

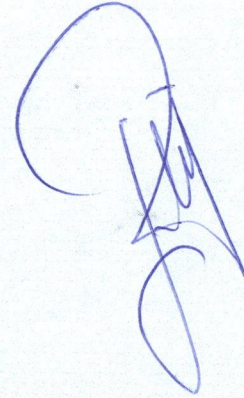
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DANIŞMANI: KLİNİK ŞEFİ DR. AYSEL AYDOĞAN

KATILMA NÖBETLERİNE YAKLAŞIM VE DEMİR TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF KAZANCI

İZMİR-2002



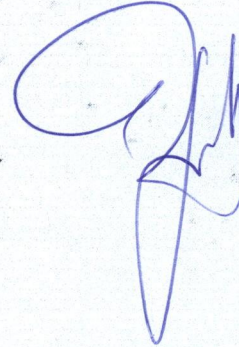
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DANIŞMANI: KLİNİK ŞEFİ DR. AYSEL AYDOĞAN

KATILMA NÖBETLERİNE YAKLAŞIM VE DEMİR TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF KAZANCI

İZMİR-2002



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER.....	5
İSİMLENDİRME.....	5
KLİNİK TANIMLAMA VE DOĞAL ÖYKÜ.....	6
Katılma Nöbetleri	13
Demir Eksikliği Anemisi.....	19
Demir Eksikliği Anemisinin Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR	33
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	44
ÖZET	46
KAYNAKLAR.....	47



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkıları olan klinik şefleri; Sayın Dr. Aysel Aydoğan'a, Sayın Dr. Şükrü Cangar'a, Sayın Doç. Dr. Ceyhan Dizdärer'e, Sayın Doç. Dr. Füsün Atlıhan'a, Sayın Doç. Dr. Mustafa Bak'a ve tüm şef yardımcıları ile başasistanlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik Şefi Sayın Dr. Aysel Aydoğan'a ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman desteğini gördüğüm yetişmemi ve eğitimimi sağlayan aileme, çalışmalarım sırasında sabır gösteren ve yardımcı olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Elif GÜLER KAZANCI

KISALTMALAR

BHS: Breath holding spell

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Mean Corpuscular Volume

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

RDW: Red Cell Distribution Width

Ret: Retikülosit

TS: Transferrin Satürasyonu

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

QTcD: QT Dispersiyonu

E/A: Early diastolic filling / late diastolic filling

IVRT: Izovolumetric Relaxation Time

DT: Deceleration time

GİRİŞ VE AMAÇ

Katılma nöbetleri, erken çocukluk çağı anoksik nöbetlerinin sık görülen bir formudur. İlk defa 17. yüzyılda bir İngiliz herbalisti olan, Nicholas Culpeper tarafından tanımlanmıştır. Çok eskiden beri tanımlanmasına ve erken çocukluk döneminde çok sık görülmesine rağmen, bu fenomenin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (1).

Katılma nöbeti, olumsuz uyarılarla tetiklenen apne, bilinç kaybı ve postural tonusta değişikliklerle karakterizedir. Katılma nöbetleri, en çok yaşamın ilk 12 ayı içinde başlar ve bu çocuklar ilk nöbetlerini 2 yaşına kadar geçirmiş olurlar (2). Klinik olarak siyanotik, pallid (soluk) ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülmektedir.

Katılma nöbetlerinin patogenezinin, otonom sinir sistemindeki disregülasyon sorumlu tutulmaktadır (3). Bu disregülasyonda, azalmış penetrans ile otozomal dominant kalıtımın da rolü bulunmaktadır. Ayrıca demir eksikliğinin de, otonom sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Demirin MSS'deki nörotransmitter sentezinde ve enzimlerin fonksiyonlarında, kofaktör olarak rolü vardır (4). Birçok çalışmada, demir tedavisiyle katılma nöbeti sıklığı ve şiddetinde azalma görülmüştür (5, 6).

Çalışmamızda; katılma nöbetli olguların kardiyolojik, nörolojik ve de KBB tarafından değerlendirilmesi yapılmıştır. Hematolojik açıdan değerlendirilen ve de demir eksikliği anemisi saptanan olgulara, demir tedavisi uygulanarak, bu tedavinin remisyonadaki önemi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı katılma nöbetleri; sağlıklı, normal çocuklarda görülen sık ve korkutucu bir fenomendir. Bunlar birkaç yüzyıldan beri iyi tanınmaktadır. 3 klinik formu vardır: Siyanotik, pallid (soluk), mikst tip; bunlar atak sırasında çocuktaki renk değişikliği ile ilişkilidir. Pallid atakların vagal mekanizmayla oluştuğu varsayılsa da, siyanotik atakların nedeni kesin olmamakla birlikte, multifaktöryeldir.

Katılma nöbetlerinin klinik ve epidemiyolojik yönleri araştırılmış, pratik tedavi yaklaşımları yanında, ilgili respiratuar ve nöral fizyolojik etkileşimler açıklanmıştır.

Çocukluk çağı katılma nöbetleri (BHS), 1950 ve 1960'larda daha da dikkati çekmiş, hem klinik, hem de epidemiyolojik çalışmalarının odağı haline gelmiştir. Araştırmacılar daha çok patofizyolojik mekanizmalar üzerinde durmuşlardır (7).

İSİMLENDİRME

Katılma nöbetlerinin, olay sırasında çocuğun spesifik renklenmesine (siyanotik / pallid) ve spesifik patofizyolojik mekanizmaya dayanan çok sayıda tanımlaması vardır. Literatürde geçen en sık terimler: siyanotik infantil senkop, anoksik konvülsiyonlar, pallid infantil senkop, refleks anoksik nöbetler, nonepileptik vagal ataklar, beyaz refleks senkop şeklindedir.

Klinik olarak belirlenen ve renk değişikliğine dayanan ayırım, ilk olarak 1960'larda Lombroso ve Lerman tarafından ortaya konmuştur (8).

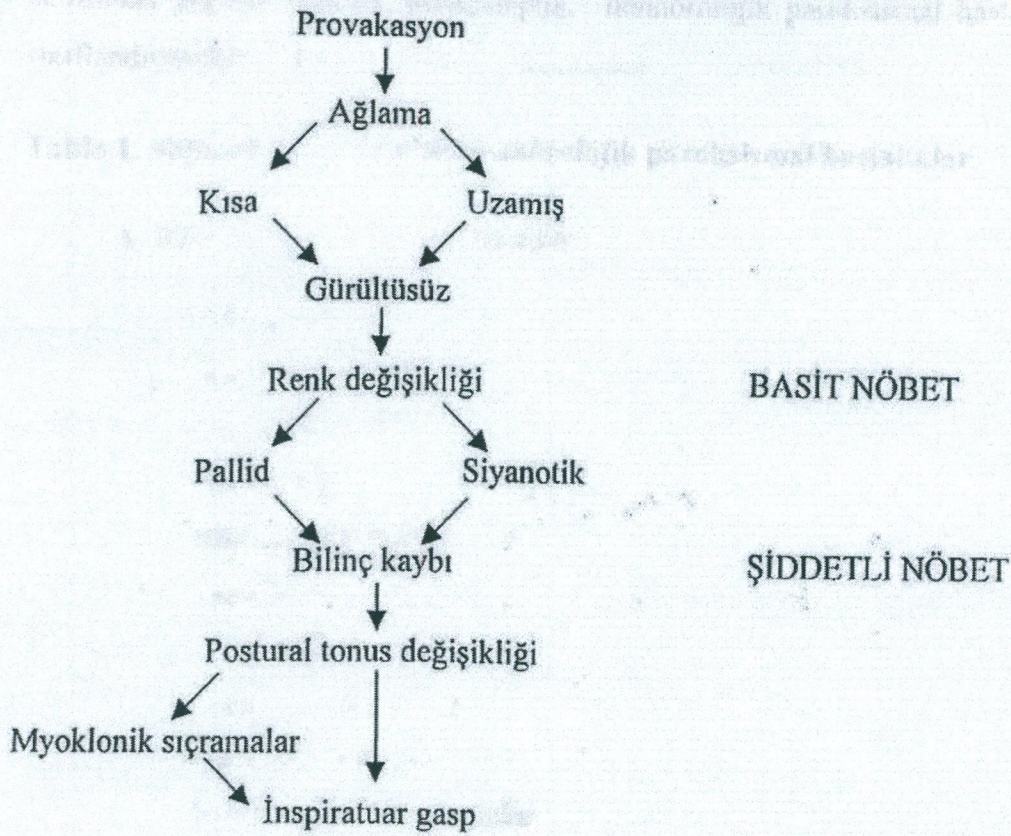
Siyanotik ve pallid renk değişiminin tanınması, sadece farklı grupları ayırmaya yardımcı olmakla kalmayıp, her tipin patofizyolojik karakteristiklerindeki farka da işaret etmiştir. Siyanoz ve solukluk arasında açıkça ayırım yapılamayan durumlarda "mikst" terimi kullanılmıştır.

KLİNİK TANIMLAMA VE DOĞAL ÖYKÜ

Katılma nöbeti ya da nefes tutma nöbeti terimleri yanlış kullanılmaktadır. Bu tanımlama, uzamış inspirasyona sebep olan istemli bir harekete işaret etmekte olup, gerçekte bu epizodlar istemsiz ve refleksiftir. Renk değişikliğinin eşlik ettiği gürültüsüz ekspirasyondan (basit), postural tonusta değişikliklerle beraber, bilinç kaybına (şiddetli) doğru ilerlemesine göre basit veya şiddetli olarak tanımlanabilir.

Katılma nöbeti klinik olarak bir takım evreleri izler. Katılma nöbetinin evrelerine kısaca göz atarsak; nöbet mekanik veya emosyonel stres sonucu ağlama ile başlar (Şekil 1).

Provake edici faktör ağrı, kızgınlık, hırslanma veya korku olabilir. Şiddetli ağlama, ekspirasyon sırasında bir apne nöbeti ile kesilir. Seyrek olarak ağlama olmadan provake edici faktörü takip eden iç çekmeler sırasında da apne gelişebilir. Çocuğun o anda ağzı açıktır ve deri rengi değişmeye başlar. Bu dramatik sessiz devreden sonra zorlu bir inspirasyonla nöbet, bilinç kaybı olmadan sonlanabilir. Bu katılma nöbetinin hafif formudur. Eğer soluk almada blok uzun sürerse; derin siyanoz veya solukluğu bilinç kaybı izler. Bunu tonüs değişikliği takip eder. Miyoklonik jerkler ve idrar inkontinansı bu sırada görülebilir. Soluk almakla nöbet sonlanır. Böyle şiddetli geçirilen bir nöbeti postikal letarji izleyebilir. Bu da katılma nöbetinin şiddetli formudur(7).



Şekil 1. Katılma nöbeti evrel eri.

Böyle bir klinik tablo ile karşılaşınca, birçok olası durumlar akılda tutulmalıdır. Klinisyen, nöbetleri epileptik ve nonepileptik paroksizmal hastalık tablolarından ayırmada bazı ipuçları yakalamaya çalışır. Bu olgulara antiepileptik ilaçlar vermeden önce alternatif etyolojiler gözden geçirilmelidir. Çünkü bu ilaçlar gereksiz yere kullanılmış olabilir ve çocuğu birçok yan etkilere maruz bırakabilir. Gerçek tanıyı koymada özellikle şüpheli durumlarda, evde çocuğun sürekli izlendiği video verileri kullanılabilir. Eğer ciddi bir şüphe varsa, hastanede senkronize video nörofizyolojik monitör kullanılarak tanıya gidilebilir.

