

Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde +2 ve +3 Değerlikli Demir İçeren ve +2 Değerlikli Demirle Birlikte Çinko İçeren Preperatların Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of Efficacies of Divalent, Trivalent Irons and Divalent Iron Plus Zinc Preparations in Paediatric Patients with Iron Deficiency Anemia

Dr. Fatih İbrahim ARABACI,^a
Dr. Ali KAYA,^b
Dr. Asım GÜLTEKİN,^b
Dr. Füsün Dilara İÇAĞASIOĞLU,^{b,c}
Dr. Esmâ Cansu MUTLU^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Yerköy Devlet Hastanesi,
Yozgat

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^cÇocuk Nöroloji BD,
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sivas

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 08.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ali KAYA
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
dralikaya@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada; hastaneye başvuran 6 ay-6 yaş arası çocuklarda demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığını tespit ederek, oral Fe²⁺ (ferröz sülfat), Fe³⁺ (ferrik polimaltöz) ve Fe²⁺ + Zn (ferröz fumarat + çinko sülfat) preparatlarının tedavi etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, polikliniğimize başvuran 6 ay-6 yaş arası 271 çocuk üzerinde yapıldı. Hemoglobini (Hb) 11 g/dL'nin üstünde ve ferritini 12 ng/mL'nin altında olanlar DE olarak kabul edildi. Çalışmaya dâhil edilen olguların Hb'i 11 g/dL ve ferritini 12 ng/mL'nin altında olan 81'ine DEA tanısı kondu. DEA olanlar üç gruba rastgele ayrıldı. Birinci gruba Fe²⁺ (n= 27), ikinci gruba Fe³⁺ (n= 28) ve üçüncü gruba Fe²⁺ + Zn (n= 26) tedavisi başlandı. Demir tedavisi 3x2 mg/kg/gün, 12 hafta süreyle aç karına uygulandı. **Bulgular:** DE ve DEA görülme sıklıkları %19.6 ve %29.9 idi. Tedavi sonrası gruplar arası Hb değerleri karşılaştırıldığında Fe²⁺ grubundaki Hb artışı diğer iki gruptaki artıştan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer iki grup arasındaki Hb artış değerleri birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Fe²⁺ grubu ortalama eritrosit hacmi, serum demiri, ferritin ve retikülosit cevabı Fe³⁺ grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti, diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda tespit edilen DE ve DEA sıklığı daha önce yapılmış olan çalışmalardaki sonuçlarla benzerdi. DEA'nin ağız yoluyla tedavisinde Fe²⁺ içeren preparatların tek başına kullanımının daha etkili olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, demir eksikliği anemisi, ferröz sülfat, çinko sülfat

ABSTRACT Objective: In the present study, our aim was to determine the prevalence of iron deficiency (ID) and iron deficiency anaemia (IDA) in children between 6 months-6 years old and to compare efficacy of oral Fe²⁺ (ferrous sulphate), Fe³⁺ (ferric polymaltose) and Fe²⁺ + Zn (ferrous fumarate+zinc sulphate) preparations in the treatment of iron deficiency anaemia. **Material and Methods:** The present study was conducted on 271 children (aged 6 months to 6 years) applying to our polyclinic. ID was diagnosed if hemoglobine (Hb) concentration was >11 g/dL and ferritin level was <12 ng/mL. Eighty one of the cases included in the study and having Hb <11 g/dL and ferritin <12 ng/mL were diagnosed with IDA. Those having IDA were divided into three groups. Those in the first group (n= 27), second group (n= 28) and third group (n= 26) were randomized to Fe²⁺, Fe³⁺ and Fe²⁺ + Zn treatments respectively. Iron treatment was administered on empty stomach as 3 x 2 mg/kg/day for 12 weeks. **Results:** The prevalences of ID and IDA were found to be 19.6% and 29.9%. When the groups were compared in terms of post-treatment Hb values, the increase in Hb values of those in Fe²⁺ group was statistically significantly higher than those observed in other groups. When the increase in Hb values of Fe³⁺ and Fe²⁺ + Zn groups were compared, there was no statistically significant difference. When mean corpuscular volume, serum iron, ferritin and reticulocyte response were compared to each other, the difference between Fe²⁺ and Fe³⁺ groups was statistically significant whereas no statistically significant difference was found between Fe²⁺ and Fe²⁺ + Zn or between Fe²⁺ + Zn and Fe³⁺ groups. **Conclusion:** The prevalences of ID and IDA detected in our study are similar to those reported in previous studies. We believe that oral administration of Fe²⁺ preparations alone in IDA is more efficient.

