

Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Ağızdan Günde Tek, İki veya Üç Doz Ferröz Sülfat Verilmesinin Karşılaştırması

Resul YILMAZ *, Yusuf Ziya ARAL **, Yıldız DALLAR ***

Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Ağızdan Günde Tek, İki veya Üç Doz Ferröz Sülfat Verilmesinin Karşılaştırması

Amaç: Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı konulan altı yaşından küçük çocuklarda 6 mg/kg/gün dozunda günde tek doz, iki doz ve üç dozda üç ay süreyle verilen iki değerlikli oral demirin (ferroz sülfat) etkinliği karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Ardışık 156 anemik çocuk yaş ve cinsiyeti uygun olacak şekilde 3 gruba rastgele dağıtıldı. Başvuruda, 1. ay ve 3. ay sonunda hematolojik parametreler ölçüldü. İstatistiksel değerlendirmede X^2 testi, tek yönlü varyans analizi ve tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı.

Bulgular: Yüz elli altı vakanın 90'ı araştırmayı tamamladı. Her 3 grupta grup içi başlangıç, 1. ay ve 3. ay ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, serum demiri ve ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve eritrosit dağılım genişliği ve total demir bağlama kapasitesinde de azalma saptandı, ancak gruplar arasında fark yoktu. Her üç grupta da hafif ishal, kabızlık, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler görüldü. Yan etki açısından gruplar arasında fark gözlenmedi.

Sonuç: Günlük tedavi önerilen vakalarda günde tek doz uygulama günde 2 ve 3 doz uygulama kadar etkili olup, yan etki açısından da fark gözlenmemiştir. Bu nedenle tek doz tedavinin hasta uyumunu arttırabileceğinden tercih edilebileceğini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, günlük tedavi, çocuk, demir tedavisi, yan etki, ferröz sülfat

Çocuk Dergisi 2011; 11(3):102-107

The Comparison of the Efficiency of Once, Twice or Three Times Daily Oral Doses of Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anemia Among Children

Objective: We aimed to compare the effectiveness of once, twice or three times daily oral 6 mg/kg ferrous sulphate treatment in three months period in children below 6 years of age with iron deficiency anemia.

Methods: One hundred and fifty six children with iron deficiency anemia were randomized to three age, and sex- matched groups consecutively. Hematologic parameters at admission, first, and third months of treatment were studied. For statistical analysis X^2 test, one way analysis of variance and repeated measures analysis of variance were used.

Results: Ninety of 156 subjects completed the trial. There was a significant rise in mean hemoglobin, mean corpuscular volume, serum iron and ferritin levels and decrease in red cell distribution width and total iron binding capacity in all three groups when values were compared at admission, 1st and 3rd months of treatment but there was not a statistical difference between groups. Mild gastrointestinal side effects of iron treatment were observed in all three groups and there was no statistically significant difference between the groups with respect to side effects.

Conclusion: In treated cases, single dose iron treatment was as effective as twice or three times daily iron treatment and there was no difference between side effects of iron treatment. In this way, single dose daily iron regimen could improve the compliance with treatment of iron deficiency anemia in children.

Key words: Iron deficiency anemia, daily treatment, children, iron therapy, ferrous sulphate

J Child 2011; 11(3):102-107

Alındığı tarih: 12.06.2011

Kabul tarihi: 19.12.2011

* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

*** Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Resul Yılmaz, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı, 60030 Tokat

e-posta: drresul@hotmail.com

GİRİŞ

Demir, yeryüzünde en yoğun bulunan dördüncü element olmasına rağmen, demir eksikliği sık karşılaşılan bir beslenme sorunudur ve demir eksikliği anemisi çocukluk çağında, özellikle ilk üç yaş ve ergenlik döneminde en sık rastlanan anemi tipidir⁽¹⁻³⁾. Tüm dünyada, insanların 1/5'inin demir eksikliğinden

etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir ⁽³⁾.