Çocuğun yaşı, uyanıklık durumu ve bu duruma şahitlik edebilen yakınındaki kişinin anlattıkları, tanıyı doğrulamada yardımcı olur. Ayrıca epilepsili olgularda bazen nonepileptik semptomlar görülebilir. Prensky (1992)

tarafından yapılan tabloda; nonepileptik, nonn rolojik paroksizmal hastalıklar sınıflandırılmıştır (10).

Tablo 1. Sistemik nonepileptik nonn rolojik paroksizmal hastalıklar

A. Davranışlarla ilgili hastalıklar

- Tet spelleri
- Kardiak aritmiler
- Hipoglisemi
- Hipokalsemi
- Hidrosefalik speller
- Hipertiroidi
- Periyodik paraliziler
- Gastro  sefageal reflü
- İlaça maruz kalma
- Serebrovasküler durumlar

B. Tonus veya bilinç kaybı bozuklukları

- Senkop
- Narkolepsi / Katapleksi
- Dikkat eksikliği ile giden hiperaktivite sendromu

C. Respiratuar bozukluklar

- İnfant apne
- Katılma nöbetleri
- Hiperventilasyon sendromu
- Davranışsal bozukluklar
- Kafayı bir yere vurmak
- Geviş getirmek
- Kabus görmek
- Gece ter rleri
- Uyurgezerlik
- Panik ataklar

- Psikotik durumlar
- Stereotipik davranışlar (Otizm, Rett's sendromu)

E. Seyrek görülen bozukluklar

- Jitteriness ya da tremor
- Tüylerin ürpermesi
- Selim uyku myoklonileri
- İrkilme
- Tikler
- Paroksizmal koreatetoz
- Psödonöbetler nöbetler
- Göz hareketleri
- Kafa sallama.

Ayırıcı tanıda en sık olarak epileptik nöbet, ortostatik senkop, apne, gizli beyin sapı tümörü, gizli beyin sapı malformasyonu, familial disotonomi, Rett sendromu, uzun QT sendromu düşünülmelidir.

Katılma nöbetini gerçek epileptik nöbetten ayırtetme, tanıda genellikle ilk basamaktır. Epileptik nöbetler de vücut tonusu, postür ve deri renginde değişikliklere sebep olabilmesine rağmen, musküler tonus ve postürdeki değişiklik, renk değişikliği gelişiminden öncedir. En önemli ayırtedici özellik, nöbetin öncesinde gelişen anormal ritmik elektro ensefalografik deşarjın varlığı ve bunun klinik değişikliklere yol açmasıdır. Katılma nöbeti ile epileptik nöbet arasında ayırtedici özellikler tablo 2' de gösterilmiştir (7).

Tablo 2. Katılma nöbeti ile epilepsi arasındaki farklılıklar.

Özellikler	Katılma Nöbeti	Epilepsi
Provake edici faktör	Vardır	Genellikle yoktur
Ağlama	Başlangıçta vardır	Genellikle yoktur
Uyku sırasında görülür	Hiç görülmez	Sık görülür
Renk değişikliği	Şuur kaybından önce görülür	Varsa, nöbetin başında görülür
Opistotonus	Genellikle vardır	Nadiren görülür
EEG	Normal	Genellikle anormal

Ortostatik senkop, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer olasılıktır. Sıklıkla ağlama eşlik etmediğinden senkopun önceden tahmin edilebilirliği daha azdır. Çocuğun medikal hikayesi, sıklıkla düşmeye karşı korunma çabaları ile birlikte olan postural kas tonusunun hızla kaybının olduğu, daha ani bir başlangıcı içermelidir. Bu, vücut pozisyonunun hızlı değişikliği sonucu gelişebilir ve horizontal postüre geçince hemen düzelebilir.

Santral veya obstrüktif apne de, bilinç kaybı ve tonik postür ile sonlanan hipoksiye sebep olabilir. Göğüs duvarı hareketi veya respiratuar efor yokluğunda ve respiratuar hava akımı olmadığında, apne santral kabul edilir. Respiratuar hava akımı olmaksızın göğüs duvarı hareketi ve respiratuar efor görülmesi obstrüktif paterni destekler. Katılma nöbetinin klinik sırası ve tanımlaması, bu olayların sağlıklı, normal çocuklarda uyanıklık sırasında oluştuğunu gösterir. Tanımlama, böylece uyku sırasındaki nöbetleri içermeyecektir.

Katılma nöbetinin diğer spesifik nedenleri, beyin sapının pontomedüller alanında disfonksiyona sebep olabilen gizli veya belirgin beyin sapı lezyonlarıdır. Arnold Chiari malformasyonu gibi malformasyonlar bu kategoride

sayılabilir (10). İntrensek beyin sapı infiltratif prosesleri nadir bir olasılıktır (11). Hastalığın doğal seyri ile beraber fizik muayene ve klinik hikaye sonuçları gerçek katılma nöbetini, bu sekonder proseslerce oluşanlardan ayırmada yeterlidir. Katılma nöbeti, Rett sendromda otistik kızlarda veya familial disotonomi (Riley Day Sendromu) de görüldüğü gibi daha jeneralize bir bozukluğun parçası da değildir (8, 12, 13). Korneal ülserasyon, dildeki fungiform papillaların yokluğu, sıcaklık instabilitesi, yüzeyel cilt duyusunda azalma gibi Riley – Day sendromunun tipik işaretleri, bu bozukluğu ayırtetmede yardımcıdır. Belli durumlarda, gastroösefageal reflü, intrakardiyak veya ekstrakardiyak şantlar, uzun QT sendromu veya kardiyak aritmi de düşünülmelidir (14).

Elektrokardiyografi uzun QT sendromu açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Uzun QT sendromu nadirdir, ama potansiyel olarak anoksik nöbetlere neden olduğu için malingndir (15,16). Dimario ve arkadaşları ağır siyanotik ve soluk tip katılma nöbetlerinde, kardiyak vagal tonusun modülasyonunda aracılık eden parasempatik regülasyonu araştırmışlardır. Soluk tip katılma nöbetli olgularda belirgin ve farklı olarak respiratuar sinüs aritmisi saptamışlardır (17). Bu çalışma primer santral parasempatik bozukluktan kaynaklanan otonom sinir sistemi disregülasyonunu desteklemektedir.

Küçük infantlarda katılma nöbetleri değerlendirildiğinde, epizodik üst hava yolu obstrüksiyonu ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Çocuk ve infantlarda ekstratorasik hava yolu obstrüksiyonu sık görülür (18,19). Tiroglossal duktus kisti dil kökünde nadir olarak görülen konjenital bir lezyondur. İnfantlarda hava yolu obstrüksiyonuna yolaçabilir (20). Lingual tiroglossal duktus kisti, katılma nöbeti benzeri klinikle presente olur. Primer trakeomalasinin doğal gidişatı da, siyanotik tip katılma nöbeti ataklarına benzer.

Trakeanın valleküler kistleri, epiglottik kistler ve lingual mukoseller, tüm kistik kitle lezyonları beslenme ve solunumsal semptom oluşumuna yol açabilirler (18,19).

Beslenme güçlükleri tarifleyen yada anamnezde özellikle supin pozisyonda intermitan stridor gelişen hastalarda, üst hava yolu değerlendirilene kadar katılma nöbeti tanısı konmamalıdır.

Çocuklarda katılma nöbetinin doğal öyküsü tablo 3 de özetlenmiştir (8,21,24). Bu veriler, geçen birçok dekadda yayınlanmış çalışmaların bir derlenmesinden elde edilmiştir . Çalışmaların refrospektif özelliği ve sıklıkla tam olmayan izlemler nedeniyle belli değişkenler için kesin rakamlara ulaşmak güçtür. Veri toplamadaki farklılıklara rağmen, bilgilerin çoğu tamamlayıcıdır ve mantıklı bir klinik tekrar sağlar.

Tablo 3. Katılma nöbetlerinin klinik özeti

Değişken	Klinik Bulgular
* Klinik tipleri	Siyanotik / pallid
* Prevalans (%)	
Şiddetli	0,1 – 4.6
Basit	≥ 27
* Rölatif sıklık (%)	
Siyanotik	62
Pallid	19
Mikst	19
* Başlangıç yaşı (ay)	
Siyanotik	Neonotal – 18
Pallid	12 - 24
* Remisyon (%)	
4 yaşında	50
6 yaşında	90
* Sonrasında senkop	
Siyanotik	Nadir
Pallid	% 17
* Pozitif aile öyküsü	% 20 – 30
* Oküler kompresyona pozitif reaksiyon (%)	
Siyanotik	25
Pallid	61 - 78

9. NADH – methemoglobin redüktazda artış
10. Eritrosit glutamik oksalo asetik transaminazında artış
11. Serbest eritrosit protoporfirinde artış
12. Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

B. Diğer dokular

1. Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom – C, sitokrom oksidaz)
2. Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz)
3. Monoamin oksidazda azalma (MAO)
4. Üriner norepinefrin ekskresyonunda artma
5. Tirozin hidroksilasyonunda azalma
6. Sellüler büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
7. Kısa süreli demir azlığını takiben persistan beyin demir noksanlığı
8. Plazma çinko düzeyinde değişiklikler.

Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı

İyi bir öykü alınması, fizik inceleme, tam kan sayımı, eritrosit indeksleri ve periferik kan yaymasının değerlendirilmesi ile tanı konur. Çocuklarda yaşa göre ortalama hemotolojik değerler; Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çocuklarda yaşa göre normal ortalama hematolojik değerler (28).

Yaş	Hb (g/dl)	Htc	RBC (x 106 / cm ³)	MCV (fl)	MCH (pg)	M CHC (%)
Kordon kanı	16,8	55	5,3	107	34	32
1. gün	18,4	58	5,7	108	35	32,5
1. hafta	17	53	5,3	99	33	33
2. hafta	16,8	50	5,1	96	32	33
2. ay	13,3	38,9	4,5	85	30	34
3. ay	12,5	37	4,5	84	29	34
4. ay	12,4	36,5	4,5	79	27	34
6. ay	12,3	36,2	4,6	78	27	34
8. ay	12,1	35,8	4,6	77	26	34
10. ay	11,9	35,5	4,6	77	26	34
1 yaş	11,6	35,2	4,6	77	25	33
2 yaş	11,7	35,5	4,7	77	25	33
4 yaş	12,6	37,1	4,7	80	27	34
6 yaş	12,7	37,9	4,7	80	27	33
8 yaş	12,9	38,7	4,7	80	27	33
10-12 yaş	13	39	4,8	80	27	33
Erkek	16	47	5,4	87	29	34
Kadın	14	42	4,8	87	29	34

Tablo 6. Demir eksikliği anemisi için gerekli testler (28).

1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)

Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleriyle desteklenmesi

a. MCV' de azalma

b. MCH' nin 27 pg altında olması

c. MCHC' nun % 30'un altına düşmesi.

2. Serbest eritrosit protoporfirinde artma

3. Serum ferritininde azalma

4. Serum demirinde azalma

a. Serum demir bağlama kapasitesinde artma

b. Satürasyonda (% 16'nın altında) azalma

5. Serum solubl transferrin reseptör düzeyinde artma

6. Terapötik demir tedavisine cevap

a. Tedaviyi takiben 5-10. günler içinde retikülositoz

b. Retikülositozu takiben günde 0,25-0,4 g/dl/gün ve hemotokritte günde, % 1 artış.

