

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**6 AY- 5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA DEMİR
EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE FEBRİL KONVÜLZYON
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Memnune Aşkın ALADAĞ

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Buket Erer DEL CASTELLO

İZMİR- 2011

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım ve uzmanlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin oluşturulmasında katkılarından dolayı değerli tez hocam Prof. Dr. Buket Erer Del Castello'ya, hastaların toplanması, kanlarının alınması ve saklanması, testlerin çalışılmasında emeği geçen tüm asistan, hemşire ve laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen, herşeyimi borçlu olduğum aileme, hayatın tüm zorluklarına karşın yaşamayı anlamlı kılan sevgili eşim Alper Aladağ'a, son dört aydır hayatımıza yeni bir anlam katan, tüm şirinlik ve yaramazlığı ile beni çalışmaktan alıkoyan biricik oğlumuz Fatih Burak'a sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Memnune Aşkın ALADAĞ

İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	1
ANEMİ	1
Tanım:	1
Anemilerin sınıflanması:	1
Fizyopatolojik sınıflama	1
Morfolojik Kriterlere Göre Sınıflama	3
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	4
Demir.....	4
Vücut Demir Dağılımı.....	4
Emilim ve Kullanımı	6
Demir Eksikliğinin Evreleri	9
Prevalans	11
Etiyoloji.....	12
Anamnez	14
Klinik Bulgular	15
Laboratuar Bulguları.....	18
Transferrin Reseptörü ve Serum Soluble Transferrin Reseptörü.....	20
Ayırıcı Tanı.....	22
Kronik Hastalık Anemisi.....	22
Hemoglobinopatiler.....	23
Sideroblastik Anemi.....	25
Kurşun Zehirlenmesi:.....	25
Tedavi	26
Tedaviye Yanıt	29
Korunma.....	29
FEBRİL KONVÜLZİYON.....	30
Tarihçe ve Tanım	30
Patogenez	32
Enfeksiyonlar	32
Aşılama.....	32
Predispozan faktörler.....	32
Genetik yatkınlık	33
Hipokampal lezyonlar	34
Risk Faktörleri	34
İlk Febril Konvülziyon İçin Risk Faktörleri	34
Rekürrent Febril Konvülziyon İçin Risk Faktörleri	35
Epilepsiye Dönüşme Riski	36

Sınıflandırma	36
Basit FK	37
Komplike FK	37
Febril Status Epileptikus.	37
Ateş Nedenleri.....	37
Ayırıcı Tanı	38
Değerlendirme ve Laboratuar Tetkikleri	39
Prognoz.....	40
Tedavi	40
Akut tedavi.....	41
Profilaktik tedavi.....	41
Ailenin Eğitimi	42
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE FEBRİL KONVÜLZYON	43
GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
Çalışma Grubu.....	45
Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	45
İstatistiksel Analiz ve Değerlendirme	46
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA	53
ÖZET (TÜRKÇE).....	58
ÖZET (İNGİLİZCE).....	60
KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	67

TABLolar

Tablo 1. Anemilerin fizyopatolojik sınıflaması(13)	2
Tablo 2. Ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflaması (13).....	3
Tablo 3. Demir eksikliğinin gelişim evreleri (25)	10
Tablo 4. Demir eksikliği anemisinde etiyoloji (16).....	14
Tablo 5. Yaş ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri (38).....	19
Tablo 6. DEA tanısında yaşa göre serum ferritin, TSY, FEP değerleri (5).....	19
Tablo 7. Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı (56)	26
Tablo 8. Febril konvülziyon rekürrensi için risk faktörleri (58).....	35
Tablo 9. Febril konvülziyondan sonra epilepsi gelişimi için risk faktörleri (58).....	36
Tablo 10. Olgu ve kontrol grubu cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....	47
Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması	47
Tablo 12. Olgu ve kontrol grubu ateş nedeni olan tanıların dağılımı	48
Tablo 13. Olgu ve kontrol gruplarının demir durumunu ve beslenmeyi etkileyecek faktörlerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 14. Olgu ve kontrol gruplarının febril konvülziyon aile öyküsünün karşılaştırılması	49
Tablo 15. Olgu ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	50
Tablo 16. Ferritini düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması	51
Tablo 17. Soluble transferrin reseptörü yüksek olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması	51
Tablo 18. Serum demiri düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 19. Transferrin saturasyon yüzdesi düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

□: epsilon

α: alfa

β: beta

AGE: Akut gastroenterit

AOM: Akut otitis media

ApoTf: Apotransferrin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

DE: Demir eksikliği

DEA: Demir eksikliği anemisi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EEG: Elektroensefalografi

fl: femtolitre

FEP: Eritrosit serbest protoporfirin

FK: Febril konvülsiyon

G-6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

GABA: Gama amino bütirik asit

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

GİS: Gastrointestinal sistem

Hb: Hemoglobin

HbA₂: Hemoglobin A₂

Hct: Hematokrit

Hp: Helikobakter pilori

IRE: Iron Responsive Elements

IRP: Iron responsive protein

İM: İntramüsküler (kas içi)

İV: İntravenöz (damar içi)

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

MAO: Monoamin oksidaz

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV: Mean Corpuscular Volume (ortalama eritrosit hacmi)
mRNA: mesajcı RNA
NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid
NBT: Nitroblue tetrazolium testi
PL: Ponksiyon lomber
ppm: parts per million (Milyondaki partikül sayısı)
RBC: Red blood cell (kırmızı kan hücresi, eritrosit)
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
RES: Retiküloendotelyal sistem
RNA: Ribonükleik asit
SI: Saturasyon indeksi
SSS: Santral sinir sistemi
sTfR: Soluble transferrin reseptörü
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi
Tf: Transferrin
TfR: Transferrin reseptörü
TLE: Temporal lob epilepsisi
TSY: Transferrin saturasyon yüzdesi
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve gelişmekte olan bir çok ülkede çocukluk çağının önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliği ve anemisinin hem motor hem de mental gelişme geriliği olmak üzere çeşitli nörolojik problemlere yol açtığı bilinmektedir. Santral sinir sisteminde bir çok nörotransmitterin metabolizmasında rol alan, çeşitli enzimlerin yapısına katılan demirin eksikliğinin uygun şekilde tedavi edilmesi ile daha sonra oluşabilecek nörolojik problemlerin önüne geçmek mümkündür.

Febril konvulziyon çocukluk çağının en sık gözlenen konvulziyonu olmasına rağmen etiyopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Çocuğun yaşı, genetik yatkınlığı, ateşin seviyesi, sitokinler, aminoasit ve eser element düzeyindeki değişiklikler, santral termoregülasyon bozuklukları, SSS olgunlaşmasındaki gecikme, enfeksiyonlar gibi çok çeşitli nedenler etiyopatogenezi tartışılmaktadır. Literatürdeki yayınlara bakıldığında febril konvülziyon ile ilgili yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmının risk faktörleri, epilepsi gelişimi, tekrarlama riski ve daha önce antiepileptik ilaçlarla yapılan profilaksi ile ilgili olduğu görülmektedir. Demir santral sinir sisteminde bir çok nörotransmitterin metabolizmasında yer alır. Sıklıkla yaşamın 2. ve 3. yılında görülen demir eksikliği anemisinde monoamin ve aldehit oksidaz düzeyleri azalmıştır. Bu durumun çocuklarda motor, mental ve psikomotor gelişmede geriliğe ve davranış bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca demir eksikliğinin pediatrik inme, katılma nöbetleri ve psödotümör serebri ile ilişkisi bilinmektedir. Son yıllarda demir eksikliği anemisinin febril konvulziyon patogenezi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu konuda yapılan retrospektif çalışmalarda hemogram parametreleri, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin kullanılmıştır. Ancak enfeksiyon nedeni ile akut faz yanıtı sırasında demir düşük veya ferritin yüksek bulunabilmektedir. Febril konvulziyon ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması için planladığımız bu vaka - kontrol çalışmasında yukarıda adı geçen parametrelere ek olarak akut faz yanıtından etkilenmeyen ve doku demir durumunu göstermede yüksek sensitiviteye sahip bir test olan soluble transferrin reseptörü düzeyi de çalışıldı. Çalışmada ayrıca demir eksikliği anemisinin beslenme, demir profilaksisi, ailenin eğitim ve ekonomik düzeyi ile ilişkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

ANEMİ

Tanım:

Anemi eritrosit kitlesinin ve/veya hemoglobin düzeyinin yaş ve cinse göre ortalama değerlerin iki standart sapma altına düşmesi olarak tanımlanır. Çocuklarda ortalama hematolojik parametreler yaşa göre farklılık gösterirken ırklar arasında da değişkenlik görülür (1,7). Anemi çocukluk çağında en sık görülen sağlık sorunlarından biri olup prevalansı yaşa, cinsiyete, sosyoekonomik duruma ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye genelinde 5 yaş altındaki çocuklarda anemi sıklığı 1984'lü yıllarda %84 iken 1990'lı yıllarda %45 bulunmuştur, bunun da %75'ini demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır (8). Son araştırmalar ise çocuklarda poliklinik başvuruları içinde demir eksikliği anemisinin %17-30 arasında olduğunu göstermektedir (8).

Anemilerin sınıflanması:

Fizyopatolojik sınıflama

Anemiler fizyopatolojik veya morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Ayırıcı tanıda genellikle bu iki sınıflama birlikte kullanılır. Fizyopatolojik olarak anemiye neden olan hastalıklarda başlıca iki mekanizma söz konusudur:

- i) *yetersiz eritrosit veya hemoglobin yapımı*
- ii) *artmış eritrosit yıkımı (hemoliz) veya kanama (Tablo 1)*

Bazen birden fazla mekanizma aneminin gelişmesine katkıda bulunabilir (1,7).

Tablo 1. Anemilerin fizyopatolojik sınıflaması(13)

A. Eritrosit yapımının azalmış olduğu durumlar

1. Kemik iliği yetersizliği
 - a. Aplastik anemi
 - Konjenital
 - Edinsel
 - b. Saf eritroid aplazi
 - Konjenital
 - Diamond-Blackfan sendromu
 - Aase sendromu
 - Edinsel
 - Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi
 - Diğer
 - c. Kemik iliği infiltrasyonu
 - Maligniteler
 - Osteopetrozis
 - Myelofibrozis
 - Kronik böbrek hastalıkları
 - D vitamini eksikliği
 - d. Pankreas yetersizliği-kemik iliği hipoplazisi sendromu (Schwahnmann Diamond Sendromu)
2. Bozulmuş eritropoetin yapımı
 - a. Kronik böbrek hastalıkları
 - b. Hipotiroidi, hipopituitarizm
 - c. Kronik inflamasyon
 - d. Protein malnütrisyonu
 - e. Düşük oksijen afiniteli hemoglobin mutantları

B. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları ve ineffektif eritropoez

- 1- Sitoplazmik olgunlaşma bozuklukları
 - a. Demir eksikliği
 - b. Talasemi sendromları
 - c. Sideroblastik anemiler
 - d. Kurşun zehirlenmesi
- 2- Nükleus olgunlaşma bozuklukları
 - a. B12 vitamini eksikliği
 - b. Folik asid eksikliği
 - c. Tiamine yanıtı megaloblastik anemi
 - d. Folat metabolizmasının herediter bozuklukları
 - e. Orotik asidüri
- 3- Primer diseritropoetik anemiler (Tip I, II, III, IV)
- 4- Eritropoietik protoporfiri
- 5- Refrakter sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonu

C. Hemolitik anemiler

- 1- Hemoglobin defektleri
 - a. Yapısal mutasyonlar
 - b. Sentez mutasyonları (Talasemi sendromları)
- 2- Eritrosit membran defektleri
- 3- Metabolik eritrosit defektleri
- 4- İmmun hemolitik anemiler
- 5- Eritrositlere mekanik hasar
- 6- Eritrositlere termal hasar
- 7- Oksidanla uyarılan eritrosit hasarı
- 8- Enfeksiyonlara bağlı eritrosit hasarı
- 9- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- 10- Plazma lipidlerine bağlı eritrosit membran defektleri

Morfolojik Kriterlere Göre Sınıflama

Anemiler eritrositlerin morfolojik özelliklerine göre de sınıflanabilir. Bu yönden en çok kullanılan parametre eritrosit büyüklüğüdür. Periferik yaymadaki görünüm ve kan sayımında ölçülen ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemiler hipokrom mikrositik, normositik ve makrositik anemiler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2). MCV çocuklarda erişkinlere göre daha düşüktür ve yaşa göre değişmektedir. Normal değerler için tablolardan yararlanılır ya da 2-10 yaş arası çocuklarda alt sınır kabaca 70+ yaş (yıl) fl olarak hesaplanır. Normalin üst sınırı için ise 1 yaşından sonra, 84 fl'ye her yaş için 0.6fl eklenerek erişkindeki 96 fl'ye ulaşılır. Hemolitik anemilerde retikülosit sayısının yüksek olması ortalama eritrosit hacminin büyük bulunmasına neden olabilir. Birden fazla anemi nedeninin birlikte bulunduğu durumlarda MCV beklenenden farklı olabilir. Demir eksikliği, edinsel sideroblastik anemi ve kronik hastalık anemisi hipokrom mikrositer anemi nedenidir ancak normositik anemi ile başlayabilir (1,7).

