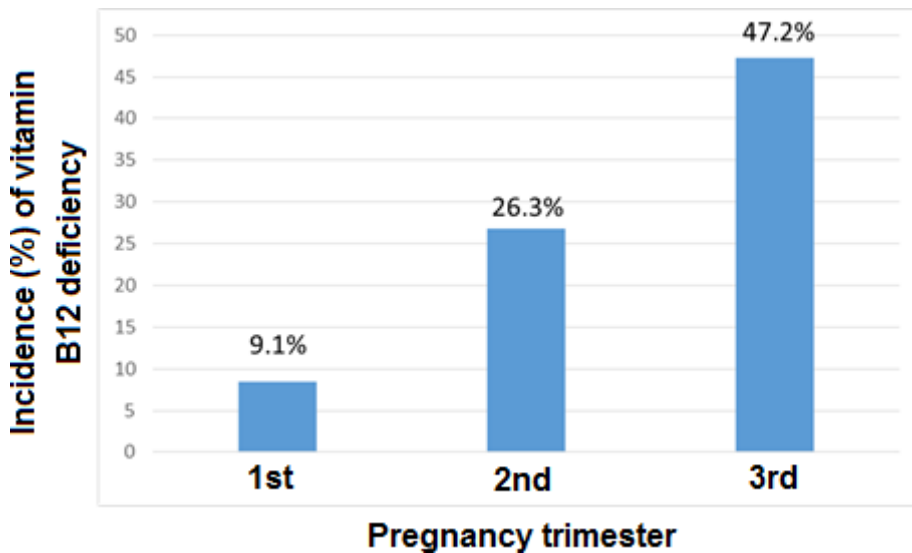


TABLE 1. Associations between pregnant women with normal versus low levels of vitamin B12 in the second and third trimesters of pregnancy.

Hematological Parameters	Normal 2 nd trimester levels (N=85)	2 nd trimester lows (N=16)	P
B12 (pg/mL) 1st trimester	355.50±127.09	212.79±70.375	<0.001
MCHC (g/dL) 1st trimester	32.82±1.71	32.07±1.86	0.046
MCH (pg) 1st trimester	29.36±2.48	27.78±3.70	0.010



PLT (K/μl) 1st trimester	244.76±58.03	272.47±74.03	0.039
RBC (10/L) 1st trimester	4.25±0.37	4.45±0.47	0.023
RDW (%) 1st trimester	13.79±1.61	14.66±1.94	0.017
MCH (pg) 2nd trimester	29.99±2.65	28.37±3.67	0.011
MCV (fL) 2nd trimester	90.17±8.21	85.04±8.29	0.004
Hematological Parameters	Normal 3rd trimester levels (N=79)	3rd trimester lows (N=58)	P
B12 (pg/mL) 1st trimester	367.46±142.29	240.60±79.36	<0.001
MCHC (g/dL) 1st trimester	32.73±1.89	32.06±1.86	0.043
B12 (pg/mL) 2 ^ο τρίμηνο	316.12±84.67	199.81±55.83	<0.001
HGB (g/dL) 3rd trimester	11.59±1.05	11.24±0.99	0.049
MCH (pg) 3rd trimester	29.99±2.77	28.74±3.73	0.025
MCV (fL) 3rd trimester	88.33±7.60	85.57±8.53	0.049

FIGURE 3. Scatter plot between vitamin B12 and Hgb after the end of the 1st trimester by the method of linear regression (p-value: 0.636, Pearson's correlation coefficient: -0.0571 (A)) and logistic regression (p-value: 0.605) (B).

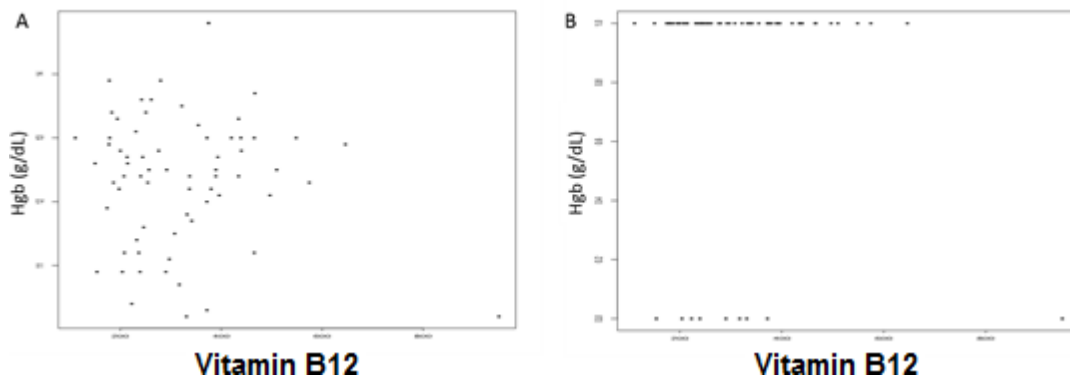


Figure 4. Scatter plot between vitamin B12 and Hgb after the end of the 2nd trimester by the method of linear regression (p-value: 0.36, Pearson's correlation coefficient: 0.0861 (A)) and logistic regression (p-value: 0.803) (B).

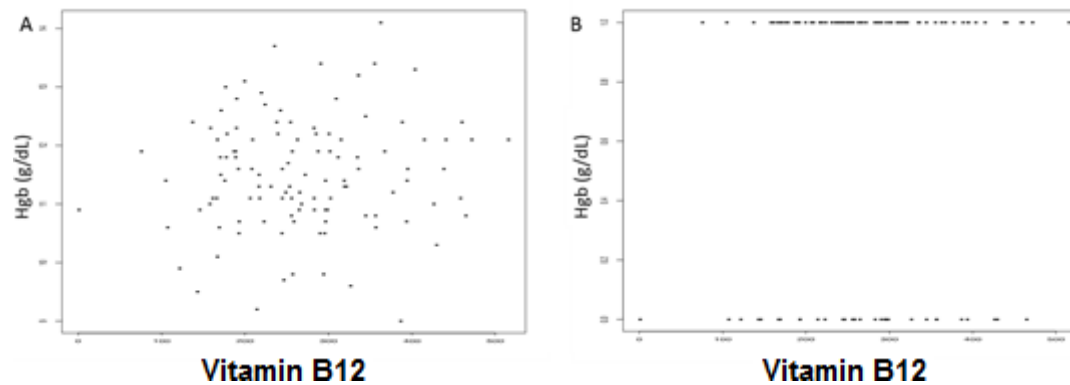


Figure 5. Scatter plot between vitamin B12 and Hgb after the end of the 3rd trimester by the method of linear regression (p-value: 0.402, Pearson's correlation coefficient: 0.0729 (A)) and logistic regression (p-value: 0.453) (B).