7. Kemik iliği

Demir içeren eritroblast sayısının (sideroblast) demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk

Serum Ferritin Düzeyi

Ferritin çoğu hücrelerde bulunsada, bir kısmı da serumda bulunur. Ferritin düzeyi genellikle direkt olarak demir depolarını yansıtır (33). Serum ferritin düzeyi demir eksikliğinde düşer ve fazlalığında artar (34). Toplam vücut demir depolarının düzeyini, karaciğer hastalığı infeksiyon ve/veya kronik inflamasyon yokluğunda doğru olarak gösterir. Normal plazma ferritin düzeyleri, yaş ve cinse göre farklılık gösterir. Çocukluk yaş grubunda 12 ng/ml altında

ferritin, demir depolarının azaldığını ve demir eksikliğin 1.evresini gösterir (50).

Serum Demiri

Serumdaki demirin hemen hemen hepsi transferrine bağlıdır. Serum demir düzeyi, 3 yaştan sonra diurnal değişiklikler gösterir (36). Sabah saatlerinde serum demiri en yüksek düzeydedir. Bu nedenle örneklerin hep aç karnına ve sabahları alınması gerekir. Serum demir düzeyinin $30 \mu\text{g/dl}$ ya da $5.4 \mu\text{mol/l}$ 'in altında oluşu demir eksikliğine işaret eder ve 2.evreyi gösterir.

Total Demir Bağlama Kapasitesi

Demire göre daha az biyolojik varyasyon gösterir. Total demir bağlama kapasitesinin normal değerleri $250 - 400 \mu\text{g/dl}$ 'dir. Demir eksikliğinde serum demiri düşerken, total demir bağlama kapasitesi artar. Transferrin saturasyonu serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ve 100 ile çarpılması ile elde edilir. Çocuklarda transferrin saturasyonunun % 16'nın altında olması ve total demir bağlama kapasitesinin $400 \mu\text{g/dl}$ 'den yüksek olması demir eksikliğini gösterir (37). Transferrin saturasyonunun azalması ve demir bağlama kapasitesinin yükselmesi de 2.evre bulgusudur.

Eritrosit Demir Kompartmanı

Demir eksikliğinde eritrosit protoporfirin düzeyi, ikinci evre sonuna doğru yükselmeye başlar. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyinin yükselmesi demir eksikliğine spesifik değildir. 4 yaşın altında $80 \mu\text{g/dl}$, 4 yaş üzerinde $70 \mu\text{g/dl}$ üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilir.

Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Aneminin tanısı ve tipinin belirlenmesinde bu parametreler kullanılır. Eritrosit hacmi (MCV), hemoglobin konsantrasyonuna göre çok daha değerli bir göstergedir. Düşük MCV, MCH değeri, demir eksikliği anemisi için tipiktir. MCHC ise; demir eksikliğinde en son bozulan indekstir ve % 30'un altındadır. Anizositoz demir eksikliği anemisinin erken ve önemli bir bulgusudur. Anizositozu RDW gösterir. Normal değeri % 11,5 – 14,5 arasındadır. % 14,5 üzerindeki değerler demir eksikliğini düşündürür. Bu veriler demir eksikliğinin 3.evresi olan anemi fazını gösterir.

Kemik İliği İncelemesi

Demir eksikliği anemisini diğer anemilerden ayırt etmekte güçlük olduğunda başvurulmuş invaziv bir yöntemdir. Demir eksikliğinde, sitoplazmik matürasyonda gecikme vardır ve boyanabilen demir azalmıştır veya yoktur (31).

Serum Transferrin Reseptörü

Son yıllarda serum transferrin reseptörü, doku demiri konusunda fonksiyonel demir eksikliğinde niteliksel bir ölçüm olarak gündeme gelmiştir. Serum transferrin reseptöründeki değişiklikler, fonksiyonel demir eksikliğinin erken dönemlerinde başlar. Transferrin reseptörü, ferritin gibi akut faz reaktanı değildir. Ferritine göre çok daha az analitik ve biyolojik değişkenliğe sahip olduğu için, transferrin reseptörünün güvenilirliği daha fazladır (37). Demir eksikliği anemisinde plazma transferrin reseptörü düzeyi ile kemik iliği eritroid aktivitesi arasında korelasyon vardır. Serum transferrin reseptörü, demir tedavisi ile önce daha da artar ve retikülosit krizinden iki gün önce maksimum olur, sonra tedavi ile normal düzeyine iner. Serum transferrin reseptörünün asıl kaynağının retikülosit değil, polikromatofilik eritroblastların olduğu düşünülmektedir.

Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi

Oral ferröz (Fe^{++}) sülfat kullanımı, tedavide ilk seçenek olmalıdır. Demirin iki öğün arasında verilmesi, C vitamini ile birlikte alınması ve demir tedavisi sırasında etten zengin diyetin kullanılması demirin emilimini artırır. Ağızdan demir tedavisi 3-6 mg/kg elementer demir miktarı olacak şekilde önerilmektedir. Tedaviden 3-4 gün sonra retikülosit artışı başlar ve 7. günde maksimal düzeye ulaşır. Hemogloblin düzeyi yükselip stabil bir hal aldıktan sonra, tedaviye depoları doldurmak için 4-6 hafta daha devam edilmelidir. Tedaviden yaklaşık 3 ay sonra mikrositoz ve serbest eritrosit protoporfirini normale döner (47).

Demir Eksikliği Anemisinin Santral Sinir Sistemine Etkileri

Demir; santral sinir isteminin normal yapı ve fonksiyonunun korunmasında önemli bir elementtir. Beyinde demir miktarı azalmasının; nörotransmitterleri, özellikle de dopamin – opiyat sistemlerini etkileyerek kognitif fonksiyonlarda, motor aktivitede ve termoregülasyonda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (54).

Birçok çalışmada, fonksiyonel sinir sisteminde demirin rolü iddia edilmektedir. Voorhess ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan hastalarda monoamin oksidaz aktivitesinde düşüşün sonucu olarak; üriner norepinefin ekskresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir (41).

Demir; myelinizasyon ve nörotransmitter sentezinde kofaktör olarak önemli bir rol oynamaktadır (42). Bundan dolayı demir eksikliğinin nörolojik fonksiyonları aksattığı belirlenmiştir.

Güncel bir yayında Daud ve arkadaşları, demir tedavisinin katılma nöbetlerinin sıklığında ve şiddetinde anlamlı bir düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir (40). Aneminin eşlik ettiği ya da etmediği demir eksikliği de kendi başına otonomik sinir sistemini ters etkilemektedir.

Katılma nöbeti oluşması için, genetik geçen otonomik disregülasyonla emosyonel faktörler etkileşmektedir. Demir eksikliği bu yönelimi arttırmakta veya genetik materyalin altında yatmadığı vakalarda ön plana çıkmaktadır.

Katılma Nöbetlerinde Tedavi

Katılma nöbeti olan çocukların tedavisinde aileye sadece psikolojik yaklaşımda bulunmak tedavinin değişmeyen ilk basamağıdır. Böylece, ailelerin katılma nöbetinin başlama noktasının altında yatan mekanizmaları anlamalarını sağlamak tedavi için kritiktir. Aileler için çocuklarında emosyonel üzüntüyü provoke edebilecek tüm durumlardan kaçınma girişimi ne mümkün, ne de yardımcıdır (27,35).

Katılma nöbeti sırasında, çocuğu kafa travması ve aspirasyondan korumak için lateral – supin pozisyonda tutmak gerekir. Aileye bu pozisyon tarif edilmelidir.

Aileyi çok huzursuz edecek kadar sık ve şiddetli katılma nöbeti geçiren çocuklarda atropin veya diğer vagalitik ajanların kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi, oküler kompresyon sırasında çekilen EEG-EKG trasesinde, bradikardi veya asistol oluşan çocuklar için, uygun görülmektedir. Bu amaçla, günde 3 kez 0,01 mg dozlarda oral alınan atropin sülfatın, bradikardi ve asistolün eşlik ettiği katılma nöbetlerini önlemede başarılı olduğu görülmüştür (8, 24, 35, 54). Transdermal skopalamın, oral teofilin ve pacemakerlar uygulanan diğer tedavilerdir (54).

Bu tedaviler, uygun uyarılarla birlikte sadece günde multipl, nöbeti olan dikkatli seçilmiş hastalara sağlanmalıdır. Özellikle, beklenen doğal öyküye

uymayan çocuklardaki klinik seyir, diğer tanılar (epileptik nöbetler), her zaman katılma nöbetine eşlik edebileceğinden dikkatli monitorize edilmelidir.

Proflaktik antikonvülzan kullanımına dair anekdot şeklindeki yayınların geçerli desteği yoktur. Yeni bir yayın, katılma nöbeti ile birlikte uzamış konvülsiyonların tedavisinde, antiepileptik ilaç kullanımının nöbetleri önlemediğini ortaya koymuştur (28).

Demir, santral sinir sisteminin normal yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önemli bir elementtir. Politt ve Leibel azalmış doku demirinin, serebral oksidatif metabolizmayı etkileyerek davranış değişiklikleri oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (51). Ayrıca son zamanlarda, demirin gerçek rolünün, myelin formasyonu ve nörotransmitter sentezi üzerine olduğundan bahseden çalışmalar mevcuttur (36,52,53). Tüm bu çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerine negatif etkilerine yönelik dolaylı kanıtlar elde edilmiştir. Demir tedavisiyle, bu nörotransmitterlerin fonksiyonlarının düzeltilmesi nöbetlerin kontrolünde etkili olabilir (4,54,55).

Birçok çalışmada demir tedavisiyle katılma nöbetinin sıklığı ve şiddetinde azalma gösterilmiştir (5,6). Bu verilere dayanarak, anemi varsa tedavi edilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2000-Şubat 2001 tarihleri arasında, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran, enfeksiyonu ve sistemik hastalığı olmayan 6 ay-4 yaş arasındaki 50 katılma nöbetli olgu alındı. Olguların 29' u erkek, 21' i kız idi. Katılma nöbeti tanısı, spellin gözlemi ve ailenin anamnezine dayanılarak pediatrik tarafından konuldu.

Katılma nöbeti; çocuğun ağlama sürecinde, derin inspiryum sonrası ekspiryumda soluk durması (tutulması) şeklinde tanımlandı (9).

Speller siyanotik, pallid ve mikst olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya Hb seviyesi ≤ 6 gr/dl olan, febril konvülsiyon ve epilepsi öyküsü olan, antikonvülsan tedavi görmüş hastalar ve de klinik olarak mental yetersizlik ya da ağır malnütrisyonlu olgular alınmadı.

Başlangıçta detaylı bir şekilde aile anamnezi alındı. Nöbetlerin başlangıç ayı ve tanı ayı, nöbet sıklığı, nöbetlerin tipi, benzer atakların ailede olup olmadığı, bilinç kaybı ve ailede sigara kullanımı hakkında bilgi sağlandı. Counter gen-S sayacı kullanılarak, her olgunun hemoglobin konsantrasyonu, MCV, MCH, RDW değerleri saptandı. Serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri için sabah aç olarak kan örnekleri alındı. Demir eksikliği anemisi saptanan ve tedaviye alınan olgulara üç ay sonrasına aynı parametrelerin kontrolü planlandı..

Ferritin; Quantex marka kit kullanılarak türbidimetrik yöntem ile İLAB 900 Autoanalyzer cihazı ile çalışıldı.

Total demir bağlama kapasitesi; Levy ve Vitacce'nin yöntemlerine uygun olarak ansatüre demir bağlama kapasitesi ile demirin toplamına dayanan Sentinel marka kit ile İLAB 900 Autoanalyzer cihazında çalışıldı.

Transferin saturasyonu; serum demirinin total demir bağlama kapasitesine oranı olarak hesaplandı.