Key Words: Child, iron-deficiency anemia, ferrous sulfate, zinc sulfate

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(3):210-5

Demir eksikliği (DE) dünyada yaygın şekilde karşılaşılan bir sağlık problemidir ve toplumların refah seviyesi ile orantılı olarak görülme sıklığı değişmektedir.¹ DE'ne bağlı anemi prevalansı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek iken, gelişmiş ülkelerde oldukça düşüktür.^{2,3} Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir.⁴

Türkiye genelinde 5 yaş altındaki çocuklarda anemi sıklığı 1980'li yıllarda %84 iken 1990'lı yıllarda %45 bulunmuştur.^{5,6} Son araştırmalar ise çocuklarda poliklinik başvuruları içinde DEA'nin sıklığının %17-30 arasında olduğunu göstermektedir.⁷⁻⁹ Sağlık Bakanlığı'nın DEA'nin önlenmesi için yürütmüş olduğu "Demir Gibi Türkiye" projesi ile 12-23 aylık çocuklarda DEA'nin %7-8'e düşürülmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda süt çocukluğu dönemindeki DE'nin mental ve motor gelişme üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA'de erken tanı, tedavi ve korunmanın önemini ortaya çıkarmıştır.^{10,11} Bu nedenle DE, DEA ve bunların tedavileri pediatriğin temel konularından biri olmaya devam etmektedir. DEA tedavisinde intramusküler ve intravenöz yolu önerenler olsa da ağız yoluyla tedavinin ucuz olması, uyum kolaylığı ve yan etkilerinin az olması nedenleri ile tercih edilmektedir.¹²

Günümüzde DEA tedavisinde ağız yoluyla en çok (+2) değerlikli demir tuzları, (+3) değerlikli demir polimaltoz kompleksleri ve son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan kombine (+2) değerlikli demir ve çinko preparatları kullanılmaktadır. Dünyada ve ülkemizde (+2), (+3) değerlikli demir ve kombine demir-çinko preparatlarının tedavi etkinlikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.¹³⁻²⁵

Bu çalışmada; hastaneye başvuran 6 ay ile 6 yaş arasındaki çocuklarda DE, DEA sıklığını tespit etmeyi ve oral Fe⁺² (ferröz sülfat), Fe⁺³ (ferrik polimaltoz) ve Fe⁺² + Zn (ferröz fumarat+çinko sülfat)

preparatlarının tedavi etkinliklerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arası 271 çocuk üzerinde yapıldı. Bunların içerisinde DEA saptanan 81'i bir üst çalışmaya dâhil edildi.

Hemoglobini (Hb) 11 g/dL'nin üstünde ve ferritini 12 ng/mL'nin altında olanlara DE, Hb'i 11 g/dL ve ferritini 12 ng/mL'nin altında olanlara DEA tanısı kondu.²⁶

Olgulardan son bir ay içinde enfeksiyon geçirilenler, muayene esnasında akut enfeksiyonu veya sistemik hastalığı tespit edilenler, prematüre doğanlar, kronik hastalık öyküsü olanlar, malnütrisyonu olanlar, anemnezinde astım, egzema gibi allerji öyküsü olanlar, önceden veya çalışmanın yapıldığı dönemde demir tedavisi alanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

İleriye dönük ve rastlantısal yapılan çalışmamızda DEA saptanan 81 olgu üç gruba ayrıldı. Gruplar oluşturulurken cinsiyet farkı göz önünde bulundurulmadı. Birinci gruba ferröz sülfat (Fe⁺²; ferrosanol şurup, n=27), ikinci gruba ferrik polimaltoz (Fe⁺³; ferrum şurup, n=28) ve üçüncü gruba ferröz fumarat + çinko sülfat (Fe⁺² + Zn; Ferrozinc şurup, n=26) preparatları başlandı. Demir tedavisi ağız yoluyla 6 mg/kg/gün (3 doz ve 12 hafta) aç karına uygulandı. Tüm vakalar tedavinin 7-10. gününde retikülosit cevabı açısından değerlendirildi. Retikülosit krizi görülenlerin tedavisine 12 hafta devam edilip tedavi sonunda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için kontrole çağırıldı. DE tespit edilen hastalara da demir tedavisi başlandı fakat çalışmaya dâhil edilmediler.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Vakaların ailelerinden bilgilendirilmiş olur onayı alındı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde “SPSS for windows 14,0” paket programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testinden yararlanıldı, Varyans analizi ve post-hoc Tukey testi kullanıldı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası kan parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş-t testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Altı ay ile 6 yaş arası 271 olgudan oluşan çalışma grubumuzun yaş ortalaması 27.33 ± 17.59 aydı. Olguların %55.4’ü erkek, %44.6’sı kız ve yaş ortalamaları sırasıyla 28.77 ± 18.55 ay, 25.55 ± 16.23 aydı.