Tablo 2. Ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflaması (13)

A. Hipokrom mikrositik anemiler

- 1- Demir eksikliği anemisi
- 2- Kronik inflamasyon
- 3- Talasemi sendromları
- 4- Kronik kurşun zehirlenmesi
- 5- Sideroblastik anemiler
- 6- Bazı unstabil hemoglobinopatiler
- 7- Hemoglobin E taşıyıcılığı
- 8- Bakır eksikliği

B. Makrositik anemiler

- 1- Megaloblastik kemik iliği
- 2- Aplastik anemi
- 3- Diamond Blackfan sendromu
- 4- Hipotiroidi
- 5- Karaciğer hastalığı
- 6- Normal yenidoğan
- 7- Artmış eritropoiez
- 8- Tıkanma sarılığı
- 9- Down sendromu
- 10-Diseritropoietik anemiler

C. Normositik anemiler

- 1- Konjenital hemolitik anemiler
Hemoglobin mutantları
Eritrosit enzim defektleri
Eritrosit membran defektleri
- 2- Edinsel hemolitik anemiler
İmmun hemolitik anemiler
Mikroanjiopatik hemolitik anemiler
Akut enfeksiyonlara sekonder
- 3- Akut kan kaybı
- 4- Kronik böbrek hastalıkları
- 5- Kemik iliği infiltrasyonu

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir

Altının parlaltısına ve gümüşün parlaklığına sahip olmayan fakat biyolojik önem bakımından bu metalleri gölgede bırakan, pek çok yaşayan organizma için esansiyel bir elementtir. Demir esas olarak organizmada enerji metabolizmasında yer alır. DNA, RNA ve protein sentezi, oksijen taşınması, elektron transportu, hücre solunumu ve pek çok enzimin yapı ve fonksiyonuna katılmaktadır. Hemoglobin, myoglobin, sitokromlar, sitokrom P-450, katalaz ve myeloperoksidazın yapısına katılmakta, aldehit oksidaz, NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonükleotid redüktaz, tirozin hidroksilaz, süksinat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi önemli pek çok enzimin fonksiyonunda rol almaktadır. Kolaylıkla ferröz (Fe⁺⁺) ve ferrik (Fe⁺⁺⁺) şeklinde değişebilen redoks kimyası ile, insan varlığı demire bağımlıdır (1-3). Demir, eksikliği kadar fazlalığı da tehlikeli olabilen bir elementtir. Aşırı demir birikimine neden olan bozukluklar herediter ve akkiz nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Herediter hemakromatoziste HFE, hemojuvelin, TfR2, ferroportin ve hepsidin gen mutasyonları sonucu karaciğer, kalp ve pankreas gibi hayati organlarda demir birikimi sonucu 3.-4. dekattan sonra ölüm görülmektedir. Akkiz hemakromatozda ise talasemi ve sideroblastik anemi gibi transfüzyona bağımlı olan hastalarda hayati organlarda aşırı demir birikimi sonucunda hastalar 1-2 dekat sonunda kaybedilmektedir (10, 47).

Vücut Demir Dağılımı

Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 4-5 gramdır ve çoğu eritrosit yapısındaki hemoglobinde bulunur (1). Demir içeren hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar toplam vücut demirinin %70-90'ını içerir. Geri kalan kısım ise ferritin ve hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depolanır. Eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan hem ve hemoglobin hemopeksin ve haptoglobulin tarafından alınır ve tekrar eritrosit yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine veya depolanmak üzere karaciğere taşınır (32). Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg'ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır (32).

Vücuttaki demir kompartmanları:

Hemoglobin: Vücuttaki en büyük demir kompartmanıdır.

Depo demiri: Demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Depo demirinin 1/3'i karaciğerde, 1/3'i kemik iliğinde, kalanı ise dalak ve iskelet kasında bulunur (5).

Ferritin: Serum ferritini başlıca intrasellüler demir depo proteindir, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir (5). Ferritin az miktarda plazmada da bulunur ve çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. Düşük serum ferritin değerleri demir eksikliği için karakteristiktir, ancak enfeksiyonlarda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, hemolitik anemilerde, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda ve malign hastalıklarda akut faz yanıtı olarak serum ferritin düzeyi yükselmektedir (9). Demir eksikliğine işaret eden değeri 10-12 mcg/dl'nin altıdır. Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de düşük bulunabilir (1). Ferritin sentezi, "Iron Responsive Elements" (IRE) adı verilen bir molekül tarafından regüle edilmektedir. Ferritin sentezinde görevli bir diğer protein de "Iron responsive protein" (IRP)'dir. IRP'in IRP-1 ve IRP-2 olmak üzere 2 subüniti bulunmaktadır. Demir eksikliğinde, IRP-1 ferritin mRNA'sının 5'untranslated (UTR) bölgesinde bulunan IRE'lere bağlanarak ferritin sentezini bloke eder. Demir fazlalığında ise IRP-1 mRNA'ya bağlanamadığından translasyonu bloke edilmeyen ferritin sentezi artar. IRP-1 ayrıca transferrin reseptör geninin ekspresyonunun modülasyonunu sağlamaktadır. Transferrin reseptör geninin 3'untranslated bölgesi ferritin IRE'si ile benzer yapıda olduğundan demir eksikliğinde ferritin mRNA'sına bağlandığında ferritin sentezini bloke ederken transferrin reseptör sentezini artırmaktadır. Demir fazlalığında ise tam ters mekanizma ile ferritin sentezi artar ve transferrin reseptör (TfR) düzeyi azalır (1,4).

Hemosiderin: Demirin bir diğer depo şekli olan hemosiderin, ferritine nazaran daha heterojen yapıda olup, suda erimez. Hemosiderin amorf yapıda bir protein-demir kompleksidir ve daha çok makrofajlarda bulunur. Hemosiderindeki demir/protein oranı, ferritinden yüksek olmasına rağmen içindeki demirin biyoyararlanımı, ferritinden çok daha azdır. Normal koşullarda demirin çoğu ferritin şeklinde depolanırken organizmaya aşırı demir yüklendiği zaman demirin çoğu hemosiderin şeklinde depolanır (4,5). Kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi organlarda

demir birikimi hemosiderin şeklinde olmaktadır. Demir, aşırı arttığı durumlarda, tüm dokularda birikebilir, deri, karaciğer, kalp ve endokrin organlar (özellikle pankreas, hipofiz, adrenal ve tiroid) başlıca patolojik demir birikim yerleridir (1,5).

Myoglobin demiri: İskelet ve kalp kası miyoglobin içerir ve miyoglobinde yaklaşık 130 mg demir bulunur (5).

Diğer doku demiri: Enzimlerin, sitokrom ve miyoglobin yapısındaki demirdir. Yaklaşık 6-8 mg'dır (5).

Labil havuz: Hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intrasellüler alana giren demir miktarını gösterir. Yaklaşık 80 mg'dır (5).

Transport demiri: Plazmada transferrine bağlı olarak bulunan demirdir. Transferrin, primer olarak hepatositlerde sentezlenen, lokal olarak beyin ve testis dokusunda da sentezlendiği gösterilen, 80000 dalton ağırlığında bir proteindir. Her transferrin molekülünde iki ferrik demir bağlanma kısmı vardır. Normal koşullarda transferrinin 1/3'ü demir ile bağlıdır. Plazmadaki transferrin saturasyonu genellikle demir/total demir bağlama kapasitesi oranı ile hesaplanır. Dolaşımdaki demirin transferrine bağlanmasının önemi şudur:

- Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar.
- Demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler.
- Demirin hücre içi transportunu kolaylaştırır (1,5).

Emilim ve Kullanımı

Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasındaki sabit denge ile korunmaya çalışılır. Demir gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenumda gerçekleşir. Bağırsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır. Gıdalarla alınan günlük 20-25 mg demirin ancak % 10'u bağırsaklardan emilebilmektedir (12). Demir emiliminin regülasyonu normal demir dengesi için temeldir. Bu regülasyonu etkileyen faktörler şunlardır (5,11):

Lümen İçi Faktörler

1. Demir miktarı: Emilen demir miktarı, sindirilen demir miktarının artması ile artar, ancak çok fazla miktarda demir alındığında emilim yüzdesi azalır. Demirden zengin diyetle beslenmeden sonraki birkaç gün içinde intestinal yüzeydeki enterositler, demir absorpsiyonuna dirençli hale gelir. Buna mukozal blok denir. Sağlıklı insanlarda diyetteki demirin yaklaşık %10 u emilir. Anemi varlığında veya artmış eritropoez varlığında ise demir emilimi artar (6).

2. Demirin şekli: Besinlerle alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

a) Hem'e bağlı demir (+2 değerlikli): Hayvansal kaynaklı yiyecekler, Hb ve myoglobinde bulunur. Hem demiri yüksek oranda iyonik demirden farklı bir mekanizmayla (Hem taşıyıcı protein) emilir (5,12). Hem demiri emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (5).

b) İnorganik demir: Mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır. Sindirim sırasında ferrik kompleksler kısmen parçalanır ve ferröz forma çevrilir. Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir (5,10).

3. Besinlerle ilişki: Besinlerdeki demir emilim oranı % 1-22 arasında değişir. Hayvansal gıdalardaki demir absorpsiyonu daha fazladır. Balık ve hayvan eti, muhtemelen içerdikleri lizin, sistin ve histidin aminoasitleri nedeni ile bitkisel kaynaklı demir emilimini artırır. Askorbik asit, laktoz ve fruktoz gibi basit şekerler, emilimi artırır. Anne sütündeki demirin %50'si emilirken inek sütü formülalarındaki demirin %10'u emilmektedir. İnek sütündeki demirin emilimi de düşüktür. Bu inek sütündeki inhibitör proteinlere bağlıdır. Son çalışmalar demir absorpsiyonundaki bu inhibitör etkinin alfa-s-kazeine ve onun kazeinofosfopeptidlerine bağlı olduğunu göstermiştir (6).

4. Gastrointestinal faktörler: Gastrik sıvısının asiditesi demiri ferrik forma çevirerek demir emilimini kolaylaştırır. Safranın da demir emilimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (5).

Lümen Dışı Faktörler

1. Demir depoları: Demir depoları arttığında absorpsiyon kısmen azalır, ancak depolar azaldığında demir absorpsiyonu iki üç kat artar. Gebelik, laktasyon, büyüme dönemleri ve demir eksikliğinde demir absorpsiyonu artar.

2. Eritropoetik aktivite: Kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin artması (örneğin hemoraji, hemoliz, yüksek rakım) durumunda emilimde artış görülür.

3. Büyüme: Süt çocukluğunda ve adolesanda büyüme hızının fazla olması nedeni ile demir ihtiyacı artmakta dolayısıyla demir emilimi de artmaktadır. Demir emilim oranı yaşa direkt bağlı olmadan tartı artışı ile ilişkilidir (5).

Demirin etkin kullanımı için;

- Transferrin ile demirin transportu
- Transferrin-ferrik demir kompleksinin kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin hücre membranındaki transferrin reseptörlerine bağlanması
- Transferrin-ferrik demir-reseptör kompleksinin sitozole alınması
- Sitozolda transferrinden ferrik demirin serbestlenmesi
- Ferrik demirin indirgenmesi
- Mitokondriyal membranlarda ferröz demirin hücre içi transportu
- Demirin mitokondriye alınması
- Mitokondride demir ve protoporfirinden hem oluşması
- Hem'in mitokondriden sitozole bırakılması
- Hem'in hemoglobin yapısına girmesi

gerekmektedir (11).

Demir Eksikliğinin Evreleri

Vücutta demir yetersiz olduğunda önce demir kemik iliğinde azalır ve RDW artar. Sonra demir transportu azalır ve bu durum serum demir düzeyinin azalmasıyla kendini gösterir. Sonra da eritropoez etkilenecek MCV'nin düştüğü ve kırmızı hücre protoporfirin konsantrasyonunun arttığı hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliğinin neden olduğu laboratuvar ve klinik değişiklikler aşağıda gösterildiği şekilde evrelendirilir (Tablo 3):

Evre I: Demir kullanımı, alımını aşarsa organizmada kemik iliği demir iğerii ile temsil edilen demir deposu giderek boşalır. Hb ve serum demiri normal kalmasına karşın serum ferritin yoğunluğu düşer. Demir deposu azalırken, diyetle alınan demirin emiliminde ve demir bağlama kapasitesinde kompensatuvar artış olur.