Olguların kan şekeri ve kalsiyum konsantrasyonları da ölçüldü. Elektroensefalografi (EEG), elektrokardiyografi (EKG) ve bazı olgularda ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirme yapıldı. Obstrüktif patolojiler açısından da KBB uzmanları tarafından konsülte edildi.

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde, anemi sınırı olarak World Health Organization (WHO)'nun önerdiği (Hb)<11 gr/dl değeri alındı (28).

Tablo 7. Demir eksikliği anemisi için kriterler (28).

Hb (g/dl)	MCV (fl)	Ferritin	TS (%)
<11	<70	<10	<12

50 Katılma nöbelli olgunun 34'ünde demir eksikliği anemisi saptandı. Bu olgulara 3 ay boyunca 6 mg/kg/gün oral demir +2 tedavisi verildi. Anemisi olmayan 16 katılma nöbelli olguya herhangi bir tedavi verilmeden ailenin bilinçlendirilmesiyle 3 ay izlendi.

Olguların klinik durumu ve nöbet sıklığı ayda bir değerlendirildi.

Atakların sıklığı anne tarafından kaydedilen takvimli çizelgeye göre belirlendi. 3 ayın sonunda tedaviye yanıt 3 kategoride değerlendirildi.

1. Tam yanıt; (Hİç atak yok)
2. Kısmi yanıt; $\geq 50\%$ nöbetlerde azalma
3. Minimal yada yanıtı; $\leq 50\%$ nöbetlerde azalma veya atak sayısı aynı

Anemi ve anemisi olmayan katılma nöbetli olguların tüm verileri, istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows Version 6.0 paket programı kullanılarak Student's t testi uygulandı.

Çalışmada, ventrikül repolarizasyonundaki bölgesel farklılıkların yüzey EKG sindeki göstergesi olan QT dispersiyonu 38 olguda incelendi. Bu olguların 16'sı anemisi olmayan, 10'u ise anemisi düzelen ve tetkiki kabul eden katılma nöbetli olgulardı. Kontrol grubunu ise 12 sağlıklı olgu oluşturdu. .Ekokardiyografik olarak, sağ ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm çocukların EKG kayıtları, istirahat halinde ve yatar pozisyonda, 25 mm/sn hızda kayıt yapan 12 derivasyonlu Nihon Kohden Cardiofax marka EKG cihazı ile alındı. Kalp hızı DII derivasyonunda, ardışık üç RR aralığından hesaplanarak ortalaması alındı. QT intervali QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının T-P izoelektrik hattında sonlandığı nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. T dalgasının sonlanma noktası, saptanamayan derivasyonlar çalışmadan çıkarıldı. QT intervali, kalp hızına göre değişkenlik gösterdiği için kalp hızına göre düzeltilmiş QT değerleri, Bazett formülüne göre hesaplandı (52).

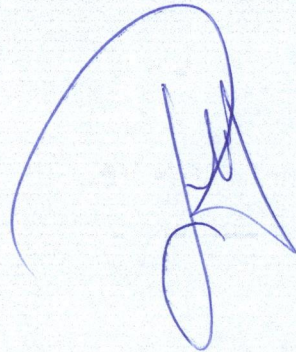
$$[QT_c = \text{ölçülen QT (msn)} / \sqrt{RR (\text{msn})}]$$

Tüm hastalarda en az 9 derivasyonda bu değerler ölçüldü. Her hasta için maximum ve minimum QTcD değeri, maksimum ve minimum QTc değerleri belirlendi. QTcD değeri maksimum ve minimum QTc intervali arasındaki fark

olarak hesaplandı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından elle ve 10 milisaniyelik hata payı kabul edilerek yapıldı.

Ekokardiyografik olarak, erken diyastolik ve geç diyastolik doluş parametrelerinin oranı (E/A), izovollümik gevşeme zamanı (IVRT) ve deselerasyon zamanı (DT) incelendi.

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak SPSS 6.0 paket programından yararlanıldı. Katılma nöbetli grupla kontrol grubu birbirleriyle QTc max, QTcmin, QTcD, E/A, IVRT, DT değerleri açısından "Student T testi" ile değerlendirildi. $P < 0,05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi. Elde edilen tüm değerler (+SD) olarak verildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan 6 ay-4 yaş arası 50 katılma nöbetli olgunun, 34'ünü demir eksikliği anemisi olan olgular, 16'sını anemisi olmayan grup oluşturdu. Her iki grubun klinik özellikleri tablo 8 de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler	Demir eksikliği anemisi olan grup (n=34)	Anemisi olmayan grup (n=16)
CİNSİYET		
Erkek	20 (%59)	8 (%50)
Kız	14 (%41)	8 (%50)
Ortalama Başlangıç ayı	10,05±3,89	12,25±5,55
Ortalama Tanı ayı	15,73±5,96	18,0±7,0
Nöbet sıklığı/Ay		
<5	13 (%38)	10 (%62)
5-29	13 (%38)	5 (%31)
>29	8 (%24)	1 (%7)
ATAK TİPİ		
Siyanotik	29 (%85)	6 (%37)
Pallid	1 (%3)	7 (%44)
Mikst	4 (%12)	3 (%19)
BİLİNÇ KAYBI		
Evet	29 (%85)	7 (%44)
Hayır	5 (%15)	9 (%56)
POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ		
Evet	10 (%29)	8 (%50)
Hayır	24 (%71)	8 (%50)
AİLEDE SİGARA KULLANIMI	5 (%15)	4 (%25)

Katılma nöbetli olguların ortalama başlangıç yaşı 11 ay olarak saptandı. Nöbetler bu vakaların %46'sında 12 aylıktan, %96'sında 24 aylıktan küçükken başlamıştı.

Katılma nöbetli 23 olgu her ay beşten az atak, 18 olgu her ay 5-29 atak, 9 olguda her ay 29'dan fazla atak geçirmekteydi.

Olguların %70'inde siyanotik atak tipi gözlemlendi.. Siyanotik atak tipi demir eksikliği anemisi olan grupta %85, anemisi olmayan grupta %37 idi.

Bilinç kaybı, olguların %72'sinde saptandı. Tüm hastaların %36'sında çocuklukta katılma nöbeti geçiren bir aile bireyi tanımlandı.

Anemisi olan katılma nöbetli olguların 2'sinde hafif, 2'sinde orta derecede olmak üzere 4 olguda EEG anormallliği kaydedildi. 6 ay sonraki kontrol EEG'leri normal olarak saptandı.

Obstrüktif patolojiler açısından KBB uzmanları tarafından değerlendirilen olguların 7'sinde adenoid vegetasyon, 1 vakada da tirogossal duktus kisti saptandı.

Demir tedavisine olguların cevabı ve remisyonun değerlendirilmesi Tablo 11' de gösterildi.

Tablo 11. REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

REMİSYON (n%)	Demir eksikliği anemili grup (n%)	Anemisi olmayan grup (n%)	P değeri
Nöbet atağında azalma/ay			
• TAM	22 (%64.8)	1 (% 6.2)	P <0,05
• KİSMİ (≥ 50)	7 (%20.5)	5 (% 31.3)	P < 0,05
• YANITSIZ (≤ 50)	5 (%14.7)	10 (% 62.5)	P <0,05

Demir tedavisi alan olguların %85.3 'de tam ya da kısmi yanıt, anemisi olmayan grupta %37,5 tam yada kısmi yanıt saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0,05$).

Anemili olguların kan indeksiyle ilişkili demir tedavisine yanıtı; tam ve kısmi remisyonu olan olgularla, yanıtı olmayan olgularda incelendi (Tablo-12).

Tablo 12: Bazal kan indeksiyle ilişkili demir tedavisine yanıt

Yanıt	Hb (gr/dl)	MCV (fl)	Serum demiri (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	TS (%)	Ferritin (ng/ml)
Tam ve kısmi yanıt (n=29)	9,15±1,28	60,37±6,1	31,73±15,89	422,45±79,16	6,89±2,65	6,79±2,46
Yanıtı olmayan (n=5)	10,2±0,19	62,17±4,79	34,2±4,38	417,2±4,38	8,2±1,79	8,2±0,84
P değeri	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Anemili grupta demir tedavisine yanıtla, sadece hemoglobin seviyesi anlamlı olarak saptandı. Demir tedavisine tam ve kısmi yanıt veren olguların hemoglobin seviyesi, yanıtı olmayan olgulardan düşüktü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bir farktı ($p < 0,05$).

Her iki grupta MCV, Serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu ve ferritin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Anemisi olmayan 16 vaka ve 3 ay demir tedavisi kullanıldıktan sonra anemisi düzelen 10 vakada dahil olmak toplam 26 katılma nöbetli ve 12 sağlıklı olguda, QT dispersiyonu ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı (Tablo 13,14,15).

QT dispersiyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). QTc max siyanotik ve soluk tip nöbetli olgularda normal sınırlarda bulunmasına rağmen, soluk tip nöbet geçiren grupta siyanotik gruba oranla anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,05$).

Ekokardiyografik değerlendirmede; katılma nöbetli olgularla sağlıklı olgular arasında diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ayrıca elektrokardiyografik değerlendirmede, 4 vakada respiratuar sinüs aritmisi saptandı. Ekokardiyografik olarak, 3 vakada sol ventrikülde pseudocorda tendinea, 1 vakada sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon saptandı.

Tablo 13. Grup I (Katılma nöbetli) ve Grup II'nin (Kontrol) QTc max, QTc min, QTcD, R-R intervali yönünden karşılaştırılması

	Grup I (n=26)	Grup II (n=12)	P
QTc max (msn)	420±20	440±30	p>0,05
QTc min (msn)	350±20	370±20	p>0,05
QTcD (msn)	70±30	70±20	p>0,05
R-R (msn)	70±60	40±20	P>0,05

Tablo 14. Siyanotik ve soluk tip nöbet geçiren olguların QTcmax, QTcmin, QTcD yönünden karşılaştırılması

	Siyanotik tip N=20	Soluk tip N=6	P
QTc max (msn)	420±20	440±30	P<0,05
QTc min (msn)	350±20	360±10	p>0,05
QTc D (msn)	70±30	80±20	p>0,05

Tablo 15. Grup I (Katılma nöbetli) ve Grup II'nin (Kontrol) ekokardiyografik olarak erken diyastolik ve geç diyastolik doluş parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=26)	Grup II (n=12)	P
E/A	2,35±5,8	1,92±0,43	P>0,05
IVRT (msn)	66,81±15,97	61,19±14,29	P>0,05
DT (msn)	95,13±19,44	95,57±21,94	p>0,05

TARTIŞMA

Katılma nöbetleri, erken çocukluk çağı anoksik nöbetlerinin korkutucu bir formudur. Sağlıklı çocukların yaklaşık % 27 sini etkilemektedir. Siyanotik, pallid ve mikst olmak üzere 3 formu vardır. Sıklıkla siyanotik tipte görülmektedir (8).

Katılma nöbetlerinin klinik tipleri üzerine yapılan çalışmalarda siyanotik tip %54-67, pallid tip % 19-22, mikst tip % 12-19 sonuçları elde edilmiştir. (8,9)

Bizim çalışmamızda % 70 siyanotik tip, % 16 pallid tip, % 14 mikst tip nöbet saptanmıştır.

Pallid tip nöbetler; vasovagal mekanizmayla, siyanotik tip nöbetler; multifaktöryel etkileşimlerle oluşmaktadır.

Katılma nöbetlerinde genetik geçen otonom disregülasyonla emosyonel faktörler etkileşmektedir. Demir eksikliği, bu yönelimi arttırmakta veya genetik materyalin altında yatmadığı vakalarda ön plana çıkmaktadır (25).