İncelediğimiz 271 vakanın %19.6’sında ($n=53$) DE, %29.9’unda ($n=81$) DEA saptandı. DE tespit edilenlerin 31’i erkek 22’si kız, DEA tespit edilenlerin ise 46’sı erkek 35’i kızdı.

Tedavi gruplarının cinsiyete göre ortalama hematolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi ortalama hematolojik değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tedavi gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreler karşılaştırıldı ve tümünde istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi ($p < 0.05$).

Her üç tedavi grubundaki olguların tedavi sonrası hematolojik değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Hb, MCV(ortalama eritrosit volümü), SD (serum demiri), ferritin ve retikülosit cevabı açısından önemli fark bulunurken ($p < 0.05$), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) ve SDBK (serum demir bağlama kapasitesi) yönünden fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hb değerlerindeki artış Fe^{+2} grubunda, Fe^{+3} ve $Fe^{+2} + Zn$ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer iki grup arasındaki Hb artış değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Fe^{+2} grubunun MCV, SD, ferritin ve retikülosit cevabı Fe^{+3} grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.000$), Fe^{+2} ile $Fe^{+2} + Zn$ grupları ve Fe^{+3} ile $Fe^{+2} + Zn$ grupları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). MCH, MCHC, RDW (eritrosit dağılımı) ve SDBK’deki değişiklikler açısından tedavi sonrası gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

TABLO 1: Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerleri (Ortalama \pm SD).

	Fe ⁺² grubu		Fe ⁺³ grubu		Fe ⁺² + Zn grubu		p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
RBC (mm ³)	4298673 \pm 334543	4588673 \pm 352543	4111378 \pm 323956	4423378 \pm 224656	3987655 \pm 287645	4477535 \pm 276545	>0.05
Hb (g/dl)	10.07 \pm 1.10	13.06 \pm 0.92*	10.46 \pm 0.50	12.39 \pm 0.83	10.13 \pm 1.14	12.51 \pm 0.70	<0.05
MCV (fl)	69.11 \pm 7.90	78.32 \pm 3.57**	67.96 \pm 6.78	74.81 \pm 4.76	66.95 \pm 7.50	75.87 \pm 4.01	<0.05
RDW (%)	16.14 \pm 2.85	12.93 \pm 1.80	16.34 \pm 2.71	14.55 \pm 2.01	17.16 \pm 2.99	14.61 \pm 2.01	>0.05
MCH (pg)	27.34 \pm 1.73	28.44 \pm 1.63	27.46 \pm 1.67	28.46 \pm 1.65	27.13 \pm 1.23	28.13 \pm 1.43	>0.05
MCHC (g/dl)	32.31 \pm 1.34	33.97 \pm 0.92	32.20 \pm 1.31	33.61 \pm 1.34	32.26 \pm 1.57	34.02 \pm 1.08	>0.05
SD (μ g/dl)	25.61 \pm 11.19	80.70 \pm 24.31**	27.79 \pm 10.82	54.78 \pm 21.17	23.38 \pm 7.62	69.03 \pm 23.50	<0.05
SDBK (μ g/dl)	357.93 \pm 70.50	241.81 \pm 42.84	360.32 \pm 74.71	260.82 \pm 62.71	372.62 \pm 84.75	264.77 \pm 50.16	>0.05
Ferritin (ng/mL)	6.97 \pm 3.71	32.45 \pm 14.04**	8.59 \pm 3.32	20.36 \pm 6.87	6.18 \pm 3.43	26.29 \pm 13.01	<0.05

RBC: Eritrosit sayısı, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit volümü, RDW: Eritrosit dağılımı, SD: Serum Demiri, SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi.

* $p < 0.05$, Fe^{+3} ve $Fe^{+2} + Zn$ gruplarının tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırıldığında.