Evre II: Eritrosit yıkımından açağa çıkan demirin demir ihtiyacını karşılayamadığı durumdur. Plazma transferrin düzeyi artarken serum demir yoğunluğu düşer, eritrosit yapımı için gerekli hazır demir giderek azalır. Serum demiri < 50 µg/dl ve transferrin saturasyonu < % 16 olduğunda eritropoez bozulur. Serum soluble transferrin reseptör yoğunluğu yükselir.

Evre III: Eritrosit morfolojisi ve eritrosit indekslerinin normal olduğu ve aneminin başladığı dönemdir.

Evre IV: Hipokrom mikrositer aneminin geliştiği dönemdir.

Evre V: Demir eksikliği dokuları etkileyerek semptom ve belirtilere yol açar (23,24,25).

Tablo 3. Demir eksikliğinin gelişim evreleri (25)

	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir eksikliği Erken dönem	Anemisi Geç dönem
İlik demiri	N	Azalmış	-	-	-
Serum ferritini	N	Azalmış	<12	<12	<12
Transferrin sat.	N	N	<16	<16	<16
FEP	N	N	Artmış	Artmış	Çok artmış
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,azalmış	Azalmış
Epitelyal değişim	-	-	-	-	Var

FEP: Eritrosit serbest protoporfirin, N: Normal

Demir eksikliği anemisi, aneminin ve demir eksikliğinin belirgin kanıtlarının bulunduğu durumdur. Bununla beraber, demir eksikliğinin oluşum basamakları üç aşamaya ayrılabilir. İlk basamak vücudun demir ihtiyacının (ya da kaybının) diyetten emilim kabiliyetini aşması ile oluşan negatif demir balansıdır. Negatif demir balansı gebelik (fetüsün kırmızı hücre üretimi için demir ihtiyacının annenin sağlama kapasitesini geçtiği durumlar), çocuklardaki ve adolosanlardaki hızlı büyüme, adolosan genç kızlarda menstruasyon ile kan kaybı gibi bazı fizyolojik mekanizmaların sonucu ortaya çıkabilir. Organizma demir açığına depolardan demir mobilizasyonu ile kapatmaya çalışır, buna bağlı olarak demir eksikliğinin ilk aşamasında depo demirinin göstergesi olan ferritin düzeyi düşer ve kemik iliği aspirasyonlarında prusya mavisi ile boyanabilir demir miktarı azalır . Demir depoları var olduğu ve mobilize olduğu sürece, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve kırmızı hücre protoporfirin düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada kırmızı hücre morfoloji ve ölçütleri normaldir (6,26).

Serum ferritin düzeyi < 15 ng/ml olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Bundan sonra serum demiri düşmeye, TDBK ve kırmızı hücre protoporfirin düzeyi artmaya başlar. Serum demiri normal sınırdaki sürece; hemoglobin sentezi,

azalan demir depolarına rağmen etkilenmez. Ancak transferrin saturasyon yüzdesi (TSY) % 16'ya düştüğünde, hemoglobin sentezi bozulur. Bu, demir eksikliğinde eritropoezin bozulduğu aşamadır. Periferik yaymanın dikkatli incelenmesi mikrositik hücrelerin ilk görünümünü ortaya çıkarır. Demir eksikliği anemisini gösterecek şekilde, hemoglobin ve hematokrit düşmeye başlar (6).

Hafif anemi (hemoglobin 10-13 g/dl) varlığında kemik iliği hipoproliferatiftir, aşırı uzamış demir eksikliği anemisinde, kemik iliğinde eritroid hiperplazi gelişir. Ciddi anemilerde (hemoglobin 7-8 g/dl) hipokromi ve mikrositoz daha belirgin olur, periferik yaymada puro ya da kalem şekilli formlar ve target hücreler şeklinde farklı şekilli eritrositler (poikülositoz) görülür (26). Eritrosit dağılım genişliğini gösteren RDW artmıştır ve anizositozun göstergesidir (6).

Prevalans

DEA, ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşulda yaşayanlar için önemli bir sağlık sorunudur. DEA toplum sağlığı problemi olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Dünyada 500 milyondan fazla kişide DEA olduğu tahmin edilmektedir (6,9). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, DEA gelişmekte olan ülkelerde % 36, gelişmiş ülkelerde % 8 oranında görülmektedir (28). Ülkemizde demir eksikliği ve DEA gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu oran ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda % 30 ile % 47,6 arasında bildirilmiştir (29,30). Süt çocukluğu dönemindeki anemilerin % 48-75'ini DEA oluşturmaktadır (31).

DEA prevalansı; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye katıldığı yaş ve demirden zengin formül sütlerin kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkelerarası ve ülke içinde bölgeler arasında değişik olarak saptanabilir (23). Ülkemizin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda DEA'nın dikkat çekecek kadar sık ve yaygın olduğu gösterilmiştir. İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı % 30.1 olarak bulunmuştur. DEA en sık 13-24 ay yaş grubunda ve % 44.4 olarak tespit edilmiş olup

bu grubun içinde de % 60 oranıyla 13 aylık çocuklarda pik yaptığı belirlenmiştir. DEA saptanan olguların % 55.2'si orta ($8 \leq \text{Hb} < 10 \text{ gr/dl}$), % 15.6'sı ise ağır ($\text{Hb} < 8 \text{ gr/dl}$) anemi olarak saptanmıştır (29). Soylu ve ark.'nın İstanbul'da 5-36 ay arası 166 olgu ile yaptıkları bir çalışmada olguların % 72.3'ünde demir eksikliği ve bunların % 47.6'sında DEA saptanmıştır. Aynı çalışmada sosyoekonomik durum, cinsiyet ve beslenme alışkanlıklarının (ilk 6 ay anne sütü ile beslenme hariç) sıklığa etki etmediği gözlenmiştir (30). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan başka bir çalışmada 2-6 yaş arasında % 32 çocukta, 7-12 yaş arasında % 29.3 çocukta DEA saptanmıştır. Cinsiyetin demir eksikliği anemisi sıklığı üzerine etki etmediği gözlenmiştir (32).

Etiyoloji

Çocuklarda demir eksikliği yapan en önemli üç neden; demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır.

1. Diyetle yetersiz demir alımı: Demir eksikliği anemisinin en sık nedeni demir ihtiyacının uygun beslenme ile sağlanamamasıdır. Diyetle alınan demirin ortalama % 10 emildiği gözönüne alınarak, hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miadında doğanlar için 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler için ise 2 mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün) olması hesaplanmaktadır. 1 yaşından sonra 10 mg/gün, adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstruel kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır. Anne sütü 0.5 mg/lt, inek sütü 1,5 mg/lt demir içerir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü, fazla demir içerdiğinden değil, emilim oranının yüksek olmasındandır (% 10'a karşın % 50). Süt çocuklarının 6 aydan daha uzun süre sadece anne sütü ile beslenmesi, sadece inek sütü veya demir içermeyen formula alması gibi yanlış beslenme alışkanlıkları demir eksikliğini kolaylaştıran en önemli faktörlerdir. Demir eksikliğinin gelişmesinde, inek sütünün demir içeriğinin düşük olması yanında, demir emiliminin düşük ve intestinal kan kaybına neden olması da önemlidir (1,9,10).

2. Hızlı büyüme: Büyüme, süt çocukluğu ve pubertede hızlanır. Hızlı büyüme kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Buna paralel olarak bu yaşlarda DEA insidansı artar. Vücut ağırlığında 1 kg'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir. Prematüre ve DDA bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için büyüme ile birlikte yeterli demir sağlanamazsa, kolayca

demir eksikliği gelişebilir (10,13). Amerika Pediatri Akademisi, hızlı büyüme ile oluşan DEA'nin önlenmesi için prematüre bebeklere 2. ayda 2 mg/kg/gün, matür bebeklere ise 4. ayda 1 mg/kg/gün demir profilaksisi önermekte ve DEA tanısı için term yenidoğanların 9-12. ayda, prematürelerin 6. ayda taranmasını önermektedir (9,12,13).

3. Kan kaybı: Kan kaybı; prenatal (ikizden ikize, fetomaternal, intra veya transplasental), natal (ablasyo plasenta, plasenta previa) ya da postnatal (göbek, GİS yoluyla) olabilir. Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve/veya fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilir. Oyun çocukluğu (1-3 yaş) döneminde ana problem günde 750 ml'den fazla süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durum; sütün çocuğun açlığını kolayca bastırması nedeni ile şişenin sonuna kadar içilmesi ile karakterizedir (15).

İnek sütüne karşı aşırı duyarlılığa, inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan beta laktoglobulin sebep olur ve ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale getirilebilir. DEA olan süt çocukları ve daha ileri yaşlardaki çocuklarda sıklıkla gaitada gizli kan bulunabilir. ABD'de yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda % 7, DEA olan çocuklarda ise % 50 oranında gaitada gizli kan saptanmıştır (14). Anemik çocuklardaki yüksek oranda görülen gaitada gizli kan pozitifliğinden, demir eksikliğinin mukoza tabakasına etkisi ve demir içeren enzimlerin eksikliği nedeniyle oluşan eksüdatif enteropati sorumlu tutulmaktadır. Demir tedavisi ile kısa sürede düzelme görülür. (15).

Kronik kan kaybı parazitoz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemorajik telenjektazi, malabsorpsiyon sendromu, giardiazis, postenfeksiyöz enterit, kronik diare ve enflamatuvar barsak hastalıklarından da kaynaklanabilir (1,10). Çocuklarda demir eksikliği anemisinin oral veya parenteral demir tedavisine yanıtı yetersiz ise; tedaviye uyumsuzluğun yanında devam etmekte olan bir kan kaybı, malabsorpsiyon, enfeksiyon, folik asid eksikliği, talasemi, çölyak hastalığı olasılıkları düşünülmelidir (1,16).

Son epidemiyolojik çalışmalar, Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Helikobakter pilorinin hem vücuda giren demiri kendi yaşamı için kullanması, hem de demirin hasta

tarafından absorpsiyonunu engellemesi nedeniyle demir eksikliği anemisine neden olduğu düşünülmektedir. Hp sıklığı gelişmiş ülkelerde % 5-15 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 70 ve üzerindedir (39).

Tablo 4. Demir eksikliği anemisinde etiyoloji (16).

1. PRENATAL NEDENLER

1. Prematurelik (gebeliğin son haftalarında transplasental alınması gereken demirin anneden alınamayışı)
2. İkizlik veya daha fazla sayıda çocuk (anneden alınan demir bebekler arasında bölüşülür)
3. Annede ağır demir eksikliği anemisi (anne hemoglobin düzeyi 9 g/dl altında)
4. Retroplasental kanama
5. Fetal damar yırtılması sonucu kanama

2. POSTNATAL NEDENLER

1. -Yetersiz demir alımı
 2. - Emilme kusurları
 - Kronik ishaller
 - Kronik enfeksiyonlar
 - Sindirim sistemi anomalileri
 - Malabsorpsiyon
 3. Demir Gereksiniminin Fazla Olduğu Durumlar
 - Akut veya kronik kan kaybı
 - Paraziter enfeksiyonlar
 - Hızlı üyüme dönemleri
-

Anamnez

Aneminin etyolojisini tayin etmek için ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Aneminin başlangıç yaşı ve aile hikayesi konjenital ve herediter anemiler açısından yol gösterici olabilir. Yenidoğanlarda anemi tespit edildiğinde bu döneme özgü kanamalar veya obstetrik sorunlar, izoimmünizasyon, konjenital enfeksiyonlar, herediter sferositoz ve Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G-6PD) eksikliği gibi yenidoğan döneminde anemi ve sarılık yapabilen konjenital hemolitik anemiler akla gelmelidir. Doğumu izleyen 1.-3. aylarda süt çocuğu ve prematürenin fizyolojik anemisi, 3. aydan sonra beta globin zinciri ile ilgili hemoglobin defektleri veya Diamond- Blackfan anemisi düşünülür (7). Miadında doğan süt çocuklarında demir eksikliği anemisi tipik

olarak 6. aydan itibaren, prematürelere ise doğum tartısı iki katına ulaştıktan sonra görülür.

DEA'nin en önemli nedeni yetersiz demir alımı olduğundan beslenme anamnezi büyük önem taşır. Anne sütü alım süresi, anne sütü almıyorsa yeterli demir içeren formula ile beslenme, 6. aydan sonra sadece anne sütüne devam edilmesi, ek gıdalara başlandıktan sonra yeterli demir içeren besinlerle beslenme sorgulanmalıdır.