Demir, santral sinir sisteminin normal yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önemli bir elementtir. Politt ve Leibel azalmış doku demirinin, serebral oksidatif metabolizmayı etkileyerek davranış değişiklikleri oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (51). Ayrıca son zamanlarda, demirin gerçek rolünün myelin formasyonu üzerine olduğundan bahseden çalışmalar mevcuttur. (36,52,53). Sinir hücrelerinin uzantılarını kopyalayan myelin kılıflar, beyinden çıkan sinyalleri, elektriksel uyarılar halinde iletmektedir. Myelin kılıf fonksiyonları yetersiz ise, uyarılar iletilemez ve sonuçta sinir hücresi fonksiyonu bozulur. Oligodendrositlere myelin yapımında yağ asitleri ve kolesterol sentezi için demir gereklidir (30). Tüm bu çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerine negatif etkilerine yönelik dolaylı kanıtlar elde edilmiştir.

Ayrıca beyin eritropoetin üretiminin, katılma nöbetleri gibi hipoksik durumlarda koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (54,55).

Demirin MSS' deki nörotransmitter ve enzimlerin fonksiyonlarında rolü vardır. Demir tedavisiyle, bu nörotransmitterlerin fonksiyonlarının düzeltilmesi nöbetlerin kontrolünde etkili olabilir (4, 54, 55).

Katılma nöbetli tüm anemik çocuklarda, oral demir tedavisiyle, Hb seviyesindeki artışa paralel olarak nöbet şiddeti ve sıklığında azalma saptanmıştır. (5, 6, 54, 55).

Katılma nöbetlerinin en sık görüldüğü 6-48 ay yaş grubunda, 34'ü demir eksikliği anemisi, 16'sı anemisi olmayan 50 olguyla yapılan çalışmamızda; demir eksikliği saptanan olgulara üç ay boyunca 6 mg/kg/gün oral demir preparatı verilerek hematolojik düzelme elde edilmiştir. Anemik hastalarda üç aylık demir tedavisi sonrasında, nöbetlerin sıklığında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Anemisi olmayan grup tedavisiz, ailenin bilinçlendirilmesiyle izlenmiştir. İki grup arasında remisyonda anlamlı bir fark saptanmıştır. Demir tedavisine yanıtta, sadece hemogloblin seviyesi anlamlı olarak bulunmuş olup aneminin ağırlığıyla orantılı olarak tedaviye yanıt o kadar güçlü olmuştur. Bu sonucumuz literatürle uyumlu bulunmaktadır.

Hollowach ve arkadaşları da, ciddi katılma nöbetleri olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük Hb düzeyi saptamışlardır. Oral demir tedavisiyle nöbetlerin şiddeti ve sıklığında anlamlı bir azalma gözlemişlerdir (5).

Mocan ve arkadaşlarının 91 vakadan oluşan (63 vaka anemili grup, 28 vaka anemisi olmayan grup) çalışmasında; demir tedavisinden 3 ay sonra demir verilen grupta % 84 tam yada kısmi remisyon, tedavisiz izlenen anemisi olmayan grupta % 21,4 tam remisyon saptanmıştır (54,48). Bizim çalışmamızda da demir verilen grupta tam ya da kısmi remisyon % 85,3 , anemisi olmayan grupta % 37,5 olup, Mocan ve arkadaşlarının verileriyle çakışmaktadır.

Daud ve arkadaşlarının çalışmasında da, demir tedavisinin nöbet ciddiyeti ve sıklığında anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (6).

Dimario ve arkadaşları ağır siyanotik ve pallid tip katılma nöbetlerinde, kardiyak vagal tonusun modülasyonunda aracılık eden parasempatik sistemin regülasyonunu araştırmışlardır. Siyanotik ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamasına

rağmen, pallid tip nöbetli olgularda, siyanotik veya kontrol grubuna göre, belirgin ve farklı olarak respiratuar sinus aritmisi saptanmışlardır (50). Bu çalışma primer santral parasempatik bozukluktan kaynaklanan otonom sinir sistemi disregülasyonunu desteklemektedir.

Bricker ve Moss çalışmalarında uzun QT sendromunun potansiyel olarak anoksik nöbetlere yol açabileceğini, bu nedenle EKG'nin değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (51,52).

Çalışmamızda; anemisi olmayan 16 olgu, anemisi düzelen 10 olgu olmak üzere toplam 26 katılma nöbetli ve 12 sağlıklı olguda ventrikül repolarizasyonundaki bölgesel farklılıkların yüzey EKG'sindeki göstergesi olan QT dispersiyonu incelenmiştir. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. QTcmax siyanotik ve soluk tip nöbetli olgularda normal sınırlarda bulunmasına rağmen, soluk tip nöbet geçiren grupta (QTcmax: 440 ± 30 ms) siyanotik gruba (QTcmax: 420 ± 20 ms) oranla anlamlı olarak uzun bulunmuştur. İki grup arasındaki bu farklılık, soluk tip katılma nöbetlerinin patogenezinin sorumlu tutulan otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemektedir (50). Elektrokardiyografik olarak yapılan incelemede, 4 olguda respiratuar sinus aritmisi saptanmıştır. Bu olguların ağır siyanotik tipte katılma nöbeti geçirdikleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; demir eksikliği saptanan olgulara üç ay boyunca 6 mg/kg/gün oral demir preparatı verilerek hematolojik düzelme elde edilmiştir. Anemik hastalarda üç aylık demir tedavisi sonrasında, nöbetlerin sıklığında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Anemisi olmayan grup tedavisiz, ailenin bilinçlendirilmesiyle izlenmiştir. İki grup arasında remisyonda anlamlı bir fark saptanmıştır. Demir tedavisine yanıtta, sadece hemoglobin seviyesi anlamlı olarak bulunmuş olup aneminin ağırlığıyla orantılı olarak tedaviye yanıt o kadar güçlü olmuştur.

Çalışmamızda demir eksikliği düzeltildiği takdirde, katılma nöbetli grupla sağlıklı grup arasında QT dispersiyonunda farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç nöbetler haricinde herhangi bir bulgunun olmadığını göstermektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin düzeltilmediği vakalarda QTc dispersiyonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (53).

Craig ve arkadaşları katılma nöbetli infantlarda, üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilecek kitle ya da yapısal anomalileri araştırmışlardır. Lingual tiroglossal duktus kistinin tekrarlayan siyanotik tip nöbete benzer klinikle, presente olabileceğini saptamışlardır. Medikal literatürde bu kliriğe sahip 15 hasta bulunmuştur (53).

Bizim çalışmamızda siyanotik tip katılma nöbeti kliniğinde, tiroglossal duktus kisti saptanan 1 vaka olmuştur. KBB kliniğinde opere edilen olgunun izleminde katılma nöbetleri kaybolmuştur. 7 vakada adenoid vegetasyon saptanmıştır ve bu olgular izleme alınmıştır.

Dimario ve Sarfarazi, katılma nöbetlerinin bazı çocuklarda genetik predispozisyona bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Bu daha çok inkomplet penetrans veya ekspresyon gösteren otozomal dominant soyaçekimle ilgilidir. Ciddi katılma nöbetli 57 proband hastanın 38'inde, 1° akrabalarında katılma nöbeti öyküsü saptanmıştır (19).

Yapılan diğer çalışmalarda, aile öyküsü % 25-75 arasında değişmektedir (54,55). Biz, çalışmamızda pozitif aile öyküsünü % 36 saptadık.

Sonuç olarak; çocukluk çağı katılma nöbetleri, sağlıklı çocuklarda sık görülen korkutucu bir fenomendir. Genetik predispozisyona bağlı otonom anormallikle birlikte anemi, katılma nöbetlerine eğilimi artırmaktadır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan katılma nöbetli olguların tedavisiyle, nöbet sıklığında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca korkutucu bir klinik tablo oluşturmamasına rağmen, kardiyovasküler açıdan herhangi bir disregülasyonun olmadığı düşünülmektedir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir konuda; katılma nöbeti tanısını koymadan önce obstrüktif patolojilerin değerlendirilmesidir.

SONUÇLAR

- Çalışmaya 6-48 ay arasında demir eksikliği anemisi olan 34, anemisi olmayan 16 kontrol grubu olgusu alındı.

- Katılma nöbetli olguların ortalama başlangıç yaşı 11 ay olarak saptandı.

- Olguların % 46'sı 12 aylıktan, % 96'sı 24 aylıktan küçüktü. Olguların % 46'sı her ay beşten az atak, % 36'sı her ay 5-29 atak, %18'i her ay 29'dan fazla atak geçirmekteydi. Vakaların % 70'inde siyanotik atak tipi, % 16'sında pallid tip % 14'ünde mikst tip nöbet saptandı.

- Tüm hastaların % 36'sında çocuklukta katılma nöbeti geçiren bir aile bireyi tanımlandı.

- Olguların % 18'inde ailede sigara kullanımı saptandı.

- Anemili olguların tedavi öncesinde ortalama hemoglobin değeri 9.30 ± 1.23 mg/dl MCV 12.15 ± 5.89 fl, Ferritin 7.00 ± 2.33 olarak bulundu.

- Anemisi olmayan grubun hemoglobin değeri 12.15 ± 0.39 mg/dl, MCV 76.94 ± 2.09 fl, Ferritin 35.78 ± 34.98 olarak bulundu.

- Demir tedavisi olan olguların % 85,3'de tam ya da kısmi yanıt, tedavi verilmeyen grupta % 37,5 tam ya da kısmi yanıt saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$).

- Demir tedavisine tam ve kısmi yanıt veren olguların hemoglobin seviyesi, yanıtsız olgulardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta MCV, serum demiri, demir kapasitesi, transferrin satürasyonu ve de ferritin açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

- Katılma nöbetli grupta, erken diyastolik ve geç diyastolik doluş parametrelerinin oranı değerlendirildiğinde; E/A: 2.35 ± 1.58 , izovolümik gevşeme

zamanı: $66,81 \pm 15,97$ msn, deselerasyon zamanı : $95,13 \pm 19,44$ msn , QTc max: 420 ± 20 msn QTc min: 350 ± 20 msn, QTc D: 70 ± 30 msn olarak bulundu. Kontrol grubunda oranlar E/A: $1,92 \pm 0,43$, izovolümik gevşeme zamanı: $61,19 \pm 14,29$ msn, deselerasyon zamanı: $95,57 \pm 21,94$ msn, QTc max: 440 ± 30 msn, QTc min: 370 ± 20 msn, QTc D: 70 ± 20 msn olarak bulundu. Katılma nöbeti ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

•Siyanotik tip nöbet geçiren grupta QTcmax : 420 ± 20 msn, Soluk tip nöbetli grupta QTcmax: 440 ± 30 msn olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,05$). Bu farklılık otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemekteydi.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi, özellikle katılma nöbetli olgularda araştırılması ve özenle tedavi edilmesi gereken ciddi bir sağlık sorunudur. Demir eksikliği anemisinin önlenmesi ve tedavisinde ve de ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesinde pediatristlere önemli görevler düşmektedir. Kardiyovasküler açıdan ciddi bir disritmi olmamasına rağmen, uzun QT sendromu açısından EKG rutin yapılmalıdır. Ayrıca obstüriktif patolojileri gözden kaçırmamak için KBB tarafından konsülte edilmelidir.

ÖZET

Katılma nöbetleri, erken çocukluk çağında sık rastlanan bir problemdir. Son zamanlarda demir eksikliği anemisinin psikomotor gelişim ve katılma nöbetlerine eğilimi arttırması ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.