** $p < 0.05$, Fe^{+3} grubunun tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırıldığında.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arası 271 çocuk incelendi, DE ve DEA sıklığı sırası ile %19.6 ve %29.9 olarak bulundu. Bu sonuçlar, aynı yaş grubunda daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile benzerdi.²⁷⁻²⁹

Dünyada ve ülkemizde (+2) ve (+3) değerlikli demir preparatlarının tedavi etkinlikleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.^{15-20,30-32} Arvas ve Gür¹⁶ yaptıkları çalışmada, DEA olan 59 bebeğe Fe⁺³ ve 64 bebeğe Fe⁺² içeren oral demir preparatlarını vermişler ve Fe⁺³'ün Fe⁺² kadar etkili olmadığını, Hb ve SD'de yükselme olmasına karşın MCV ve serum ferritin değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı yükselme görülmediğini bildirmişlerdir. Gürel ve ark.nın¹⁷ yaptıkları çalışmada oral Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatları DEA olan 50 çocuğa verilmiş ve tedavi sonrası transferrin saturasyonu ve SD değerleri Fe⁺² kullanılan grupta yüksek bulunmuştur. Liu ve ark.nın³⁰ yaptıkları çalışmada, Fe⁺² ve Fe⁺³ kullanılmış ve Fe⁺² ile tedavi edilen hastaların Hb ve ferritin değerlerinin Fe⁺³ verilen hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Sas ve ark.¹⁸ Fe⁺², Fe⁺³ ve ferröz fumarat kullanarak yaptıkları çalışmada 12 haftalık tedavi sonrası incelenen hematolojik parametrelerdeki değişiklikleri her üç grupta paralel bulmuşlardır. Bahar ve ark.¹⁹ DEA olan üç ayrı gruba 3 ay süreyle Ferroglisin Sülfat, Demir III Hidroksit polimaltoz kompleksi ve Ferröz Glukonat tedavisi uygulamışlar ve gruplar arasında üç aylık sürenin sonunda ilaç tolerabilitesi ve Hb, Hct, MCV, RDW, SD, SDBK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Malhotra ve ark.nın²⁰ yaptıkları çalışmada ise Fe⁺² ve Fe⁺³ kompleksi preparatlarının emilim kinetikleri incelenmiş ve Fe⁺² bioyararlanımının anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da, Fe⁺² tedavisi alan hastaların Hb değerleri, Fe⁺³ alan hastalarinkine göre daha yüksekti. Ayrıca Fe⁺³ tedavisi alanların kan parametreleri Fe⁺² + Zn alan hastalarinkine benzerdi.

Çinko ve demirin absorpsiyon yollarında birbirleriyle yarıştıkları ve emilimlerinin birlikte kullanıldıklarında etkilendiği bilinmektedir ancak yapılan çalışmalar bu konuda kafa karıştırıcı sonuçlar ortaya koymuştur.^{14,21,22-25} Endonezyalı çocuklarda yapılan bir çalışmada demir tedavisinin plazma çinko konsantrasyonunu azaltmadığı ve çinko tedavisi demir eksikliği anemisi sıklığını arttırmadığı, bununla beraber çinko ile kombine edilmiş demir tedavisinin tek başına verilen demir tedavisinden daha az etkili olduğu bulunmuştur.²¹ Yine Endonezya'da yapılan başka bir çalışmada tek başına demir tedavisi, Hb ve serum ferritin değerini kombine demir ve çinko tedavisine göre daha fazla yükseltmiştir.²² Bu çalışmaların aksine Kolsteren ve ark.²⁵ Hb düzeyleri 10 g/dL'nin altında olan 216 anemik hastada yaptıkları çalışmada DEA'de kombine demir ve çinko kullanılmasının, sadece demir kullanılmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda kombine Fe⁺² + Zn tedavisi, tek başına Fe⁺² tedavisine göre anemi tedavisinde daha az etkili bulundu. Yine Fe⁺³ tedavisi ile kombine Fe⁺² + Zn tedavisinin kan parametreleri üzerine benzer etkileri vardı.

Çalışmamızda tedavi sonrası her üç grubun ortalama hematolojik değerlerine bakıldığında üç preparatın da anemi tedavisinde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Tedavi etkinliğine göre bir sıralama yapmak gerekirse Ferröz sülfat (Fe⁺²), Ferröz fumarat (Fe⁺²) + Çinko sülfat (Zn) ve Ferrik polimaltoz kompleksi (Fe⁺³) şeklinde sıralayabiliriz.

SONUÇ

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan demir tedavisi destek programı ciddi bir yol katetmiş olmakla birlikte kanımızca halen DE ve DEA önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle süt çocukluğu ve okul öncesi dönemde aneminin erken tanısı ve etkili tedavisinin çocukların büyümeleri, motor ve mental gelişimleri üzerinde çok önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle süt çocukluğu, okul

çağı ve adolesan dönemlerindeki her çocuk DE ve DEA yönünden değerlendirilmelidir. Topluma, ailelere ve birinci basamak sağlık hizmeti sunan hekim ve sağlık personeline konunun önemi daha fazla ve etkili biçimde anlatılmalıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, DEA'nin tedavisinde ağızdan ferröz sülfat (Fe⁺²)

içeren preparatların tek başına kullanımını öneriyoruz.