Akraba evliliğinin çok yaygın olduğu ülkemizde akrabalık öyküsünün sorgulanması önemlidir, ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan talasemi majörlü hastaların yarısında akrabalık öyküsü mevcuttur. Ailede belli bir anemi öyküsü bulunmasa bile splenektomi ve safra taşı hikayesi herediter sferositoza işaret edebilir. Aneminin kriz şeklinde ortaya çıktığı erkek çocuklarda G-6PD eksikliği düşünülür. Naftalinle temas, ilaç kullanımı veya bakla yeme hikayesi tipiktir. Coğrafi olarak talasemi Trakya ve Akdeniz bölgesinde, orak hücreli anemi ve G-6PD eksikliği Akdeniz bölgesi ve Güneydoğu Anadolu'da yoğunlaşmaktadır.

Enfeksiyonlar yenidoğan döneminden sonra da yapım azalması (parvovirüs) veya yıkımın artması (sıtma) yolu ile anemiye neden olabilirler. Anemi etiyojisi açısından ayrıca kanama durumları (hematüri, hematemez, melena, epistaksis, menoraji) da sorgulanmalıdır PİKA gibi DEA'yı destekleyen semptomlar sorgulanarak anemi süresi belirlenmeli, kullanılan ilaçlar, kullanım şekli ve süresi de sorgulanmalıdır (6,7).

Klinik Bulgular

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden farklılık göstermekte, daha çok anemi dışındaki bulguları ön plana çıkmaktadır (17,18). DEA, klinik olarak asemptomatik veya semptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir klinik yakınma veya bulgu yoktur, bu dönemde tanı genellikle rutin laboratuvar incelemesi sonrasında konulur. DEA semptomları, aneminin gelişme hızıyla yakından ilişkilidir. Yavaş gelişen klinik durumlarda devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (< 7.0 g/dl) bile son derece az semptom vererek tolere edebilirler. Hb

düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değer altında ise deri ve mukozalarda solukluk belirginleşir. Hastalığın erken fazında, halsizlik, huzursuzluk, anoreksi gibi nonspesifik belirtiler görülür. Ağır anemide, sıklıkla kalpte üfürüm (yumuşak, apikalde ve sistolik), taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, beyaz çizgilenme, angular stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, davranış bozuklukları, öğrenmede güçlük, huzursuzluk, iştahsızlık, çabuk yorulma, oturma, emekleme ve yürümede gecikme görülebilir. Anemi tedavisi öncesi görülen kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama ve tolerans şikayetlerinde tedavi sonrası belirgin derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Kronik DEA'de hastaların % 30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, olguların % 10-15'inde ise hepatosplenomegali görülebilir. Kronik vakalarda hemolitik anemilerdeki gibi diploe mesafesinde genişleme olabilir (1,20).

DEA bulguları sistemlere göre şöyle özetlenebilir:

Deri ve Mukozalar: Deri, tırnak yatağı ve mukozalarda solukluk, koilonişya görülebilir.

Gastrointestinal Sistem: Yüksek proliferasyon kapasitesine sahip gastrointestinal sistem epiteli demir eksikliğinden önemli derecede etkilenir. Epitelin proliferasyonunun bozulması nedeni ile atrofik glossit, disfaji, angular stomatit görülebilir. Anoreksi DEA'de yaygın ve ilk görülen yakınmadır. Glossit ve keliyozis demir eksikliği anemisi için spesifik olmamakla birlikte sadece ağır anemilerde görülür. Kronik ağır demir eksikliğinde kişinin canı toprak, çamur, kil, boya veya buz çekebilir. Pika adı verilen bu durumun patofizyolojisi henüz bilinmemektedir (1,6,10,11). Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık yenilen maddeler; toprak, duvar sıvaları, kömür, tel parçaları, kum ve kil olarak bulunmuştur. Vakaların %21'inin birden fazla madde yediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada pikalı çocukların %57'sinde anemi %76'sında demir eksikliği bulunurken, demir eksikliği ve aneminin ağırlığı ile pika süresi ve poliparazitizm arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (21).

DEA nedeni ile enterositlerin proliferasyonunun bozulması sonucu oluşan eksüdatif enteropatide protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı olmaktadır. Duodenojejunal mukozal atrofi sonucu izole demir

malabsorbsiyonu veya ksiloz, yağ ve vitamin A malabsorbsiyonu gelişmektedir. DEA'da disakkaridazlarda azalma görülmekte, özellikle laktaz etkilenmekte ve laktoz intoleransı oluşmaktadır (34).

Dolaşım Sistemi: Ani gelişen anemilerde ve dekompanse ağır anemilerde taşikardi ve kardiyak output'da artış gözlenir. Uzun dönemde myokardiyal hipertrofi ve kardiyomegali, kalp yetmezliği gelişir, fizik bakıda sistolik üfürüm, galo ritmi duyulabilir, hepatomegali saptanabilir (10,16,34).

Gözler: Konjunktival solukluk, mavi sklera görülebilir (10,16).

Bağışıklık Sistemi: Demir bağışıklık sisteminin normal gelişimi için gerekli bir elementtir. DEA'da enfeksiyona spesifik yanıtı oluşturan lenfositlerin proliferasyonu bozulmaktadır. Demir eksikliğinde enfeksiyonlara eğilim artmaktadır. Demir eksikliği durumunda makrofajların fagositozu etkilenmese bile bakterisidal aktiviteleri etkilenmektedir. Nötrofillerdeki hücre içi patojenin öldürülmesinde etkili olan myeloperoksidaz demir içeren bir enzim olduğundan DEA'da fonksiyonu bozulmaktadır. T lenfosit sayısında ve fonksiyonlarında azalma gözlenebilir. Demir eksikliği durumunda humoral bağışıklık hücresel bağışıklığa göre daha az etkilenmektedir. DEA'da aşılama karşı antikor yanıtı korunmuştur (36).

Santral Sinir Sistemi: DEA olan çocuklarda algılamada azalma, irritabilite, konsantrasyon zayıflığı, psikomotor ve zihinsel fonksiyon bozuklukları olduğu gösterilmiştir. Bebeklik döneminde hafif demir eksikliğinin daha sonraki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği hakkında artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Demir eksikliği süt çocuklarında bilişsel fonksiyonları etkiler; büyüklerde ise okul başarılarını azaltır (10,16). Katılma nöbetleri ile demir eksikliği anemisi arasında ilişki olduğu, bu çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabileceği ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. DEA'nın çocukluk çağı inmeleri, psödotümör serebri, kraniyal sinir paralizileri, nöropati huzursuz bacak sendromu ve febril konvülsiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(33-35).

Kas-İskelet sistemi: DEA'da miyoglobin ve sitokrom C'de azalma nedeni ile uzun süreli çalışmada fiziksel performansta azalma görülmektedir. Mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma ve egzersizde hızlıca doku laktik asidozu gelişmesi sonucunda kısa süreli yoğun çalışmada egzersiz performansında azalma görülmektedir. DEA durumunda kırık iyileşmesi de gecikmektedir (34).

Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml'nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<40 µg/dl), Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar (>350 µg/dl) ve Transferrin saturasyon yüzdesi (TSY) düşer (<% 15). TSY % 10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini (FEP) olarak adlandırılan hem prekürsörleri artış gösterir (16). DEA oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (mikrositer) ve içlerindeki Hb'nin azalmış (hipokrom) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. MCV, aneminin mikrositik, makrositik ve normositik olup olmadığını belirler. DEA'de MCV < 80 fl olmakla birlikte çocuklarda yaşa ve cinse göre değerlendirilir. MCV'nin alt sınırı (fl) = 70 + yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir (37) (Tablo 5). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir. Normal değeri 29 ± 2 pikogramdır. DEA'de MCH düşer. RDW, eritrosit dağılım genişliği, anizositozun göstergesidir. Normal değeri 13,4 ± 1,2'dir. DEA'nde artmıştır (> 15 fl) ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Talasemi minör, enfeksiyon ve enflamasyon durumunda RDW normaldir. DEA'de eritrosit sayısı (red blood cell: RBC) genellikle 5 milyon/mm³ ün altındadır. MCHC, 100 ml eritrosite düşen Hb miktarını gram cinsinden gösterir. DEA'de en son MCHC etkilenir ve %30'un altına iner. Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür. Bu bulgular Hb 10 gr/dl'nin altına düştüğü zaman belirgin olur. Retikülosit sayısı normal veya azalmıştır (16). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte % 20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. DEA'de nedeni çok da iyi açıklanamayan hafif bir trombositopeni rastlanır. Megakaryositler ve normoblastlar aynı öncül hücreden farklılaşmaktadır. Megakaryositlerden trombosit oluşumunu uyaran trombopoietin yapısal olarak eritropoietin ile benzer yapıdadır. DEA de görülen trombositopeninin artan eritropoietinin megakaryositler üzerindeki çapraz reaksiyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (1).

DEA tanısında serum ferritin değeri kabul edilen önemli bir laboratuvar testidir ve ferritin değeri 12 ng/ml'nin altında oluşu demir eksikliği için spesifik bir bulgudur. Serum demiri, TDBK, MCV, transferrin saturasyonu gibi diğer yaygın olarak kullanılan

laboratuvar testleri tanı açısından ferritine ek olarak az bir yarar sağlar. Ancak ferritinin bir akut faz reaktanı olması nedeni ile normal veya yüksek ferritin değeri olan hastalarda demir eksikliği bulunabilir, bu hastalarda demir eksikliği tanısında aneminin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi açısından kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi gerekebilir. Pahalı ve invaziv olan bu işlem yerine noninvaziv bir laboratuvar testi olan sTfR ölçümü kullanılmaktadır. Akut ve kronik inflamasyondan etkilenmeyen sTfR, yüksek sensitiviteye sahip bir test olup demir eksikliği ve eritropoezin arttığı durumlarda artmaktadır (40).

Tablo 5. Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri (38)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0.5 – 1.9	12,5	11	37	33	77	70
2 – 6	12,5	11,5	37	34	81	75
6 – 12	13,5	11,5	40	35	86	77
12–18 K	14	12,5	41	36	90	78
12-18 E	14	13	43	37	88	78

Tablo 6. DEA tanısında yaşa göre serum ferritin, TSY, FEP değerleri (5)

Yaş(Yıl)	Serum Ferritin (ng/ml)	Transferrin Satürasyonu (%)	Eritrosit Protoporfirini (µg/dl RBC)
0.5-4	< 10	< 12	> 80
5-10	< 10	< 14	> 70
11-14	< 10	< 16	> 70
≥ 15	< 12	< 16	>70

Transferrin Reseptörü ve Serum Soluble Transferrin Reseptörü

Transferrin reseptörü (TfR), hücre içine demir alımını düzenleyen, çoğunluğu eritroblast kaynaklı, kemik iliğinde Hb sentezi için demir sağlayan, her biri 95 KD iki eş subünitden oluşan, bir transmembran glukoproteinidir. TfR ilk olarak retikülosit yüzeyinde 1963'te, hücre yüzey glukoproteini olarak 1981'de tanımlandı (37,41). Demir kanda transferin (Tf) ile taşınır. Plazma transferrininin, hücre yüzeyinde bulunan TfR'e bağlanmasıyla Tf-TfR kompleksi oluşur ve demir iyonları bu şekilde hücre içine alınır. Demir iyonu ayrıldıktan sonra Tf-TfR kompleksi, hücre yüzeyine geri döner ve kompleksten ayrılan Tf, yeniden demir atomu bağlamak üzere dolaşımda serbest kalır (6,37). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirlediğinden demir ihtiyacında artma, TfR'de artma ile sonuçlanır (37). TfR'nin serumda ölçülebilen komponenti olan soluble transferrin reseptörü (sTfR) hücre membranına bağlı TfR'den kopmuş bir parça olarak 1986'da tanımlanmıştır. sTfR, preanemik dönemde subklinik demir eksikliğinin tanımlanmasında ve eritroblastlar tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiğinden eritropoetik fonksiyonun tespitinde kullanılmaktadır. Eritropoezisin arttığı; otoimmün hemolitik anemi, talasemi, polistemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR yükselir (41). DEA'nde sTfR düzeyinin artması özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir. Biyokimyasal demir eksikliği döneminde sTfR düzeyleri normalin 1,3 katına kadar artabilmekte iken, derin anemide bu artış 1,3-5,8 kat olabilmektedir. DEA'nde oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır. Böylece demir depolarının dolmasını beklemeksizin doku demir düzeyi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bu nedenle subklinik demir eksikliğinde diğer parametreler normal iken ilk sinyallerin sTfR tarafından verildiği ortaya konmuştur (43). sTfR'nin fonksiyonel demir durumunu (doku demirini), ferritinin ise sadece depo demirini gösterdiği bildirilmiştir (43).