Demir, tüm vücutta yaygın olarak kullanıldığı ve esansiyel bir element olduğundan eksikliği ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Demir eksikliği anemisi gelişince bağışıklık, gastrointestinal, kardiyovasküler, kas iskelet, santral sinir sistemleri ve hücrel fonksiyonlar etkilenir ^(4,5). Halsizlik, iştahsızlık, infeksiyonlara yatkınlık, büyüme gelişme geriliği, mental gerilik gelişebilir ⁽⁶⁻⁹⁾.

Anemi, yaş ve cinsine göre normal kabul edilen hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ya da eritrosit sayısının iki standart sapma altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 6 ay-6 yaş arası çocuklarda 11 gr/dL, 6-14 yaş arası çocuklarda ise 12 gr/dL altındaki hemoglobin değerlerini anemi olarak kabul etmektedir ⁽¹⁰⁾. Demir eksikliği anemisinin toplum sağlığı açısından en ciddi olumsuz sonucu, tedavi ile düzelmeyebilen motor mental geriliktir ⁽⁶⁻⁹⁾. Gelişmenin hızlı olduğu ve gereksinimin arttığı dönemlerde profilaktik olarak ve aneminin doğrulandığı durumlarda tedavi edici olarak demir desteği ve tedavisi verilmektedir ⁽¹¹⁾.

Ağızdan demir eksikliği profilaksisi ve tedavisinde başarıyı 24 saate alınan demir dozu, doz sıklığı, ilacın özelliği ve hasta uyumu belirler ⁽¹²⁾. Ağızdan demir kullanımı etkili ve güvenilirdir. Günde 3 doz, 4-6 mg/kg elementer demir alınması, tedaviye en az 2 ay devam edilmesi ve sonrasında da 1 ay demir depolarının doldurulması için demir alımının devamı tedavide önerilen yoldur ⁽¹³⁾. Tedavinin uzun sürmesi ve günde 3 doz ilaç alımı tedaviye uyumu güçleştirmektedir. Bu nedenle haftalık ve günde 1 ya da 2 kez verilmek üzere farklı doz seçenekleri denenmiştir ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bu şekilde uyum artırılabilir, ancak yan etki oranı artabilir ve anemideki düzelme yetersiz olabilir.

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı olan çocuklarda günde bir, iki ya da üç dozda iki değerlikli demir preparatı verilmesinin tedavi etkinliğine, yan etki oranları ve hasta uyumuna etkilerini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2003 - Ocak 2004 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk polikliniğinde 6-72 ay arasındaki çocuklarda yürütüldü. Çalışmaya;

1. Klinik olarak demir eksikliği anemisinin düşünüldüğü ve laboratuvar testleri ile de bunun kanıtlandığı (Hb<11 gr/dL, transferrin saturasyonu <%12, ferritin <15 ng/mL),
2. Daha önce anemi nedeniyle son üç ay içinde tedavi, profilaksi (demir preparatı) almamış olan,
3. Bilinen bir kan hastalığı ve kronik hastalığı bulunmayan vakalar,
4. Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalayan velilerin çocukları alındı.

Akut infeksiyonu bulunan çocuklarda eritrosit indeksleri ve demir parametreleri infeksiyon geçtikten en erken 4-6 hafta sonra yine değerlendirildi. Anemi bulguları devam eden hastalar araştırmaya alındı.

Yüz elli altı anemik hasta çalışmaya kabul edildi. Ancak 43 hasta ilk ay kontrolüne ve 23 hasta da son kontrole gelmediğinden 90 hasta ile çalışma tamamlandı. İstatiksel değerlendirmeler bu veriler üzerinden hesaplandı.

Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, anne yaşı, annenin eğitim durumu kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen çocuklar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Ferröz sülfat (Ferosanol B şurup®, Adeka) 6 mg/kg/gün dozunda aç karna, birinci gruba günde tek doz, ikinci grup günde 2 doz, üçüncü gruba ise günde 3 doz 3 ay süreyle verildi.

Hastalar, 1. ay ve 3. ay sonunda kontrole çağrıldı. Kontrolde ayrıntılı fizik inceleme yapıldı, ilaç yan etkileri açısından sorgulandı. İlaç kullanımı ve yan etkiler hakkında bilgi alınarak formlara kaydedildi.