Çocukluk çağında demir eksikliği anemisi ve tedavisinin, katılma nöbetleri üzerine etkisinin araştırılması ve katılma nöbetli hastaların kardiyak fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanan çalışmamızda; yaşları 6-48 ay arasında demir eksikliği anemili olgularla (n=34), anemisi olmayan kontrol grubu (n=16) olguları alındı. Demir eksikliği anemisi saptanan olgulara, 3 ay süre ile 6 mg/kg/gün oral demir tedavisi verildi. Anemisi olan ve anemisi olmayan olgularının tümünde, her ay nöbet sıklığındaki azalma tespit edilerek 3. ay sonrasında remisyon değerlendirildi.

Üç aylık demir tedavisi sonrasında, anemi olgularının aylık nöbet atağında azalma belirgin olarak bulundu. Tam ve kısmi yanıt anemili grupta % 85,3, anemisi olmayan grupta ise % 37,5 saptandı ($p<0,05$).

Anemi grubunun demir tedavisine yanıtında, hemoglobin düzeylerindeki düşüklük ile klinik yanıt arasında pozitif korelasyon bulundu.

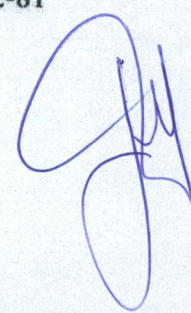
Katılma nöbeti geçiren anemisi olmayan 16 olgu ve anemisi düzelen 10 olgu olmak üzere toplam 26 olguda yapılan kardiyolojik değerlendirmede, ventrikül repolarizasyonu ve diyastolik fonksiyonlarda, kontrol grubu ile anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak QTcmax soluk tip nöbet geçiren olgularda anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,05$). Bu durum otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemekteydi. Sonuç olarak, korkutucu bir klinik tablo oluşturmaya rağmen, kardiyovasküler açıdan herhangi bir disregülasyon olmadığı ortaya konmuştur.

Katılma nöbetlerinde otonom disregülasyonla emosyonel faktörler etkileşmekte olup demir eksikliği bu yönelimi arttırmaktadır. Bu çalışma sonunda, katılma nöbetlerinin şiddeti ve sıklığının azaltılmasında demir tedavisinin çok önemli olduğu ortaya konmuştur.

12. The Reft Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndromes. *Ann Neurol.* 1988; 23: 425-428.
13. Mahloudji M, Brunt PW, McKusick VA. Clinical neurological aspects of familial dysautonomia. *J. NeurolSci.* 1970; 11: 383-395.
14. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc.* 1964; 54: 103-106
15. Bridge EM, Livingston S, Tietze C. Breath-holding spells: their relationship to syncope, convulsions, and of her phenomena, *J. Pediatr.* 1943; 23: 539-561.
16. Livingston S. Disorders simulating epilepsy. In: *The Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children.* Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher; 1954: 71-75
17. Laxdal T, Gamez MR, Reiher J. Cyanotic and pallid syncopal attacks, in children (breath-holding spells). *Dev Med Child Neurol.* 1963; 11: 755-763
18. Maulsby R, Kellaway P. Transient hypoxic crisis in children. In: Kellaway P, ed. *Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy.* New York, NY: Grune & Stratton; 1964: 349-360
19. Dimario FJ, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr* 1997; 130: 647-51
20. Livingston S. Breath-holding spells in children: differentiation from epileptic attacks. *JAMA.* 1970; 212: 2231-2235.
21. Emery ES. Status epilepticus secondary to breath-holding and pallid syncopal spells. *Neurology.* 1990; 40: 859.
22. Southall DP, Talbert DG, Johnson P, et al. Prolonged expiratory apnoea: a disorder resulting in episodes of severe arterial hypoxemia in infants and young children. *Lancet.* 1985; 2: 8455-8461.

23. Paulson G. Breath holding spells: a fatal case. Dev Med Child Neurol. 1963; 5: 246-251.
24. Southall DP, Stebbens V, Shine bourne EA, Sudden and unexpected death between 1 and 5 years. Arch Dis Child. 1987; 62: 700-705.
25. Stephenson JBP. Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. Arch Dis Child. 1978; 53: 193-200.
26. Stephenson JBP. Fits and faints. Philadelphia: Lippincott, 1990.
27. Eroğlu Y, Hiç sönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesin de anemi görülme sıklığı ve nedenleri. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1994; 34: 267-71.
28. Lanzkovsky P. Manuel of pediatric hematology and ankology (2nd ed). New York: Curchill Livingstone 1995: 35-50.
29. Teziç T, Gedik Y, Kumandas S, Erduran E, Değer O. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1990; 33: 209-18.
30. Conor JR, Benkovic SA. Iron regulation in the brain: Histochemicd, biochemical and molerular considerotions. Ann Neurol 1992; 32: 51-61
31. Bherman ER, Kliegman MR, Jenson HB. Iron deficiency anemia. Nelson textbook of pediatrics (16th ed) 2000: 1469-71.
32. Frinch CA, Vellotti V. Plazma Ferritin determination as a diagnostic tool. West J med 1986; 145: 657-661.
33. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as on index of iron stores. N. Engl J Med 1974; 290: 213-8
34. Rios E, Lipschitz D, Cook JD. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plazma ferritin. Pediatrics 1975; 55: 694-9.

35. Brodeur GM, Pritchard J. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J. Clin Oncol* 1993; 11: 1466-71.
36. Schwartz E, Boehrer RL. Diurnal variation of serum iron in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57: 433-5.
37. Andrews NC, Kennen RB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 423-461.
38. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol* 2000; 46 (3): 491-500.
39. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J. Pediatr* 1975; 86: 542.
40. Connor JR. Iron acquisition and expression of iron regulatory proteins in the developing brain: manipulation by ethanol exposure, iron deprivation and cellular dysfunction. *Dev Neurosci* 1994; 16: 233-47.
41. McWilliam RC, Stephenson JBP. Atropine treatment of reflex anoxic seizures. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 473-475.
42. Palm L, Blennow G. Transdermal anticholinergic treatment of reflex anoxic seizures, *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74: 803-804.
43. Benditt DG, Benson DW, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 1223-1229.
44. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J, et al. Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-brady cardia. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 1626-1632.
45. Politt E, Leibel RL. Iron deficiency and behavior. *J pediatr* 1976; 88: 372-81.



46. Corner JR, Menzies SL. Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. *Neuroscience* 1990; 34: 265-271
47. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligo dendrocytes and myelination. *Glia* 1996; 17: 83-93.
48. Mocan mc, Mocan H, Aslan Y, Erduran E. Iron therapy in breath-holding spells and cerebral erythropoietin . *Pediatr* 1998; 133: 583-4.
49. Masuda S, Okano M, Yamagishi. K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production: oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J. Biol Chem* 1994; 269: 194 88-93.
50. Dimario FJ Jr, Bauerh, Boxter D. Respiratory sinus arrhythmia in children with severe cyanotic and pallid breath-holding spells. *J Child Neurol* 1998 Sep; 13 (9) : 440-2.
51. Bricker JT, Garson A, Gillette Pc. A family history of seizures associated with sudden cardiac deaths. *Am J Dis Child* 1984; 138: 866-8.
52. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Lacoti E, Carlenen E. The long QT syndrome: A prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17-21.
53. Craig B., Weldon and James M. Krafçik J. *Pediatr Surg* 35: 1381-1384. 2000
54. Gordon N: BHS. *Dev Med Child Nevro*; 29: 81-814, 1987.
55. Sowaiman KF: *Practive in Pediatric Neurology*. St Louis, The CV Mosby Company 1989, 443-44.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 6 ay-4 yaş arası 50 katılma nöbetli olgunun, 34'ünü demir eksikliği anemisi olan olgular, 16'sını anemisi olmayan grup oluşturdu. Her iki grubun klinik özellikleri tablo 8 de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler	Demir eksikliği anemisi olan grup (n=34)	Anemisi olmayan grup (n=16)
CİNSİYET		
Erkek	20 (%59)	8 (%50)
Kız	14 (%41)	8 (%50)
Ortalama Başlangıç ayı	10,05±3,89	12,25±5,55
Ortalama Tanı ayı	15,73±5,96	18,0±7,0
Nöbet sıklığı/Ay		
<5	13 (%38)	10 (%62)
5-29	13 (%38)	5 (%31)
>29	8 (%24)	1 (%7)
ATAK TİPİ		
Siyanotik	29 (%85)	6 (%37)
Pallid	1 (%3)	7 (%44)
Mikst	4 (%12)	3 (%19)
BİLİNÇ KAYBI		
Evet	29 (%85)	7 (%44)
Hayır	5 (%15)	9 (%56)
POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ		
Evet	10 (%29)	8 (%50)
Hayır	24 (%71)	8 (%50)
AİLEDE SİGARA KULLANIMI	5 (%15)	4 (%25)

Katılma nöbetli olguların ortalama başlangıç yaşı 11 ay olarak saptandı. Nöbetler bu vakaların %46'sında 12 aylıktan, %96'sında 24 aylıktan küçükken başlamıştı.

Katılma nöbetli 23 olgu her ay beşten az atak, 18 olgu her ay 5-29 atak, 9 olguda her ay 29'dan fazla atak geçirmekteydi.

Olguların %70'inde siyanotik atak tipi gözlemlendi.. Siyanotik atak tipi demir eksikliği anemisi olan grupta %85, anemisi olmayan grupta %37 idi.

Bilinç kaybı, olguların %72'sinde saptandı. Tüm hastaların %36'sında çocuklukta katılma nöbeti geçiren bir aile bireyi tanımlandı.

Anemisi olan katılma nöbetli olguların 2'sinde hafif, 2'sinde orta derecede olmak üzere 4 olguda EEG anormallliği kaydedildi. 6 ay sonraki kontrol EEG'leri normal olarak saptandı.

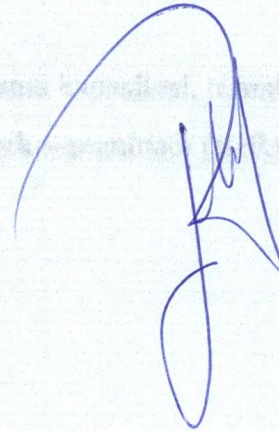
Obstrüktif patolojiler açısından KBB uzmanları tarafından değerlendirilen olguların 7'sinde adenoid vegetasyon, 1 vakada da tirogossal duktus kisti saptandı.

Demir tedavisine olguların cevabı ve remisyonun değeriendirilmesi Tablo 11' de gösterildi.

Tablo 11. REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

REMİSYON (n%)	Demir eksikliği anemili grup (n%)	Anemisi olmayan grup (n%)	P değeri
Nöbet atağında azalma/ay			
• TAM	22 (%64.8)	1 (% 6.2)	P <0,05
• KİSMİ (≥ 50)	7 (%20.5)	5 (% 31.3)	P < 0,05
• YANITSIZ (≤ 50)	5 (%14.7)	10 (% 62.5)	P <0,05

Demir tedavisi alan olguların %85.3 'de tam ya da kısmi yanıt, anemisi olmayan grupta %37,5 tam yada kısmi yanıt saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0,05$).



Anemili olguların kan indeksiyle ilişkili demir tedavisine yanıtı; tam ve kısmi remisyonu olan olgularla, yanıtı olmayan olgularda incelendi (Tablo-12).