Teşekkürler

Çalışmamızın istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Zinnet ÇINAR'a teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

- Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* 1999;36(4 Suppl 7):13-23.
- Brugnara C, Zurawski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999;281(23):2225-30.
- Soylu H, Özgen Ü, Babalioğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turkish Journal of Haematology* 2001;18(1):19-25.
- Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World Health Organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1999;129(9):1669-74.
- Çavdar A, Arcasoy A, Gözdaşoğlu S, Cin E, Erten J. [Iron deficiency, trace element and the rate of anemia in Turkish children and adolescents]. Ankara: TUBİTAK Publishing; 1976. p. 1-51.
- Çetin E, Aydın A. [Prevalence and morphological distribution of anemia in children and adolescents who lives in Istanbul: Effects of age, sex and nutritional status with parents' economic and learning status to prevalence of anemia]. *Turkish Archives of Pediatrics* 1999;34(1):29-38.
- Şanlı C, Kocak U, Albayrak M, Oktay A, Aliefendioğlu D, Hizel S. [Frequency of Iron Deficiency Anemia in Children Who Were Admitted to Kırıkkale University Medical School Hospital and its Association With Nutrition]. *The Journal Of The Child* 2005; 5(2):184-9.
- Yılmaz E, Doğan Y, Güngör S, Aydın M, Aygün D. [The prevalence of iron-deficiency anemia among children aged 2 to 11 years]. *Clinical Science and Doctor* 2002;8(1):481-5.
- Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Koçak Ü, Aral YZ. [The Incidence Of Anemia In Children And The Association With Anemia And Infection]. *Ege Journal of Medicine* 2007;46(1): 37-40.
- Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003;112(4):846-54.
- Yalçın SS, Yurdakök K, Açıköz D, Özmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000;42(6):625-30.
- Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Eur J Haematol* 1998; 60(2):119-24.
- Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001;85 Suppl 2:S181-5.
- Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;54(1):152-6.
- Çetin M, Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. [Comparison of ferro sulfat and ferric polymaltose in oral iron treatment]. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology* 1999;9(1):96-100.
- Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr* 2000;42(4):352-3.
- Gürel D, Karatekin G, Nuhoğlu A. [Assessment of Fe⁺⁺ and Fe⁺⁺⁺ effectiveness in the treatment of iron deficiency anemia]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2000;9(2):88-92.
- Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung* 1984;34(11):1575-9.
- Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, sevgican U, Gültepe M, Mete Z. [Comparison of three different drugs in treatment of iron deficiency anemia of children]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002;11(1):1-5.
- Malhotra S, Garg SK, Khullar GK, Malhotra AS, Kondal A, Rana H, et al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26(6):417-20.
- Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001;131(11):2860-5.
- Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekström EC, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):883-90.
- Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, Persson LA. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(3):729-36.
- Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al; for the SEAM-TIZI (South-East Asia Multi-country Trial on Iron and Zinc supplementation in Infants) Study Group. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in southeast Asia. *J Nutr* 2007;137(2):466-71.
- Kolsteren P, Rahman SR, Hilderbrand K, Diniz A. Treatment for iron deficiency anaemia with a combined supplementation of iron, vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(2):102-6.
- Gümrük F, Altay Ç. The iron metabolism and iron deficiency anemia. *Katkı Pediatric Journal* 1995;16(3):265-86.
- Akarsu S, Kilic M, Yılmaz E, Aydın M, Taskin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol*. 2006;116(1):46-50.

28. Vieira AC, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lóla MM, Silva SM, et al. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public daycare centers. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(4):370-6.
29. Bahar A, Karademir F, Aral YZ, Göçmen Y, Gültepe M. [The importance of the zinc protoporphyrine /heme ratio and serum iron levels for the diagnosis of iron deficiency in children.] *Turkish Pediatric Journal* 2003;46(1):24-9.
30. Liu TC, Lin SF, Chang CS, Yang WC, Chen TP. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: a Taiwanese study. *Int J Hematol* 2004;80(5):416-20.
31. Özsoylu S, Özbek N. Bioavailability of iron. *Exp Hematol* 1991;19(10):1065.
32. Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr* 2000;42(4):352-3.