Tedavi öncesi, 1. ve 3. ay kontrollerde hastaların Hb, Ortalama eritrosit Hacmi=Mean corpuscular Volume (MCV), serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) ve ferritin değerleri için, üç ayrı tüpe venöz kan alındı.

Hemogram için, damarın palpasyonundan sonra, deri

% 70 ilk etil alkolle silindi. Hastadan 2 mL kan, polikliniklerimizde hazır olarak bulunan EDTA'lı tüpe alındı. Uygun şartlarda Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Kan tüpleri, cihazda çalışılmadan önce, 10 dk. süre ile mikserde homojen hale getirildi.

Laboratuvarda bulunan makrohemogram cihazında, otomatik olarak sonuçlar değerlendirildi. Hb değerleri gr/dl, MCV fL cinsinden okundu.

SD, SDBK, ferritin için 8 saatlik açlık sonrası, aynı yöntemlerle alınan kan, deiyonize tüplere konularak, 2 saat içinde Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Bu araştırma için yerel etik kurulundan onay alınmıştır (etik kurul karar no: 2003/12/0002). Anemi olduğu tespit edilen çocukların anne ya da babalara araştırma hakkında bilgi verildi ve araştırmaya katılmayı kabul ettikleri durumda bilgilendirilmiş onam formu imzalatılıp çalışmaya dâhil edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi, SPSS for windows 16.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda; gruplar arası cinsiyet, yan etki oran karşılaştırmasında ki-kare, gruplar arası hematolojik parametrelerin farkının değerlendirmesinde tek yönlü varyans analizi ve tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı. Değerler ortalama ve oranlar % olarak verilmiş, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Vakaların yaş ortalaması 24,6 ay (dağılım, 8-72 ay) olup, 55'i (% 61) erkek, 35'i (% 39) kızlardan oluşmaktadır. Gruplarda bulunan hastaların yaş, boy ve vücut ağırlığı ortalamaları ve cinsiyetleri Tablo 1'de

Tablo 1. Gruplara göre hastaların yaş, cinsiyet vücut ağırlığı ve boy değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (ay)	21.83	24.86	27.16	>0.05
Cinsiyet	19E 11K	18E 12K	18E 12K	>0.05
Boy (cm)	85.25	84.52	83.33	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	11.66	11.30	12.11	>0.05

verilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Anne yaşı ortalaması 27 yıldır (dağılımı 19-41 yaş). Annelerin % 37'si okuryazar değildi. İlkokul, ortaokul ve lise mezunu olma oranları ise sırasıyla % 37, % 17 ve % 9 idi.

Vakaların % 37'si anemi belirtileri dışında diğer bir yakınmayla (ateş, öksürük, kusma, alerjik belirtiler vs) polikliniğe başvuran ve tam kan sayımında anemi saptanan vakalardı. Anemiyi düşündüren belirtiler içinde en sık başvuru yakınması % 29 vakada iştahsızlık ve % 19 vakada pika idi. Solukluk ve halsizlik % 5'er vakada mevcuttu.

Tablo 2. Grupların grup içi ve gruplar arası, tedavi öncesi, 1. ay ve son kontroldeki hematolojik parametrelerindeki değişimler (ortalama).

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	¹ p
Hemoglobin (gr/dL)	Başlangıç	9.53	9.95	9.33	>0.05
	1 ay	11.16	11.40	11.09	
	3 ay	12.82	12.79	12.66	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.778		
Mean Corpuscular Volume (MCV) (fL)	Başlangıç	63.36	65.02	61.55	>0.05
	1 ay	68.94	68.99	67.89	
	3 ay	75.61	75.42	74.99	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.243		
Red Cell Distribution width (RDW) (%)	Başlangıç	18.14	17.44	19.53	>0.05
	1 ay	22.1	18.79	21.1	
	3 ay	16.48	16.55	16.4	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.141		
Serum demiri (μ mol/L)	Başlangıç	5.24	5.14	4.27	>0.05
	1 ay	9.98	10.74	8.93	
	3 ay	16.83	17.3	17.04	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.833		
Serum demir bağlama kapasitesi (μ mol/L)	Başlangıç	94.39	76.04	91.59	>0.05
	1 ay	74.52	70.53	75.58	
	3 ay	63.97	63.66	66.67	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.494		
Ferritin (ng/mL)	Başlangıç	7.86	9.76	7.85	>0.05
	1 ay	14.39	11.91	10.28	
	3 ay	28.21	28.21	30.19	
	² p	<0.05	<0.05	<0.05	
	³ p		0.172		