Akut veya kronik inflamatuvar hastalıklarda (enfeksiyon, inflamasyon ve maliyniteler) akut faz yanıtı olarak serum demir ve transferrin düzeyi azalırken ferritin düzeyi artmaktadır. Bu durumda aneminin nedeni olarak DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısı yapmak için altın standart kemik iliği aspirasyonu yapılması ve

demir boyaları ile demir durumunun gösterilmesidir. Oysa sTfR, inflamatuvar durumlardan etkilenmediğinden kronik hastalık anemisi ve DEA ayırıcı tanısında kemik iliği aspirasyonu yerine kullanılabilir noninvaziv ve yüksek sensitiviteye sahip bir laboratuvar testidir (44-46). sTfR konsantrasyonu yaşa ve cinse göre değişiklik göstermemektedir (44). Literatürde sTfR düzeylerinin sadece ırk ve yaşanan yerin rakımı ile değiştiği belirtilmektedir (41).

Sonuç olarak sTfR;

- Enfeksiyon, enflamasyon ve maliynite durumlarında, ferritin gibi yalancı pozitiflik göstermeden doku demir düzeyini yansıtabilmesi,
- Daha stabil ve hassas olması,
- DEA olan hastaların tedavi takiplerinde çok daha güvenilir olması gibi özelliklere sahiptir. Bu nedenle DEA tanısında kullanılmasının oldukça yararlı bilgiler verebileceği kanısına varılmıştır (47).

Demir Eksikliği Anemisinde laboratuvar bulguları şu şekilde özetlenebilir:

1. Eritrosit morfolojisi (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a) MCV de azalma (12-24 ay < 70fl, 24-48 ay < 73 fl, 2-12 yaş <76fl)
 - b) MCH'nin 27 pg'nin altında olması
 - c) MCHC'nin 30gr/dl'nin altına düşmesi
 - d) RDW'nin 15'in üzerinde olması
3. Serbest eritrosit protoporfirininde artma
4. Serum ferritininde azalma (<12ng/ml)
5. Serum demirinde azalma (<40 µg/dl)
 - a) TDBK'de artma
 - b) Transferrin saturasyonunda azalma (%16'nın altında)
6. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşa ve cinse göre belirlenen alt sınırın altına düşmesi
7. Demir tedavisine cevap
 - a) Tedaviyi takiben 5-10 gün arasında retikulositoz
 - b) Mikrositozda 3-4 ayda tam düzelme
8. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış

9. Kemik iliği incelemesi

- a) Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
- b) Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk (11).

Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırt edilmesi gerekir. Türkiye’de ikinci sıklıkta görülen hipokrom mikrositer anemi nedeni beta talasemi taşıyıcılığıdır (talasemi minör). Türkiye genelinde %2-3 olan bu taşıyıcılığın sıklığı güney bölgelerimizde %10-15’e ulaşır. Ayırıcı tanıda kronik hastalık anemisi, diğer hemoglobinopatiler (alfa talasemiler, HbE, Hb C hastalığı), sideroblastik anemi ve kurşun zehirlenmesi düşünülmelidir (16). Mikrositozun en sık nedeni % 58 ile demir eksikliği anemisi olup diğerleri % 35 talasemi minor, % 6 enfeksiyon, % 1 kronik böbrek hastalığına ikincil gelişen anemi olarak bildirilmiştir (54).

Kronik Hastalık Anemisi: İnflamatuvar sitokinlerin salınımı, eritropoetine kemik iliği yanıtının azalması, eritrosit ömrünün kısalması, demirin RES’de blokajı gibi birçok etkene bağlı olarak gelişir (1,47). Anemiye özgün semptomlar ve kronik hastalık bulguları vardır. Hemoglobin düzeyi genellikle 10 g/dl düzeyindedir ve nadiren 9 g/dl’nin altına düşer. Hemoglobin düzeyi 8 g/dl’nin altında ise hastada kronik hastalık anemisi dışında başka bir etken düşünülmelidir. Kronik hastalık anemisi % 70 olguda normokrom normositer iken % 30 olguda hipokrom mikrositerdir. Serum ferritini 100 ng/ml’nin üzerindedir. Serum demiri, TDBK, transferrin saturasyonu düşüktür. Hemoglobin düzeyinde düşme ile birlikte serum eritropoetin düzeyi artar. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemide ise anemiye karşın serum eritropoetin düzeyi düşüktür (1,47). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sTfR’nin DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında yüksek sensitiviteye sahip bir test olduğu bildirilmektedir (37,40,45).

Hemoglobinopatiler: Globin zincir sentezindeki bozukluk (azalma ya da yapım yokluğu) nedeniyle hemoglobinin defektif yapımı hipokrom mikrositer anemiye yol açar. En çok görülen şekilleri: Beta talasemi, alfa talasemi, hemoglobin E'dir.

Beta Talasemi: Dünyada en sık rastlanan tek gen hastalığı olan talasemiler ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Talasemi sendromları her etnik grupta görülürse de talasemi kuşağında kalan ülkelerde daha sık rastlanmakta ve bu bölgelerde talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1-15 arasında değişmektedir. Bu kuşak içinde kalan ülkemizde genel taşıyıcı sıklığı ortalama %2 olmakla birlikte bölgeden bölgeye farklılık göstererek %0,5-10 arasında değişmektedir (49).

Beta talasemi otozomal resesif geçişlidir, homozigot formu olan talasemi majörde beta globin sentezini düzenleyen 11. kromozomdaki mutasyonlar (çoğunlukla nokta mutasyonları) sonucu beta globin zinciri sentezinin yetersiz veya hiç yapılamaması söz konusudur. Talasemi majör, beta zinciri hiç yapılamıyorsa β^0 , eksik yapıyorsa β^+ Talasemi olarak adlandırılır. Beta zincirinde 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık rastlanan 20 mutasyon dünyadaki tüm hastaların %80'ini oluşturmaktadır. Türkiye'de en sık rastlanan mutasyon IVS-I-110 mutasyonudur. IVS-I-6, IVSII-1, FSC-8 ve IVS-II-745 de sık rastlanan mutasyonlardır (49)

Ağır anemi ile karakterize olan, genellikle hayatın ilk yılında tanı konulan talasemi majörlü hastalarda klasik tedavi yöntemi düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyon tedavisidir. Ancak tedaviye uyum en önemli sorundur. Tedaviye uyumu yetersiz olan hastalarda aşırı demir yükü endokrin, kardiyak ve hepatik bozukluklara yol açmaktadır. Bugün için hastalığın tek kesin tedavi yöntemi allojenik kök hücre naklidir (49).

Talasemi minör: Hastalığın heterozigot formu olan talasemi taşıyıcısı olarak da bilinen talasemi minör, genellikle aile ve toplum taramalarında tespit edilmektedir. Bu hastalar hafif semptomlu veya semptomsuz bireylerdir. Genellikle Hb 9.5 g/dl'nin altına düşmez. Eritrositler hipokrom mikrositer oldukları için demir eksikliği anemisi ile karıştırılabilir ve hatalı olarak demir tedavisi uygulanabilir. Hemoglobin elektroforezi, vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3,4'ten %7 ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Az sayıda vakada ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF düzeyi %5-15 arasındadır. Beta talasemi minörde hemoglobin ve hematokrit

azalmasına karşın kırmızı küre sayısı 5 milyon/mm³'ün üzerindedir. Periferik yaymada target hücreleri ve bazofillik stippling görülebilir. Serum demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri normaldir. Demir eksikliğinde HbA2 düzeyi azalır. Bu nedenle Talasemi minör düşünülen hastalarda önce demir düzeyi ya da ferritin düzeyi bakılmalı demir eksikliği anemisi de mevcutsa hemoglobin elektroforezi demir eksikliği düzeldikten sonra istenmelidir. Talasemi minörün gerçek önemi genetik danışmanlık açısından dır. Anne ve babada talasemi minör varsa doğacak çocukların %25'inin talasemi majör olma riski vardır (16, 49).

Alfa Talasemi: Alfa globin sentezini kodlayan 4 gen 16. kromozom üzerinde yerleşmiştir. Tek bir gende delesyon varsa bireyler hiçbir bulgu olmayan sessiz taşıyıcılardır. İki gende delesyon olduğunda ise mikrositoz ve hafif anemi ile karakterize alfa talasemi taşıyıcılığı oluşur. Üç α zincirinde delesyon varsa α zincir yapımı çok azalır. Eşleşecek zinciri bulamayan β zincirleri kendi aralarında tetramer yapısı (β_4) oluşturarak farklı bir hemoglobin olan HbH'yi meydana getirirler. HbH olgularında genellikle transfüzyon gerektirmeyen hipokrom mikrositer anemi ve splenomegali görülür. Dört α globin zincirinde de delesyon varsa hiçbir normal hemoglobin sentezlenemez. İntrauterin dönemde 4 α globin zincirinin birleşmesi ile Hb Bart's oluşur. Hb Bart's oksijene afinitesi çok yüksek bir hemoglobindir. Bu nedenle intrauterin dönemden itibaren dokularda oluşan ağır hipoksi hidrops fetalis ile sonuçlanır. Transfüzyona bağımlı alfa talasemili hastalarda tek tedavi şansı kemik iliği transplantasyonudur (48). Alfa talasemi'de Hb A2 çok düşüktür, Hb H inklüzyon cisimciği ve Hb elektroforezinde Hb H bandı vardır, globin zincir analizi ve mutasyon analizi yapılmalıdır (48).

Gelişmekte olan ülkelerde diğer önemli sorun 1/3-1/4 oranında DEA ile talasemi taşıyıcılığının birlikte görülmesidir. Bu birliktelik 5 yaş altında 1/2 oranındadır. DEA, talasemi taşıyıcılığı ile birlikte ise anemi daha fazla, Hb, MCV, MCH daha düşüktür. DEA ve talasemi taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda Mentzer indeksi tarama testi olarak kullanılabilir (50).

Mentzer indeksi (Mİ) = [MCV (Ortalama eritrosit hacmi)/RBC (eritrosit sayısı)]

Talasemi taşıyıcılarında elektroforez öncesi ipucu verir. Mentzer indeksinin 13'ün altında olması, periferik yaymada 'target' hücrelerinin görülmesi, RDW'nin normal olması talasemi taşıyıcılığı lehinedir (16).

Sideroblastik Anemi: Protoporfirin sentezindeki azalma nedeni ile hem molekülünün defektif yapımı bu hastalığın temelidir. Konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayrılır. Edinsel formunda alkol, kurşun, isoniazid gibi toksik maddelere bağlı ya da malignansilerin seyrinde veya idiyopatik olarak ortaya çıkabilir. Konjenital sideroblastik anemi genellikle X'e bağlı kalıtım göstermekle birlikte otozomal dominant ve sporadik vakalarda bildirilmiştir. Eritrositik izoenzim olan 5 aminolevulinik asit sentetazdaki (ALAS) anormallikler sonucu oluşur ve bu enzim hem sentezinde hız sınırlayıcı olarak görev yapar. ALAS için önemli kofaktör pridoksal fosfattır. Şiddetli anemiler bebeklik ve erken çocuklukta tanınırken hafif vakalar erken erişkinlik ve sonrasına kadar tanınmayabilir. Klinik bulgular solukluk, ikter, orta derecede splenomegali ve/veya hepatomegaliyi içerir (10). Periferik yaymada normositer ve çoğunluğu hipokrom mikrositer dimorfik tablo görülür ve çok yüksek eritrosit dağılım genişliği (RDW) gözlenir. Basofilik stippling ve target hücreleri görülebilir. Serum demiri ve transferrin saturasyonu artmıştır. Bozulmuş hem sentezi sonucunda hastalığın bütün tiplerinde demir mitokondrilerde birikir. Kemik iliğinde perinükleer dağılım gösteren demir granülleri içeren çekirdekli eritrositler gözlenir. Ring sideroblast olarak adlandırılan bu hücreler diffüz sitoplazmik ferritin granülleri içeren ve kemik iliğinin normal elemanları olan sideroblastlardan farklıdır. Tanı için ring (halka) sideroblastlar eritroid prekürsörlerin >%10 oluşturmalıdır. (49).

Aneminin şiddeti o kadar farklıdır ki, bazı hastalara hiç tedavi gerekmezken diğerleri düzenli eritrosit transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Konjenital sideroblastik anemisi olan bazı hastalar pridoksinin farmakolojik dozlarına hematolojik yanıt verebilirler. Transfüzyona bağımlı ve uygun vericisi olanlara allojenik kök hücre nakli kesin tedavi yöntemidir (10).