Tablo 12: Bazal kan indeksiyle ilişkili demir tedavisine yanıt

Yanıt	Hb (gr/dl)	MCV (fl)	Serum demiri (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	TS (%)	Ferritin (ng/ml)
Tam ve kısmi yanıt (n=29)	9,15±1,28	60,37±6,1	31,73±15,89	422,45±79,16	6,89±2,65	6,79±2,46
Yanıtı olmayan (n=5)	10,2±0,19	62,17±4,79	34,2±4,38	417,2±4,38	8,2±1,79	8,2±0,84
P değeri	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Anemili grupta demir tedavisine yanıtla, sadece hemoglobin seviyesi anlamlı olarak saptandı. Demir tedavisine tam ve kısmi yanıt veren olguların hemoglobin seviyesi, yanıtı olmayan olgulardan düşüktü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bir farktı ($p < 0,05$).

Her iki grupta MCV, Serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu ve ferritin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Anemisi olmayan 16 vaka ve 3 ay demir tedavisi kullanıldıktan sonra anemisi düzelen 10 vakada dahil olmak toplam 26 katılma nöbetli ve 12 sağlıklı olguda, QT dispersiyonu ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı (Tablo 13,14,15).

QT dispersiyonu açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). QTc max siyanotik ve soluk tip nöbetli olgularda normal sınırlarda bulunmasına rağmen, soluk tip nöbet geçiren grupta siyanotik gruba oranla anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,05$).

Ekokardiyografik değerlendirmede; katılma nöbetli olgularla sağlıklı olgular arasında diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ayrıca elektrokardiyografik değerlendirmede, 4 vakada respiratuar sinüs aritmisi saptandı. Ekokardiyografik olarak, 3 vakada sol ventrikülde pseudocorda tendinea, 1 vakada sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon saptandı.

Tablo 13. Grup I (Katılma nöbetli) ve Grup II'nin (Kontrol) QTc max, QTc min, QTcD, R-R intervali yönünden karşılaştırılması

	Grup I (n=26)	Grup II (n=12)	P
QTc max (msn)	420±20	440±30	p>0,05
QTc min (msn)	350±20	370±20	p>0,05
QTcD (msn)	70±30	70±20	p>0,05
R-R (msn)	70±60	40±20	P>0,05

Tablo 14. Siyanotik ve soluk tip nöbet geçiren olguların QTcmax, QTcmin, QTcD yönünden karşılaştırılması

	Siyanotik tip N=20	Soluk tip N=6	P
QTc max (msn)	420±20	440±30	P<0,05
QTc min (msn)	350±20	360±10	p>0,05
QTc D (msn)	70±30	80±20	p>0,05

Tablo 15. Grup I (Katılma nöbetli) ve Grup II'nin (Kontrol) ekokardiyografik olarak erken diyastolik ve geç diyastolik doluş parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=26)	Grup II (n=12)	P
E/A	2,35±5,8	1,92±0,43	P>0,05
IVRT (msn)	66,81±15,97	61,19±14,29	P>0,05
DT (msn)	95,13±19,44	95,57±21,94	p>0,05

TARTIŞMA

Katılma nöbetleri, erken çocukluk çağı anoksik nöbetlerinin korkutucu bir formudur. Sağlıklı çocukların yaklaşık % 27 sini etkilemektedir. Siyanotik, pallid ve mikst olmak üzere 3 formu vardır. Sıklıkla siyanotik tipte görülmektedir (8).

Katılma nöbetlerinin klinik tipleri üzerine yapılan çalışmalarda siyanotik tip %54-67, pallid tip % 19-22, mikst tip % 12-19 sonuçları elde edilmiştir. (8,9)

Bizim çalışmamızda % 70 siyanotik tip, % 16 pallid tip, % 14 mikst tip nöbet saptanmıştır.

Pallid tip nöbetler; vasovagal mekanizmayla, siyanotik tip nöbetler; multifaktöryel etkileşimlerle oluşmaktadır.

Katılma nöbetlerinde genetik geçen otonom disregülasyonla emosyonel faktörler etkileşmektedir. Demir eksikliği, bu yönelimi arttırmakta veya genetik materyalin altında yatmadığı vakalarda ön plana çıkmaktadır (25).

Demir, santral sinir sisteminin normal yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önemli bir elementtir. Politt ve Leibel azalmış doku demirinin, serebral oksidatif metabolizmayı etkileyerek davranış değişiklikleri oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (51). Ayrıca son zamanlarda, demirin gerçek rolünün myelin formasyonu üzerine olduğundan bahseden çalışmalar mevcuttur. (36,52,53). Sinir hücrelerinin uzantılarını kopyalayan myelin kılıflar, beyinden çıkan sinyalleri, elektriksel uyarılar halinde iletmektedir. Myelin kılıf fonksiyonları yetersiz ise, uyarılar iletilemez ve sonuçta sinir hücresi fonksiyonu bozulur. Oligodendrositlere myelin yapımında yağ asitleri ve kolesterol sentezi için demir gereklidir (30). Tüm bu çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerine negatif etkilerine yönelik dolaylı kanıtlar elde edilmiştir.

Ayrıca beyin eritropoetin üretiminin, katılma nöbetleri gibi hipoksik durumlarda koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (54,55).

Demirin MSS' deki nörotransmitter ve enzimlerin fonksiyonlarında rolü vardır. Demir tedavisiyle, bu nörotransmitterlerin fonksiyonlarının düzeltilmesi nöbetlerin kontrolünde etkili olabilir (4, 54, 55).

Katılma nöbetli tüm anemik çocuklarda, oral demir tedavisiyle, Hb seviyesindeki artışa paralel olarak nöbet şiddeti ve sıklığında azalma saptanmıştır. (5, 6, 54, 55).

Katılma nöbetlerinin en sık görüldüğü 6-48 ay yaş grubunda, 34'ü demir eksikliği anemisi, 16'sı anemisi olmayan 50 olguyla yapılan çalışmamızda; demir eksikliği saptanan olgulara üç ay boyunca 6 mg/kg/gün oral demir preparatı verilerek hematolojik düzelme elde edilmiştir. Anemik hastalarda üç aylık demir tedavisi sonrasında, nöbetlerin sıklığında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Anemisi olmayan grup tedavisiz, ailenin bilinçlendirilmesiyle izlenmiştir. İki grup arasında remisyonda anlamlı bir fark saptanmıştır. Demir tedavisine yanıtta, sadece hemogloblin seviyesi anlamlı olarak bulunmuş olup aneminin ağırlığıyla orantılı olarak tedaviye yanıt o kadar güçlü olmuştur. Bu sonucumuz literatürle uyumlu bulunmaktadır.

Hollowach ve arkadaşları da, ciddi katılma nöbetleri olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük Hb düzeyi saptamışlardır. Oral demir tedavisiyle nöbetlerin şiddeti ve sıklığında anlamlı bir azalma gözlemişlerdir (5).

Mocan ve arkadaşlarının 91 vakadan oluşan (63 vaka anemili grup, 28 vaka anemisi olmayan grup) çalışmasında; demir tedavisinden 3 ay sonra demir verilen grupta % 84 tam yada kısmi remisyon, tedavisiz izlenen anemisi olmayan grupta % 21,4 tam remisyon saptanmıştır (54,48). Bizim çalışmamızda da demir verilen grupta tam ya da kısmi remisyon % 85,3 , anemisi olmayan grupta % 37,5 olup, Mocan ve arkadaşlarının verileriyle çakışmaktadır.

Daud ve arkadaşlarının çalışmasında da, demir tedavisinin nöbet ciddiyeti ve sıklığında anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (6).

Dimario ve arkadaşları ağır siyanotik ve pallid tip katılma nöbetlerinde, kardiyak vagal tonusun modülasyonunda aracılık eden parasempatik sistemin regülasyonunu araştırmışlardır. Siyanotik ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamasına

rağmen, pallid tip nöbetli olgularda, siyanotik veya kontrol grubuna göre, belirgin ve farklı olarak respiratuar sinus aritmisi saptanmışlardır (50). Bu çalışma primer santral parasempatik bozukluktan kaynaklanan otonom sinir sistemi disregülasyonunu desteklemektedir.

Bricker ve Moss çalışmalarında uzun QT sendromunun potansiyel olarak anoksik nöbetlere yol açabileceğini, bu nedenle EKG'nin değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (51,52).

Çalışmamızda; anemisi olmayan 16 olgu, anemisi düzelen 10 olgu olmak üzere toplam 26 katılma nöbetli ve 12 sağlıklı olguda ventrikül repolarizasyonundaki bölgesel farklılıkların yüzey EKG'sindeki göstergesi olan QT dispersiyonu incelenmiştir. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. QTcmax siyanotik ve soluk tip nöbetli olgularda normal sınırlarda bulunmasına rağmen, soluk tip nöbet geçiren grupta (QTcmax: 440 ± 30 msn) siyanotik gruba (QTcmax: 420 ± 20 msn) oranla anlamlı olarak uzun bulunmuştur. İki grup arasındaki bu farklılık, soluk tip katılma nöbetlerinin patogenezinin sorumlu tutulan otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemektedir (50). Elektrokardiyografik olarak yapılan incelemede, 4 olguda respiratuar sinus aritmisi saptanmıştır. Bu olguların ağır siyanotik tipte katılma nöbeti geçirdikleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; demir eksikliği saptanan olgulara üç ay boyunca 6 mg/kg/gün oral demir preparatı verilerek hematolojik düzelme elde edilmiştir. Anemik hastalarda üç aylık demir tedavisi sonrasında, nöbetlerin sıklığında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Anemisi olmayan grup tedavisiz, ailenin bilinçlendirilmesiyle izlenmiştir. İki grup arasında remisyonda anlamlı bir fark saptanmıştır. Demir tedavisine yanıtta, sadece hemoglobin seviyesi anlamlı olarak bulunmuş olup aneminin ağırlığıyla orantılı olarak tedaviye yanıt o kadar güçlü olmuştur.

Çalışmamızda demir eksikliği düzeltildiği takdirde, katılma nöbetli grupla sağlıklı grup arasında QT dispersiyonunda farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç nöbetler haricinde herhangi bir bulgunun olmadığını göstermektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalarda, demir eksikliği anemisinin düzeltilmediği vakalarda QTc dispersiyonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (53).

Craig ve arkadaşları katılma nöbetli infantlarda, üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilecek kitle ya da yapısal anomalileri araştırmışlardır. Lingual tiroglossal duktus kistinin tekrarlayan siyanotik tip nöbete benzer klinikle, presente olabileceğini saptamışlardır. Medikal literatürde bu kliriğe sahip 15 hasta bulunmuştur (53).

Bizim çalışmamızda siyanotik tip katılma nöbeti kliniğinde, tiroglossal duktus kisti saptanan 1 vaka olmuştur. KBB kliniğinde opere edilen olgunun izleminde katılma nöbetleri kaybolmuştur. 7 vakada adenoid vegetasyon saptanmıştır ve bu olgular izleme alınmıştır.

Dimario ve Sarfarazi, katılma nöbetlerinin bazı çocuklarda genetik predispozisyona bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Bu daha çok inkomplet penetrans veya ekspresyon gösteren otozomal dominant soyaçekimle ilgilidir. Ciddi katılma nöbetli 57 proband hastanın 38'inde, 1° akrabalarında katılma nöbeti öyküsü saptanmıştır (19).

Yapılan diğer çalışmalarda, aile öyküsü % 25-75 arasında değişmektedir (54,55). Biz, çalışmamızda pozitif aile öyküsünü % 36 saptadık.