¹ Üç grup arasındaki farkın istatistiksel önem düzeyi

² Grup içindeki takip süresince ortaya çıkan farkın istatistiksel önem düzeyi

³ Değişkenlerdeki zaman içindeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılmasının istatistiksel önem düzeyi

Çalışmamızda grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla dişlerde renk değişikliği % 10, % 16,6, % 16,6, ishal % 6,6, % 10, % 6,6, kabızlık % 6,6, % 3,3, % 6,6, karın ağrısı % 6,6, % 6,6, % 10 ve bulantı-kusma % 16,6, % 13,3, % 16,6 oranında saptanmıştır (Tablo 3). Gruplar arasında yan etki açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Araştırmamızda demir kullanımına bağlı rastlanan yan etki oranlarının (%) literatür ile karşılaştırılması.

	Diş boyama- renk değişimi	Bulantı kusma	İshal	Kabızlık	Karın ağrısı
Gürel ve ark. 2000	18-40	20-27	4-20	4	-
Geltman ve ark. 2009	3.6	7.2	12	21	5.8
Jaber ve ark. 2010	5-11	3-8	-	2-4	-
Zlotkin ve ark. 2001	-	-	18.7	-	-
Kendi araştırmamız	10-16.6	10-16.6	6.6-10	3.3-6.6	6.6-10

Grupların ortalama Hb, MCV, RDW, serum demiri, SDBK ve ferritin değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'de izlendiği gibi her 3 grup arasında tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır ($1 p>0.05$ ve $3 p>0.05$). Her 3 grupta grup içinde tedavi ile 1. ve 3. ayda Hb, MCV, serum demiri ve ferritinde yükselme, RDW ve SDBK'de azalma tespit edilmiş ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($2 p<0.05$).

Tedavinin 1. ayında Hb değeri dikkate alındığında ($Hb \geq 11$ gr/dL) grup 1'de 11 hasta, grup 2'de 10 ve grup 3'te 14 hastada iyileşme olmazken, ferritin dikkate alındığında grup 1'de 19 hasta, grup 2'de 18 ve grup 3'te 21 hastada iyileşme saptanmamıştır. Tedavi sonunda ise Hb dikkate alındığında grup 1 ve 3'te birer hasta, ferritin dikkate alındığında ise grup 1 ve 2'de birer hastada iyileşme saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisinde tedavi prensibi, anemiyi düzeltmek, demir depolarını doldurmak ve etiolojide rol oynayan faktörleri ortadan kaldırmaktır. Anemi, hastaların çoğunda oral yoldan alınan demirle düzeltilir⁽¹⁸⁾. Demir eksikliği anemisinin oral tedavisinde daha çok iki değerlikli demir tuzları önerilmekte ve daha zayıf emilim özellikleri nedeniyle üç değerlikli

demir tuzları önerilmemektedir⁽¹⁹⁾. Bu nedenle çalışmamızda iki değerlikli demir tuzu (ferröz sülfat) tercih ettik. Besinlerle alınan iki değerlikli demirin emiliminde duodenumda hidroklorik asidin varlığı önemli olduğu ve besinlerdeki fosfat, tannat, polifenol ve okzalatlara demirle birlikte çözülme-yen bileşikler oluşturarak emilimi azaltması nedeniyle de yemeklerden yarım saat önce verilmesini önerdik.

Demir eksikliği anemisi tedavisinde çocuklar için olağan doz elementel demirin 6 mg/kg/gün, 3 dozda verilmesidir⁽²⁰⁾. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde yüksek dozlara bağlı intestinal yan etkiler nedeniyle 2-3 mg/kg/gün önerilmektedir⁽²¹⁾. Bu tedaviyle genellikle 1 hafta içinde retikülosit sayısı artar, bir ay içinde hemoglobin düzeyi normale gelir ve depoları doldurmak için tedavi 2 ay daha sürdürülür⁽²⁰⁾.