Kurşun Zehirlenmesi: Çocuklarda daha çok asemptomatik kurşun zehirlenmesi olarak karşımıza çıkar. Klasik kurşun zehirlenmesinde hematolojik etkilenmenin yanı sıra santral ve periferik sinir sistemi etkilenmesi de görülebilir. Hematolojik olarak hem sentezinin çeşitli basamakları kurşun tarafından inhibe edilerek hemoglobin sentezi engellenir ve hipokrom, mikrositer bir anemi ortaya çıkar. Çocuklar kurşunun santral sinir sistemi etkilerine hassastır ve akut zehirlenmede ensefalopati vakaları felç ile sonuçlanabilir. Kurşun zehirlenmesinden hipokrom mikrositer anemi ve SSS semptomları olduğunda şüphelenilmeli öykü kurşuna

maruziyet açısından derinleştirilmelidir. Kan kurşun düzeyinin ölçümü kurşun zehirlenmesi için standart tarama testidir. Hemogramda hipokrom mikrositer anemi bulguları, periferik yaymada bazofilik noktalanma vardır ve artmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır ve son 4 ayda kurşuna maruziyeti gösterir. Serum ferritin ve TSY değerleri normal sınırlardadır (50, 55).

DEA, talasemi, kronik hastalık anemisi ve sideroblastik anemilerin ayırıcı tanı özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı (56)

Bulgu	Demir eksikliği	Kronik Hastalıklar	Beta Talasemi minör	Sideroblastik anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N, ↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin sat.	↓	N, ↓	N	N, ↑
İlik demiri	-	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N
HbA2, HbF	N	N	N, ↑ (beta)	N
Hb	↓	↓	N, ↓	↓
Ret	↓	N	N, ↑	N

N: Normal, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi FEP: Serbest Eritrosit Protoporfirini

Tedavi

Temel prensipler:

1. Sebebin ortadan kaldırılması
2. Eksikliğin yerine konması
 - a. Oral tedavi
 - b. Parenteral tedavi
 - c. Eritrosit trasfüzyonu
3. Diyetin düzenlenmesi
4. Hasta ve ailenin eğitimi

1. *Demir Eksikliği Nedeninin Araştırılması:* DEA tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması olmalıdır. Aksi halde uygulanacak demir tedavisinden bir yarar beklenmemelidir.

2. *Eksikliğin Tamamlanması:* DEA tedavisinde demir, oral veya parenteral yoldan verilebilir. Tedavide ekonomik ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir. Oral demir tedavisinde en sık kullanılan demir tuzu Ferröz sülfat olmakla birlikte mide barsak sistemi üzerine yaptığı irritatif etkileri nedeniyle glukonat, fumarat gibi diğer ferröz demir tuzları da kullanılabilir. İki değerli (ferröz) demir tuzları, üç değerlilere (ferrik) oranla daha iyi emilir (13,20). Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, aç karnına, ve öğünler arasında 6-12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (20). Demir C vitamini içeren limonata veya portakal suyu ile birlikte verilirse barsaklardan emilimi artar. Süt ile birlikte alınırsa demir emilimi azalır. Bir yaşından küçük bebeklerde demir preparatlarının günde 1 kez kahvaltıdan 30 dakika önce verilmesi ile yan etkiler çok azaltılabilir. Hastanın hemogloblin seviyesi yaşına göre normal düzeye gelince demir preparatı depolarının dolması amacı ile yaklaşık 4-8 hafta daha yarı dozda verilir.

Hastaların % 10-20 sinde demire bağlı yan etkiler görülebilir. Demir ilacının alımından yaklaşık bir saat sonra bulantı, kusma ve karın ağrısı olabilir. Bu durum ilacın yemekten hemen sonra alınması ile geçer veya azalır. Eğer semptomlar devam ederse doz miktarı azaltılır veya tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçilir. Bazı hastalarda diyare veya konstipasyon olabilir. Demir ilacı alındığı sürece özellikle damla veya şurup kullanıldığında dişler geçici olarak siyaha boyanabilir. İlacı verirken dilin arkasına doğru verilmesi, sonrasında su içirilmesi dişlerin boyanmasını azaltacaktır. Yine ilacın alındığı dönemde çocukların gaitasının koyu renkte çıkacağı konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Parenteral demir preparatları çocukluk çağında çok nadiren ve ancak tanıdan kesinlikle emin olduğunda; oral tedaviyi tolere edemeyen veya üstesinden gelinemeyen uyumsuzluk durumunda, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlarda, GİS emilim bozukluğunda tercih edilebilir (1,4,20,49). Eritropoetin tedavisi alan KBY'li hemodiyaliz hastalarında gelişen fonksiyonel demir eksikliği tedavisinde parenteral demir verilmesi daha anlamlıdır. Parenteral demir tedavisi

aşırı demir yüklenmesinde, bu preparatlara aşırı duyarılık durumlarında, ciddi alerji ve anafaksi öyküsü olanlarda, klinik veya biyokimyasal olarak karaciğer hasarı olanlarda, akut veya kronik enfeksiyon varlığında ve yenidoğanda kontrendikedir. Parenteral demir preparatları ile Hb değerinde yükselme, oral tedaviden hızlı değildir (4,49). Parenteral tedavide en çok demir dekstran tercih edilmektedir (IV veya IM). Bu mutlaka doktor tarafından önerilmelidir. İM yapılan demir ilacına karşı ani allerjik reaksiyonlar gelişebilir. İlacın gluteal bölgeye derin enjeksiyonla yapılması önerilir. İğnenin yapıldığı yerde ağrı, renk değişikliği gibi lokal reaksiyon olabilir. Ateş, bulantı, kusma, flaşing, titreme, ürtiker, lenfadenopati, artralji parenteral tedavide görülen yan etkilerdir. IV demir preparatları, resüsitasyon malzemelerinin hazır olduğu sağlık kuruluşlarında, yakın monitörizasyonla verilmelidir (5,16,21). Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanabilir (4,5,16,20):

(Normal Hb- Hasta Hb/ 100) X Kan Volümü (ml) X 3.4 X1.5 = Total Parenteral Demir dozu (mg)

Çıkan sonuç mg cinsinden demir açığını verir. Bu miktar günaşırı olarak ve günlük maksimum doz 100 mg'ı geçmemek koşulu ile İV veya derin İM enjeksiyonla verilir. Komplikasyonsuz DEA'da kan transfüzyonunun yeri yoktur. Ancak ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanze kalp yetmezliği, angina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemi gibi acil durumlarda eritrosit süspansiyonu 5-10 ml/kg 3-4 saat içinde vital bulgular yakından izlenerek verilebilir (20).

3. *Beslenmenin düzeltilmesi:* Anemiye neden olan beslenme hataları düzeltilmelidir.

4. *Ailenin ve hastanın eğitimi:* Hasta bir taraftan tedavi edilirken diğer taraftan hasta ve ailesine hastalık hakkında bilgi verilmeli ve hastalıktan korunma yolları öğretilmelidir.

Tedaviye Yanıt

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar (24-48 saat). Ağır DEA'da oral demir tedavisine retikülosit cevabı 2-3. günlerde başlar, 7-8. günlerde maksimuma ulaşır. Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Efektif demir tedavisi sonucu Hb 0.2-0.4 g/dl/gün artar. Demir depolarının dolması 1-3 ay sürer. Mikrositoz, 3-4 ay civarında düzelir. Vücutta aşırı demir yüklenmesine neden olmamak için oral demir tedavisi beş aydan uzun süreli olmamalıdır. (13,20,49).

Korunma

Neonatal ve infantların nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğinin pre-anemik dönemde tanınması ve önlenmesi esastır (17,18). Demir desteği ile aneminin düzelmesine rağmen kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar tam olarak düzelmemektedir (17-19).

Bebeklere hayatın ilk yılında, demir içeriği zayıf olduğundan, inek sütü önerilmemelidir. Anne sütündeki demir miktarı fazla olmamakla birlikte, yüksek biyoyararlanımı nedeniyle anne sütüyle beslenmenin önemi vurgulanmalıdır. Bu konuda anneler teşvik edilmeli ve özendirilmelidir. Bebeklerin ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslenmelerinin sağlanması, 6. aydan sonra özellikle demirden zengin uygun ek besinlerle birlikte iki yaşına kadar emzirmeye devam edilmesi, demirden zengin geleneksel besinlerin tüketiminin artırılması, ebeveynlerin beslenme konusunda eğitilmeleri anemiden korunmada etkili olacaktır (5,7).

Gebelikte hafif demir eksikliği anemisi fetüsü etkilememekte ancak orta yada ağır demir eksikliği olan annelerin bebeklerinde DEA gelişebilmektedir. Gebelerde DEA'nın önlenmesi bu yönden fetüsü de koruyacaktır.

Anne sütü yoksa litresinde 6-12 mg demir içeren formül mamalar tercih edilmelidir. Bebeklere bir yaşından sonra da günde 500 ml'den fazla inek sütü verilmemelidir (16). Diyetle kırmızı et, balık ve demir emilimini kolaylaştıran C vitamini içeren besinler tavsiye edilirken, demir emilimini bozan çay, fitat ve fosfat verilmemelidir (5,18). Çocuklarda DEA'ni önlemek için; term bebeklere 4. ayda 1 mg/kg/gün, prematürelere 2. ayda 2 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmektedir. Bu tip

önlemlerle süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliği prevelansının azaldığı gösterilmiştir (6).

Gelişmekte olan ülkelerde demir destek programları büyük ölçüde problemin çözümünde etkili olmuştur. Özellikle ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Şubat 2004'ten beri uyguladığı 'Demir gibi Türkiye' projesiyle sorunun çözümünde önemli bir adım atılmıştır. Bu proje ile ülke düzeyinde; toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi, bebeklerin ilk 6 ay anne sütü almasının ve 6. ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besine geçilerek, emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesi, 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz demir desteği sağlanması, 13-24 ay anemisi olan bebeklere demir tedavisi verilmesi amaçlanmıştır.

FEBRİL KONVÜLZİYON

Tarihçe ve Tanım

Febril konvülsiyondan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kitabelerinde ve Hipokrat tarafından ise M.Ö. 5. yüzyılda bahsedilmektedir. Yedi yaş altı akut ateşli çocuklarda görüldüğünün belirtilmesi, daha büyük çocukların ve yetişkinlerin ateşli konvülsiyona dirençli olduğundan bahsedilmesi, asfiksi, menenjit, tetani gibi konvülsiyon nedenlerinin ayırıcı tanısının bile yapılamadığı, hatta ateşin derecesinin bile ölçülemediği o dönemlerde klinik yorumlamanın ne derece anlamlı olduğunu göstermektedir.

Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağının en sık gözlenen konvülsiyon şeklidir. Uluslararası Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) (NIH) FK'ü, 3 ay-5 yaş arasında görülen intrakraniyal enfeksiyon ya da tanımlanabilen bir nedeni olmayan ateşle birlikte olan konvülsiyon olarak tanımlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) FK'ü "bir aylıktan büyük çocuklarda görülen, santral sinir sistemi enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden ve öncesinde neonatal konvülsiyon, afebril konvülsiyon hikayesi olmayan, diğer akut semptomatik konvülsiyon kriterlerine uymayan konvülsiyonlar" olarak tanımlamıştır. Tanımlamada yaş, ateş ve nöbet olmak üzere üç kritik komponent bulunmaktadır (57,58).

Yaş: FK daha çok 6 ay ile 5 yaş arasında görülmekte ve 18-22 ayda pik yapmaktadır. 6 yaştan sonra nadirdir. Beyin maturasyonu sırasındaki ateşe duyarlılık

ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu duyarlılığın nedeni net değildir, hayvan çalışmaları normal beyin maturasyonu sırasında artmış nöronal duyarlılığa bağlı olduğunu düşündürmektedir (57,58).

Ateş: Tanımlama için bir ateşli hastalık yada sadece ateşin bulunması gerekmektedir. FK'nın çoğu hastalığın başlangıç döneminde ateşin başlamasından hemen sonra ortaya çıkmaktadır. Ateşin yükselme hızı ile ulaştığı en yüksek sıcaklık karşılaştırıldığında FK'nın oluşmasında etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır (59). FK tanısında ateş limiti de tartışmalıdır (58). Ateşin pik seviyesi tekrarlama riski açısından önemlidir. 38.9 derece altında FK olan çocuklarda ve fokal özellik gösterenlerde aynı hastalık süresince tekrarlama riski yüksektir. Antipiretiklerin FK riskini azalttığı gösterilememiştir. Bu da sadece ateşin FK'a neden olmadığını düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarında IL-1 gibi endojen pirojenlerin nöronal eksitabiliteyi etkileyerek ateş ve nöbet aktivitesine neden olabileceği düşünülmüştür. (57).