Sonuç olarak; çocukluk çağı katılma nöbetleri, sağlıklı çocuklarda sık görülen korkutucu bir fenomendir. Genetik predispozisyona bağlı otonom anormallikle birlikte anemi, katılma nöbetlerine eğilimi artırmaktadır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan katılma nöbetli olguların tedavisiyle, nöbet sıklığında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca korkutucu bir klinik tablo oluşturmaya rağmen, kardiyovasküler açıdan herhangi bir disregülasyonun olmadığı düşünülmektedir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir konuda; katılma nöbeti tanısını koymadan önce obstrüktif patolojilerin değerlendirilmesidir.

SONUÇLAR

- Çalışmaya 6-48 ay arasında demir eksikliği anemisi olan 34, anemisi olmayan 16 kontrol grubu olgusu alındı.

- Katılma nöbetli olguların ortalama başlangıç yaşı 11 ay olarak saptandı.

- Olguların % 46'sı 12 aylıktan, % 96'sı 24 aylıktan küçüktü. Olguların % 46'sı her ay beşten az atak, % 36'sı her ay 5-29 atak, %18'i her ay 29'dan fazla atak geçirmekteydi. Vakaların % 70'inde siyanotik atak tipi, % 16'sında pallid tip % 14'ünde mikst tip nöbet saptandı.

- Tüm hastaların % 36'sında çocuklukta katılma nöbeti geçiren bir aile bireyi tanımlandı.

- Olguların % 18'inde ailede sigara kullanımı saptandı.

- Anemili olguların tedavi öncesinde ortalama hemoglobin değeri 9.30 ± 1.23 mg/dl MCV 12.15 ± 5.89 fl, Ferritin 7.00 ± 2.33 olarak bulundu.

- Anemisi olmayan grubun hemoglobin değeri 12.15 ± 0.39 mg/dl, MCV 76.94 ± 2.09 fl, Ferritin 35.78 ± 34.98 olarak bulundu.

- Demir tedavisi olan olguların % 85,3'de tam ya da kısmi yanıt, tedavi verilmeyen grupta % 37,5 tam ya da kısmi yanıt saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$).

- Demir tedavisine tam ve kısmi yanıt veren olguların hemoglobin seviyesi, yanıtsız olgulardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta MCV, serum demiri, demir kapasitesi, transferrin satürasyonu ve de ferritin açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

- Katılma nöbetli grupta, erken diyastolik ve geç diyastolik doluş parametrelerinin oranı değerlendirildiğinde; E/A: 2.35 ± 1.58 , izovolümik gevşeme

zamanı: $66,81 \pm 15,97$ msn, deselerasyon zamanı : $95,13 \pm 19,44$ msn , QTc max: 420 ± 20 msn QTc min: 350 ± 20 msn, QTc D: 70 ± 30 msn olarak bulundu. Kontrol grubunda oranlar E/A: $1,92 \pm 0,43$, izovolümik gevşeme zamanı: $61,19 \pm 14,29$ msn, deselerasyon zamanı: $95,57 \pm 21,94$ msn, QTc max: 440 ± 30 msn, QTc min: 370 ± 20 msn, QTc D: 70 ± 20 msn olarak bulundu. Katılma nöbeti ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

•Siyanotik tip nöbet geçiren grupta QTcmax : 420 ± 20 msn, Soluk tip nöbetli grupta QTcmax: 440 ± 30 msn olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,05$). Bu farklılık otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemekteydi.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi, özellikle katılma nöbetli olgularda araştırılması ve özenle tedavi edilmesi gereken ciddi bir sağlık sorunudur. Demir eksikliği anemisinin önlenmesi ve tedavisinde ve de ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesinde pediatristlere önemli görevler düşmektedir. Kardiyovasküler açıdan ciddi bir disritmi olmamasına rağmen, uzun QT sendromu açısından EKG rutin yapılmalıdır. Ayrıca obstüriktif patolojileri gözden kaçırmamak için KBB tarafından konsülte edilmelidir.

ÖZET

Katılma nöbetleri, erken çocukluk çağında sık rastlanan bir problemdir. Son zamanlarda demir eksikliği anemisinin psikomotor gelişim ve katılma nöbetlerine eğilimi arttırması ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.

Çocukluk çağında demir eksikliği anemisi ve tedavisinin, katılma nöbetleri üzerine etkisinin araştırılması ve katılma nöbetli hastaların kardiyak fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanan çalışmamızda; yaşları 6-48 ay arasında demir eksikliği anemili olgularla (n=34), anemisi olmayan kontrol grubu (n=16) olguları alındı. Demir eksikliği anemisi saptanan olgulara, 3 ay süre ile 6 mg/kg/gün oral demir tedavisi verildi. Anemisi olan ve anemisi olmayan olgularının tümünde, her ay nöbet sıklığındaki azalma tespit edilerek 3. ay sonrasında remisyon değerlendirildi.

Üç aylık demir tedavisi sonrasında, anemi olgularının aylık nöbet atağında azalma belirgin olarak bulundu. Tam ve kısmi yanıt anemili grupta % 85,3, anemisi olmayan grupta ise % 37,5 saptandı ($p<0,05$).

Anemi grubunun demir tedavisine yanıtında, hemoglobin düzeylerindeki düşüklük ile klinik yanıt arasında pozitif korelasyon bulundu.

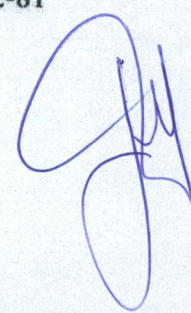
Katılma nöbeti geçiren anemisi olmayan 16 olgu ve anemisi düzelen 10 olgu olmak üzere toplam 26 olguda yapılan kardiyolojik değerlendirmede, ventrikül repolarizasyonu ve diyastolik fonksiyonlarda, kontrol grubu ile anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak QTcmax soluk tip nöbet geçiren olgularda anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,05$). Bu durum otonom sinir sistemindeki disregülasyon hipotezini desteklemekteydi. Sonuç olarak, korkutucu bir klinik tablo oluşturmaya rağmen, kardiyovasküler açıdan herhangi bir disregülasyon olmadığı ortaya konmuştur.

Katılma nöbetlerinde otonom disregülasyonla emosyonel faktörler etkileşmekte olup demir eksikliği bu yönelimi arttırmaktadır. Bu çalışma sonunda, katılma nöbetlerinin şiddeti ve sıklığının azaltılmasında demir tedavisinin çok önemli olduğu ortaya konmuştur.

12. The Reft Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndromes. *Ann Neurol.* 1988; 23: 425-428.
13. Mahloudji M, Brunt PW, McKusick VA. Clinical neurological aspects of familial dysautonomia. *J. NeurolSci.* 1970; 11: 383-395.
14. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc.* 1964; 54: 103-106
15. Bridge EM, Livingston S, Tietze C. Breath-holding spells: their relationship to syncope, convulsions, and of her phenomena, *J. Pediatr.* 1943; 23: 539-561.
16. Livingston S. Disorders simulating epilepsy. In: *The Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children.* Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher; 1954: 71-75
17. Laxdal T, Gamez MR, Reiher J. Cyanotic and pallid syncopal attacks, in children (breath-holding spells). *Dev Med Child Neurol.* 1963; 11: 755-763
18. Mulsby R, Kellaway P. Transient hypoxic crisis in children. In: Kellaway P, ed. *Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy.* New York, NY: Grune & Stratton; 1964: 349-360
19. Dimario FJ, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr* 1997; 130: 647-51
20. Livingston S. Breath-holding spells in children: differentiation from epileptic attacks. *JAMA.* 1970; 212: 2231-2235.
21. Emery ES. Status epilepticus secondary to breath-holding and pallid syncopal spells. *Neurology.* 1990; 40: 859.
22. Southall DP, Talbert DG, Johnson P, et al. Prolonged expiratory apnoea: a disorder resulting in episodes of severe arterial hypoxemia in infants and young children. *Lancet.* 1985; 2: 8455-8461.

23. Paulson G. Breath holding spells: a fatal case. Dev Med Child Neurol. 1963; 5: 246-251.
24. Southall DP, Stebbens V, Shine bourne EA, Sudden and unexpected death between 1 and 5 years. Arch Dis Child. 1987; 62: 700-705.
25. Stephenson JBP. Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. Arch Dis Child. 1978; 53: 193-200.
26. Stephenson JBP. Fits and faints. Philadelphia: Lippincott, 1990.
27. Eroğlu Y, Hiç sönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesin de anemi görülme sıklığı ve nedenleri. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1994; 34: 267-71.
28. Lanzkovsky P. Manuel of pediatric hematology and ankology (2nd ed). New York: Curchill Livingstone 1995: 35-50.
29. Teziç T, Gedik Y, Kumandas S, Erduran E, Değer O. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1990; 33: 209-18.
30. Conor JR, Benkovic SA. Iron regulation in the brain: Histochemicd, biochemical and molerular considerotions. Ann Neurol 1992; 32: 51-61
31. Bherman ER, Kliegman MR, Jenson HB. Iron deficiency anemia. Nelson textbook of pediatrics (16th ed) 2000: 1469-71.
32. Frinch CA, Vellotti V. Plazma Ferritin determination as a diagnostic tool. West J med 1986; 145: 657-661.
33. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as on index of iron stores. N. Engl J Med 1974; 290: 213-8
34. Rios E, Lipschitz D, Cook JD. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plazma ferritin. Pediatrics 1975; 55: 694-9.

35. Brodeur GM, Pritchard J. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J. Clin Oncol* 1993; 11: 1466-71.
36. Schwartz E, Boehrer RL. Diurnal variation of serum iron in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57: 433-5.
37. Andrews NC, Kennen RB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 423-461.
38. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol* 2000; 46 (3): 491-500.
39. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J. Pediatr* 1975; 86: 542.
40. Connor JR. Iron acquisition and expression of iron regulatory proteins in the developing brain: manipulation by ethanol exposure, iron deprivation and cellular dysfunction. *Dev Neurosci* 1994; 16: 233-47.
41. McWilliam RC, Stephenson JBP. Atropine treatment of reflex anoxic seizures. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 473-475.
42. Palm L, Blennow G. Transdermal anticholinergic treatment of reflex anoxic seizures, *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74: 803-804.
43. Benditt DG, Benson DW, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 1223-1229.
44. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J, et al. Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-brady cardia. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 1626-1632.
45. Politt E, Leibel RL. Iron deficiency and behavior. *J pediatr* 1976; 88: 372-81.



46. Corner JR, Menzies SL. Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. *Neuroscience* 1990; 34: 265-271
47. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligo dendrocytes and myelination. *Glia* 1996; 17: 83-93.
48. Mocan mc, Mocan H, Aslan Y, Erduran E. Iron therapy in breath-holding spells and cerebral erythropoietin . *Pediatr* 1998; 133: 583-4.
49. Masuda S, Okano M, Yamagishi. K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production: oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J. Biol Chem* 1994; 269: 194 88-93.
50. Dimario FJ Jr, Bauerh, Boxter D. Respiratory sinus arrhythmia in children with severe cyanotic and pallid breath-holding spells. *J Child Neurol* 1998 Sep; 13 (9) : 440-2.
51. Bricker JT, Garson A, Gillette Pc. A family history of seizures associated with sudden cardiac deaths. *Am J Dis Child* 1984; 138: 866-8.
52. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Lacoti E, Carlenen E. The long QT syndrome: A prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17-21.
53. Craig B., Weldon and James M. Krafçik J. *Pediatr Surg* 35: 1381-1384. 2000
54. Gordon N: BHS. *Dev Med Child Nevro*; 29: 81-814, 1987.
55. Sowaiman KF: *Practive in Pediatric Neurology*. St Louis, The CV Mosby Company 1989, 443-44.