Üç ay uygulanan bu tedavi nedeniyle tedaviye uyum genellikle iyi değildir. Kullanılan ilacın verilme sıklığı, gastrointestinal absorpsiyonun diyetle etkileşim etkileşmediği, gastrointestinal irritasyon etkisinin varlığı ve geçicidede olsa dişlerde boyanma oluşturmaması hasta uyumunu etkileyen faktörlerdir⁽²¹⁾. Günde tek doz uygulamanın üç doz kadar etkili olduğu ve bu uygulamanın hasta uyumunu artırdığı belirtilmektedir⁽¹²⁾. Günde iki doz uygulamayı öneren çalışmalar da vardır^(14,15). Günde 3 mg/kg verilmesini öneren çalışmalar⁽²²⁾ olmasına karşın, çalışmamızda klasik kitaplarda önerildiği şekilde 6 mg/kg/gün dozunda oral iki değerlikli demir verdik.

Son yıllarda demirin ağızdan günlük verilmesi sonucu emilimin her gün istenilen düzeyde olmadığı bildirilmektedir⁽²³⁾. Bir gün önce alınan yüksek miktardaki demirin ertesi gün alınan demirin emilimini azalttığı ve mukozal blok etkisine yol açtığı düşünülmektedir⁽²³⁾. Bu nedenle haftada bir ya da iki kez yüksek demir dozlarıyla tedavi denenmiş ortaya çıkan net etkinin günlük tedaviden farklı olmadığı ve uyumun daha iyi olduğu ve yan etkilerin de daha az olduğu görülmüştür^(16,17,24). Ancak, yaygın olarak uygulanmamaktadır ve günlük uygulamanın daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Tedavinin 1. ayında Hb dikkate alındığında % 60'lara varan anemideki iyileşme, ferritin dikkate alındığında % 30 civarında görülmektedir. Üç ayın sonunda ise Hb ve ferritine göre % 100'lere ulaşan tedavi

başarısı depo demirinin 3 aylık tedavi sonucunda dolduğunu göstermektedir. Literatürde bildirildiği gibi tedavi 3 aya tamamlanmalıdır ⁽¹³⁾.

Ağız yolu ile tedavide hastaların çoğu demiri genellikle iyi tolere ederler, ancak % 10-20 hastada demire bağlı yan etkiler görülebilir. En sık görülen yan etkiler mukozal irritasyona bağlı bulantı, karın ağrısı, kusma, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem bulgularıdır ⁽²¹⁾. Bu bulgulara ek olarak ciltte kızarıklık, taşikardi, hipotansiyon da gözlemlenebilir ⁽²⁸⁾. Çalışmamızda gruplar arasında yan etki görülme açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Her üç grupta da hafif ishal, kabızlık, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler görüldü. Yan etki açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Gürel ve ark. ⁽²⁹⁾ ve Zlotkin ve ark. ⁽¹²⁾ araştırmalarında ishal % 20 gibi yüksek oranda saptanırken, çalışmamızda % 10 bulunmuştur. Genel olarak yan etki görülme yüzdesi % 10 olarak bulunmuştur ve gastrointestinal sistem dışı ciddi yan etkiler görülmediğinden tedaviye uyum yüksek olmuştur. Demir tedavisi yan etki oranları Tablo 3'te verilmiştir ^(12,29-31).