Nöbet: FK tanısında olmazsa olmaz komponent nöbettir. Uluslararası Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) nöbet yerine 'olay' kelimesini kullanmaktadır. Ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan epilepsiye benzeyen çoğunlukla tonik-klonik vasıfta olan nöbetlerdir. Senkop, refleks anoksik nöbetler, katılma nöbeti, bilinç kaybı ve apne dikkatli bir anamnez ile ekarte edilmelidir (57).

Görülme Sıklığı: Febril konvülsiyonlar tüm çocukların % 2-4'ünde görülmektedir. Amerika ve Batı Avrupa' da % 2-4, Japonya'da % 9-10, Marianna Adaları'nda ve Guam'da % 14 sıklıkta bildirilmiştir (58-60). Ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diyarbakır'da yaşları 6-14 arasında değişen toplam 5256 ilkokul çocuğunda % 8,9 bulunmuştur. Bu coğrafi varyasyonun değişik enfeksiyöz ajanlardan mı, lokal çevresel faktörlerden mi yoksa popülasyonun genetik duyarlılığından mı kaynaklandığı bilinmemektedir (61,62). Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir (66). Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla görülmektedir (74).

Prenatal dönemde annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi, alkol kullanması FK riskini arttırmaktadır (64,65). Fetal büyüme geriliği olanlarda FK'nın daha sık olduğu saptanmıştır. Doğum sırasındaki komplikasyonlar ise FK üzerinde daha az etkili olmaktadır (72).

Patogenez

Febril konvülziyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Her çocuk ateşlendiği halde neden bazılarında konvülziyon gelişmektedir sorusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır.

En sık üzerinde durulan nedenler:

1. Enfeksiyonlar : Febril konvülziyonlar hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar sırasında olmakla birlikte en sık viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte meydana gelmektedir. En sık rastlanan viral neden Human herpes virus 6 enfeksiyonlarıdır. İlk febril konvülziyon olgularının üçte birinden sorumludurlar (60,66,71). İnfluenza A enfeksiyonu da yüksek febril konvülziyon insidansı ile ilişkili bulunmuş ve aynı hastalık sırasında nöbetin tekrarlama riski adenovirüs ve parainfluenza virüsten daha yüksek saptanmıştır (66,67). FK daha az sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar sırasında olmaktadır. İlk basit FK'lu 455 çocuğun alındığı bir çalışmada sadece 4 çocukta bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır (%1,3) ve hepsi Streptokokus pnömonia olarak izole edilmiştir (68). Bazı çalışmalarda Shigella dizanterinin nörotoksini konvülziyondan sorumlu tutulmuştur ancak Shigellozis ile meydana gelen FK, Shigella türünden ve toksininden bağımsızdır. Buradaki FK ateşin derecesi, sıvı elektrolit dengesizliği ile ilişkilidir (68).

2. Aşılama: Febril konvülziyon riski; difteri, tetanoz, boğmaca (DTP) ve kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR) aşılı sonrası önemli oranda artış göstermektedir. DTP nin yapıldığı gün ile MMR'den 8-14 gün sonra konvülziyon riski artmaktadır. Aşıların nöbet tekrarında ise bir risk oluşturmadıkları saptanmıştır (60,68).

3. Predispozan faktörler: Nörotransmitter anormallikleri ile febril konvülziyon ilişkisi gösterilmiş ancak gözlenen bozukluğun konvülziyona sekonder bir sonuç mu yoksa sebep mi konusu açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin bazı çalışmalarda nöbet sonrası, inhibitör bir transmitter olan gama amino bütirik asid (GABA) düzeyi beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda düşük bulunmuş ancak bazı çalışmalarda bu durum gözlenmemiştir (52).

FK patogenezinde santral termoregülasyon-nöropeptit ilişkileri(özellikle alfa interferon gibi sitokinlerin rolü) henüz kesinleştirilememiştir. Yapılan çalışmalarda proenflamatuar sitokin interlekin 1 beta'nın febril konvülziyon patogenezi ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (66,68,71).

FK patogenezinde çinko ve selenyum eksikliğinin de rolü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (66,71).

Demir eksikliği de patogenezinde rol oynamaktadır. Beyin demir metabolizmasındaki değişikliklerin myelinizasyon ve nörotransmitterler üzerindeki etkileri bilinmektedir (52). Bundan yola çıkarak yapılan çalışmaların çoğunda demir eksikliği FK lu hastalarda konvülziyonu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (60,66,73).

4. Genetik yatkınlık: Febril konvülziyonun etiopatogenezinde en önemli faktörün bu gün için genetik yatkınlık olduğu kabul edilmektedir. Literatüre bakıldığında hastaların sadece % 20'inde aile hikayesi yokken, 1/4'ünde ise febril konvülziyonlu birinci derece akrabaya sahiptir. Febril konvülziyonlu çocukların % 10-20'sinin kardeşlerinde de febril konvülziyon görülmektedir. % 4 olguda da epileptik akrabaya sahiptirler (57,63). FK genetik heterojenite gösteren bir hastalıktır. Olguların çoğunda multifaktöryel daha küçük bir grupta ise otozomal dominant geçiş göstermektedir (74). Bugüne kadar FK patogenezinde kesin bir gen bulunamamıştır. FK öyküsü olan geniş ailelerdeki genetik çalışmalarda 6 adet lokus saptanmıştır.

FEB1 - 8q13-q21

FEB2 - 19p13.3

FEB3 - 2q23-q24

FEB4 - 5q14-q15 - MASS1 geni

FEB5 - 6q22-q24

FEB6- 18p11.2 - IMPA2 geni

Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonu gösterilen epileptik sendrom tanımlandı (74). GEFS+ olarak tanımlanan (generalize epilepsi FK ile birlikte) bu sendromun özelliği FK'nın 6 yaştan sonra da devam etmesi ve/veya FK ile birlikte generalize tonik klonik afebril konvülziyonların olmasıdır. GEFS+ olgularda voltaj kapılı sodyum kanalı genlerinde (SCN1A, SCN1B, SCN2A,) ve GABA reseptör genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır (60,74,75).

5. Hipokampal lezyonlar: FK geçiren çocuklar ve onların nöbet geçirmeyen akrabalarında yapılan serebral görüntüleme tetkiklerinde hipokampusta asimetri saptanmıştır, ayrıca sağ ve sol hipokampus ölçülerinde de farklılık bulunmuştur. Çalışmada önceden var olan hipokampal lezyonun febril konvülziyon eşiğini düşürdüğü daha sonra bu lezyonun hipokampal skleroza dönüştüğü bununda temporal lob epilepsisine neden olduğu bildirilmiştir (60). Bir başka çalışmada ise hastalarda FK öncesi hipokampal asimetri olmadığı, komplike FK sonrası hastaların hipokampus volümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu saptanmıştır, ancak kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (77).

Risk Faktörleri

İlk Febril Konvülziyon İçin Risk Faktörleri

Okul öncesi ve yuvaya giden çocuklar daha sık ateşlendikleri için FK daha sık görülmektedir.

İlk FK için risk faktörleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

A - Genel popülasyonda

- 1- Birinci veya ikinci derece akrabalarda FK öyküsü
- 2- Yenidoğan servisinde 30 günden fazla yatış hikayesi
- 3- Nörolojik gelişme geriliği
- 4- Yuvaya devam etme

Bu faktörlerden en az ikisinin bulunduğu çocuklarda FK geçirme riski % 28 olarak bulunmuştur (58,74).

B - Herhangi bir ateşli hastalık sırasında

- 1- Birinci veya ikinci derece akrabalarda FK öyküsü
- 2- Ateşin yüksekliği

olarak belirlenmiştir (58,74).

Rekürrent Febril Konvülsiyon İçin Risk Faktörleri

Febril konvülsiyon geçiren çocukların % 30-40' ında FK tekrarlar. İkinci tekrar % 50 oranında ilk 6 ay içinde olmaktadır. Rekürrensin % 75' i ilk 1 yılda, % 90' ı ilk 2 yılda görülür. İlk nöbet 1 yaşın altında geçirilmiş ise rekürrens riski % 50' nin üzerine çıkmaktadır. Üç yaş üzerinde bu risk % 20' e inerken, 4 yaşında % 10-15 tekrarlama riski vardır. Risk faktörü arttıkça tekrarlama riski de artar. Risk faktörü olmayanlarda %14, risk faktörü sayısı 1-2 ise %25-30, üçten fazla risk faktörü varsa %50-60 tekrarlar (74). Febril konvülsiyonda pek çok risk faktörü çalışılmış ve rekürrens için risk faktörleri belirlenmiştir. Rekürrens için tanımlanan en önemli risk faktörleri; ailede FK öyküsü, nöbet sırasındaki yaş, düşük ateşte nöbet geçirilmesi, ateş başlangıcından nöbete kadar geçen sürenin kısa olmasıdır (80).Febril konvülsiyonda rekürrense neden olan faktörler Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Febril konvülsiyon rekürrensi için risk faktörleri (58)

Kesin risk faktörleri

- Ailede FK öyküsü
- Yaşının <18 ay olması
- Ateşin süresi
- Konvülsiyon sırasındaki ateş düzeyi

Olası risk faktörü

- Ailede epilepsi öyküsü

Risk faktörü değil

- Nörogelişimsel anormallik
- Komplike FK
- Irk ve cinsiyet

FK=Febril konvülsiyon

Epilepsiye Dönüşme Riski

FK'dan sonra epilepsi gelişimi açısından risk faktörleri Tablo 9'da belirtilmiştir. İlk basit FK sonrası epilepsi gelişme riski genel popülasyondan çok farklı değildir. Yapılan 5 geniş kohort çalışmasının verilerine göre FK çocukların %2-10'unda epilepsi gelişmektedir (58). En önemli risk faktörleri nörogelişimsel gerilik, ailede epilepsi öyküsü olması ve komplike tip FK geçirilmesidir. Çok sayıda FK geçirme veya febril status epileptikus bu riski arttırmamaktadır (58,74).

Tablo 9. Febril konvülsiyondan sonra epilepsi gelişimi için risk faktörleri (58)

Kesin risk faktörü

- Nörogelişimsel anormallik
- Komplike FK
- Ailede epilepsi öyküsü
- Ateş süresi

Olası risk faktörü

- >1 komplike FK özelliği olması

Risk faktörü değil

- Ailede FK öyküsü
- İlk FK yaşı
- FK sırasındaki en yüksek ateş
- Irk ve cinsiyet

FK= Febril konvülsiyon

Sınıflandırma

Febril konvülsiyonların çoğu kısa süreli, jeneralize, tonik-klonik, atonik nadiren parsiyel nöbetler şeklindedir. Çoğunlukla birkaç dakikada kendiliğinden durur. Başlangıçta ağlama, bilinç kaybı ve kaslarda sertleşme (tonik faz), apne görülebilir,

daha sonra klonik fazda yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan sıçramalar (jerkler) görülebilir. Nöbet özelliklerine göre iki tipi vardır;

Basit FK: Febril konvülziyonlu çocukların %80-85' inde basit FK görülür. Jeneralize ve tonik karakterdedir. Fokal özellik göstermez. Onbeş dakikadan kısa sürer, 24 saatte bir kez görülür. Nörolojik ve postiktal bulgusu olmaz. Aile bireylerinde FK öyküsü olabilir. Ateş genellikle 38° C' nin üzerindedir (74).

Komplike FK: Febril konvülziyonlu çocukların %15-20'sinde görülür. Amerikan NCPP (National Collaborative Perinatal Project), komplike FK özelliklerini 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal özellik gösteren konvülziyonlar olarak tanımlamıştır. Ateş 38,5° C' in altında olabilir veya hasta uzun süredir ateşlidir. Postiktal nörolojik bulgu olabilir. Parsiyel başlayan FK'da % 0,4 sıklıkla nöbetin başladığı tarafta birkaç saat ile 1-2 gün içinde kendiliğinden düzelen bir paralizi (Todd Paralizi) gelişebilir (57-66).

Febril Status Epileptikus: Febril konvülziyonlu çocukların %5' inde görülür. Otuz dakikadan uzun ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ateşli konvülziyon olarak tanımlanır. Çocukluk çağı status epileptikusunun 1/4' ü febrildir ve 2/3'üde ilk 2 yılda ortaya çıkar. Altmış dakikadan daha uzun süren FK'ların klinik ve prognostik özelliklerinin diğer konvülziyonlardan farklı olması nedeniyle status epileptikus tanımınının 60 dakikadan uzun süreli konvülziyonlar için kullanılmasının daha rasyonel olacağını öneren çalışmalar da yayınlanmıştır (78,79).