Sonuç olarak, sütçocuğu ve okul öncesi dönemde hemoglobin taramaların yapılması, demir eksikliği anemisi saptanan vakaların tedavisinin yapılmasının ve demir eksikliğinin olumsuz etkilerini önlemenin ülkemiz için bir zorunluluk olduğunu düşünüyoruz. Günlük tedavi önerilen vakalarda günde tek doz uygulama, günde 2 ve 3 doz uygulama kadar etkili bulunup yan etki açısından da fark gözlenmemiştir. Bu nedenle tek doz tedavinin hasta uyumunu artırabileceğinden tercih edilebileceğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fairbanks V, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman M, eds. Williams Hematology. 6 ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:447.
2. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:522-70.
3. Kınık S, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. In: Özalp I, Yurdakök M, Coşkun T, eds. Pediatride gelişmeler. 1 ed. Ankara: Sinem Basımevi 1999:745-65.
4. Jacobs P, Wood L. Hematology of malnutrition, part one. *Dis Mon* 2003;49(10):555-618. [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-5029\(03\)00131-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-5029(03)00131-7)
5. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49(10):1573-8. <http://dx.doi.org/10.1373/49.10.1573> PMID:14500582
6. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics* 2010;126(2):e427-34. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2097> PMID:20660551 PMCID:3235644
7. Madan N, Rusia U, Sikka M, Sharma S, Shankar N. Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children. *Indian J Pediatr* 2011;78(1):58-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-010-0192-0> PMID:20953851
8. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989;84(1):7-17. PMID:2472596
9. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Saribaş S, et al. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *UHOD* 2000;10(4):194-8.
10. World Health Organization. Iron deficiency: Indicators for Assessment and Strategies for Prevention. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
11. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009;52(4):224-31.
12. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001;108(3):613-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.3.613> PMID:11533326
13. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jensen HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007:2014-7.
14. Bharti S. Feasibility of " Directly observed home-based twice-daily iron therapy" (DOHBIT) for management of anemia in rural patients: A pilot study. *Indian J Med Sci* 2004; 58(10):431. PMID:15523164
15. Grant CC, Wall CR, Brewster D, Nicholson R, Whitehall J, Super L, et al. Policy statement on iron deficiency in pre school aged children. *J Paediatr Child Health* 2007;43(7-8):513-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01128.x> PMID:17635678
16. Tavil B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(4):319-26. PMID:12746164
17. Siddiqui IA, Rahman MA, Jaleel A. Efficacy of daily vs. weekly supplementation of iron in schoolchildren with low iron status. *J Trop Pediatr* 2004;50(5):276-8. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/50.5.276> PMID:15510758
18. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J Pediatr* 1999;135(4):413-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70161-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70161-7)
19. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Ziya M. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002;11(1):1-5.
20. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. London, UK: Elsevier Academic Press, 2005.
21. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994;39(3):381-90. [http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)90135-X](http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(94)90135-X)
22. Ünüvar E, Oğuz F, Şahin K, Sidal M. Üç değerlikli " Ferrik" demirin iki farklı dozda kullanımının çocukluk çağı demir eksikliği anemisindeki etkinliği. *Türk Pediatr Arşivi* 1999; 34(4):187-90.
23. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999;105(Suppl 1):19-26. PMID:10330929
24. Beard JL. Weekly iron intervention: the case for intermittent iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):209-12. PMID:9701171
25. Ruivard M, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Gerbaud L, Mazur A, Rayssiguier Y, et al. Effect of daily versus twice weekly long-term iron supplementation on iron absorption and status in iron-deficient women: a stable isotope study. *Clin Biochem* 2006;39(7):700-7.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.02.008>
PMid:16603147
26. **Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, İY.** Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması. *Çocuk Dergisi* 2004;4:107-12.
27. **Mumtaz Z, Shahab S, Butt N, Rab MA, DeMuynck A.** Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. *J Nutr* 2000; 130(11):2697-702.
PMid:11053509
28. **de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T.** Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):305-8.
PMid:18714540
29. **Gürel D, Karatekin G, Nuhoglu A.** Demir eksikliği anemisinde Fe++ ile Fe+++ preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2000;9(2):88-91.
30. **Jaber L, Rigler S, Taya A, Tebi F, Baloum M, Yaniv I, et al.** Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(8):585-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181ec0f2c>
PMid:20930652
31. **Geltman PL, Hironaka LK, Mehta SD, Padilla P, Rodrigues P, Meyers AF, et al.** Iron supplementation of low-income infants: a randomized clinical trial of adherence with ferrous fumarate sprinkles versus ferrous sulfate drops. *J Pediatr* 2009;154(5):738-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.003>
PMid:19111318