Ateş Nedenleri

Febril konvülziyonda ateş nedenleri üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), otitis media, tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu olabilir (66).

Japonya'da yapılan 118' i erkek, 79' u kız toplam 197 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar FK' u takiben değerlendirildiklerinde % 65 üst solunum yolu enfeksiyonu, % 7 bronşit veya pnomoni, % 5 gastroenterit, % 3 kızamık, % 3 roseola infantum, % 3 herpes jinjivostomatiti, % 2 otitis media ateş nedeni olarak tespit edilmiştir. Hastaların % 82' sinde viral, % 13' ünde bakteriyel etken saptanmıştır (74). Febril konvülziyonda ateş % 80 viral nedenlere bağlıdır. Viral hastalıkların daha sık ateş yükselmesine neden olduğu ve konvülziyon olmasa bile viral hastalık seyri

sırasında elektroensefalografi (EEG) anormalliklerine rastlanabildiği bildirilmiştir. Örneğin Rotavirus hem febril hem de afebril konvüziyona sebep olmaktadır. Konvüziyonun mekanizması tam olarak bilinmezken Rotavirusun SSS' ine direkt invazyon yaparak, nöron, astrosit ve endotel hücreleri enfekte ettiği, kan-beyin bariyerini bozarak ensefalopati yapabileceği öne sürülmüştür, aynı çalışmada Human Herpesvirus-6'nında tekrarlayan FK'lar yapmasının sebebi SSS invazyonu yapabilmesine ve reaktive olabilmesine bağlanmıştır (79).

Ayırıcı Tanı

Ateş sırasında görülen her konvüziyon FK değildir, öncelikle konvüziyonun FK olup olmadığına karar verilmelidir. Ayrıntılı bir anamnez alınmalı, sistemik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Febril konvüziyon ayırıcı tanısında özellikle ateş öyküsü, ateş sırasındaki belirtiler (anormal hareket olup olmadığı), enfeksiyon belirtileri, aşılama öyküsü ve bulguların ilerleyici olup olmadığı araştırılmalıdır (74). Ayırıcı tanıda aşağıdaki nedenler dışlanmalıdır:

1- Akut semptomatik konvüziyonlar: Beyin harabiyeti ya da epilepsisi olan çocuklarda ateşe bağlı olarak konvüziyon eşiği düşmektedir. Menenjit, ensefalit gibi SSS enfeksiyonlarında, Reye Sendromu'nda, hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklarda, Shigella, Salmonella enfeksiyonlarında, intoksikasyonlarda, organik fosfor ve oral hipoglisemik ilaçlar gibi konvülzif ajan kullanımlarında konvüziyon görülebilir. Febril konvüziyon ayırıcı tanısında bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (74).

2- Nonkonvülzif nörolojik nedenler: SSS enfeksiyonu sırasında görülebilen koreatetoz ve tik, tremor, kore gibi hareket bozuklukları da FK ile karıştırılabilir. 4-6 aylık bebeklerde korku ve kızgınlıkla ortaya çıkan, birkaç saniye süren titreme yada kaslarda sertleşme şeklinde kendini gösteren 'ürperme-titremler' ayırıcı tanıda düşünülmelidir (74).

3- Nonkonvülzif nonnörolojik nedenler: Ateşi yüksek olan çocuklarda görülen konfüzyon, ajitasyon, senkop, peroral siyanoz-solukluk FK ile karıştırılabilir.

Rigor: Ateş sırasında bilinç kaybı olmaksızın paroksizmal olarak titremeler yada kas spazmıdır ve genellikle bakteriyemi ile bağlantılıdır. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu kez FK ile karıştırılabilir.

Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop FK ile karıştırılabilir. Ancak bu tip ataklar FK yaş grubunda nadirdir.

Nadir görülen epileptik sendromlardan birisi olan Dravet Sendromunda (1 yaş altındaki çocuklarda aşı sonrası febril, afebril nöbetlerle başlayıp daha sonra nöromotor gelişim geriliği gösterir) ilk bulgu FK olabilir (74).

Değerlendirme ve Laboratuvar Tetkikleri

Febril konvülsiyon tanısında ayrıntılı öykü alınmalı ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Ateş nedeni araştırılmalıdır. İlk kez FK geçiren bir çocukta tanıda menenjitin ekarte edilmesi önemlidir. Febril konvülsiyondan sonra hiçbir tetkik rutin olarak gerekli değildir. Uyandırılmayan veya uzun süren ateşli veya ateşsiz konvülsiyon geçiren hastalarda kan şekeri bakılmalıdır. Ateşli hastalığın nedenine göre istenebilecek diğer tetkikler şunlardır:

1. Ponksiyon Lomber: Febril konvülsiyonu olan çocukların ancak % 2-5' inde menenjit saptanabilmektedir. Bu nedenle ilk kez FK geçiren çocukta ponksiyon lomber (PL) rutin değildir. Ponksiyon lomber klinik olarak menenjit şüphesi olan çocuklarda, komplike FK' da, çocukta huzursuzluk veya uykuya eğilim varsa, çocuk 12 aylıktan küçükse yapılmalıdır. Menenjit düşündüren bulgular, meningeal bulguların pozitifliği, fokal konvülsiyon, hipotansiyon, deride döküntü, peteşi, siyanoz gibi kuşkulu bulgular, hastanın 48 saat önce bir doktor tarafından muayene edilmiş olması ve hastaneye geldiğinde hala konvülsiyon geçiriyor olmasıdır (66).

2. Elektroensefalografi: Febril konvülsiyonu takiben ilk hafta içinde EEG' de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görülebilir. Elektroensefalografi nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir çünkü ateş ve viral enfeksiyonlardan etkilenmektedir. Üç yaş altındaki çocuklarda yaşla ilgili patolojik olmayan hipnagogik paroksizmal deşarjlar görülebilir. Febril konvülsiyona özgü EEG

bulgusu yoktur. Febril konvülziyonun takip ve tedavisinde, prognozunu belirlemede yeri yoktur. Rekürrens veya epilepsi gelişimini belirlemez. Basit FK' larda % 60 normaldir ve çekilmesi gereksizdir. Atipik bulgular içeren ve komplike nöbet geçirenlerde çekilmelidir (74,81)

3. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntülemesi: Basit FK'da görüntüleme gerekli değildir. Kafa içi basınç artması veya fokal nörolojik bulgu varsa gerekli olabilir (63,78).

Prognoz

Febril konvülziyonda prognoz iyidir. Prospektif kohort çalışmalarda ölüm bildirilmemiştir (58). FK ile ani bebek ölümü sendromu arasında bir ilişki saptanmamıştır (66). Üçüncü basamak merkezlerde yapılan çalışmalarda temporal lob epilepsisi ile erken yaşta geçirilen ve uzamış FK arasında kesin bir ilişki saptanmıştır. Oysa prospektif kontrollü, populasyon bazlı çalışmalarda bu ilişki desteklenmemektedir. Uzamış febril nöbetlerin temporal lob epilepsisine yol açıp açmadığı konusu halen açıklığa kavuşmamıştır (58). Temporal lob epilepsisi mevcut hastaların öykülerinde %13,2 süt çocukluğu döneminde FK geçirmiş oldukları bulunmuştur. Ayrıca FK öyküsü ile hipokampus küçüklüğü arasında ilişki gözlenmiştir. Serebral görüntüleme incelemelerinde fokal ve uzamış FK geçirenlerde hipokampal anomali gözlenirken jeneralize febril nöbet geçirenlerde bir anomali saptanmamıştır (60).

Uzamış febril nöbetlerin hipokampus hasarına yol açarak mezial temporal skleroza yol açtığı savunulmakla birlikte bazı çalışmalarda bu hastalarda önceden mezial temporal bölgede gelişimsel bozukluk olduğu bildirilmiştir (57,60).

Tedavi

Febril konvülziyonda tedavinin amacı konvülziyonu durdurmak, rekürrensi önlemek, epilepsi riskini azaltmaktır. Tedavi akut atakların tedavisi ve eğer gerekiyorsa profilaktik tedavi olarak 2 şekilde yapılır.

Akut tedavi

Acil tedavisi diğer konvülziyonlardaki gibidir, ayrıca ateş düşürülüp ateş nedeni de tedavi edilmelidir. Akut tedavi sırasında yapılması gerekenler;

1-Konvülziyonu durdurmak: Çocukların bir çoğu konvülziyon durduktan sonra hastaneye getirilir. Eğer getirildiklerinde konvülziyon devam ediyorsa acil müdahale edilmelidir. Acil müdahalede;

- Hava yolu açılır, aspire edilir, O2 verilir,
- Vital bulguları kontrol edilir,
- Ateş düşürülür (ılık soğutma ve antipiretikler ile),
- Damar yolu açılır, antikonvülzif ilaç verilir (rektal Diazepam 0,3-0,5 mg/kg veya i. v. Diazepam 0,2-0,5 mg/kg).

2-Hastaneye yatırma: Genellikle hastaneye yatırılmaları gereksizdir. Ancak ilk kez FK geçiren çocukta postiktal dönem dışında letarji devam ediyorsa, klinik durum stabil değilse, bir ayıktan küçük ise, komplike tipte FK geçirdiyse, çocuğun ev koşulları uygun değilse hastaneye yatırılıp takip edilmesi gereklidir.

3-Evde takip: Anne ve baba FK hakkında bilgilendirilmelidir. Febril konvülziyon için risk faktörleri olan, uzamış ya da birden fazla nöbet geçiren, sağlık kuruluşundan uzakta yaşayan çocukların ailelerine rektal diazem uygulaması önerilebilir (58).

Profilaktik tedavi

Basit FK' da profilaksi gereksizdir. Aşağıdaki risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa antiepileptik ilaç profilaksisi önerilebilir;

- İlk FK' u 1 yaşın altında geçirme,
- Komplike FK özelliği gösterenler,
- Ailede FK hikayesi olanlar,
- Öncesinde nörolojik bulgu veya nöromotor gelişim geriliği olanlar,
- Sık (3' den fazla) nöbet geçirenler (57-60)

Profilaktik tedavi, ateş sırasında kısa süreli intermitant tedavi ve uzun süreli profilaktik tedavi olmak üzere 2 şekilde yapılır;

1. *Aralıklı (intermitan) profilaksi:* Enfeksiyonun başladığı ilk günden itibaren 2 gün süre ile rektal 0.3-0.5 mg / kg doz da diazepam, günde 2 kez verilmelidir. Aynı amaçla midazolam 0.2 mg / kg doz verilebilir. Ayrıca nöbet başladığında diazepam kullanma şeklinde uygulamalar da vardır, son yıllarda bu yöntem daha fazla

önerilmektedir. Son yapılan çalışmalarda ateşin başladığı birkaç gün içerisinde 0.3 mg / kg her 8 saatte oral veya rektal diazepam verilmenin devamlı profilaksi kadar etkili olduğu bulunmuştur. Basit febril konvülziyonda ise intermitan veya devamlı profilaksi önerilmemektedir (60).

2. Devamlı profilaksi:

- Nöbet sırasında ailede panik hali ve gerekli müdahalenin yapılamama durumu var ise,
- Tıbbi müdahale yapılacak merkeze uzak ise,
- Febril konvülziyonun tekrarlaması için üçten fazla risk faktörü var ise

hastaya iki yıl veya beş yaşına kadar antiepileptik ilaç önerilmektedir. Profilaksi amacı ile kullanılan antiepileptik ilaçlar epilepsi gelişme riskini azaltmazlar, sadece febril nöbetin tekrarlama riskini azaltırlar ve de kullanıldıkları sürece etkilidirler (60).

Devamlı profilaksi için tercih edilen ilaçlar; fenobarbital ve sodyum valproattır. Fenobarbital 4-5 mg/ kg /gün verilir, hiperaktivite ve öğrenme güçlüğü gibi yan etkileri vardır. Diğer ilaç sodyum valproat 20-30mg/ kg/ gün verilir, hepatotoksisite, pankreatit ve hematolojik yan etkileri vardır (60).

Ateş düşücü ilaçların hastalığın erken döneminde verilmesinin febril konvülziyon riskini azaltıp azaltmadığı hakkında tartışma halen sürmektedir (60).

Karbamazepin ve difenilhidantoin FK profilaksisinde etkili değildir (78).

Ailenin Eğitimi

Anne ve babaların çoğu FK geçiren çocuklarının öleceğinden korkar ve aşırı kaygılanırlar. Ailelere FK'nın benign bir olay olduğu, basit febril konvülziyonun nörolojik problemlere yada gelişme geriliğine yol açmadığı anlatılmalıdır (58). Gereksiz ve uzun bilgi vermek yerine FK'nın özellikleri, nöbet sırasındaki ilk yardım önlemleri ve prognozu anlatılmalıdır. Ateş yüksekliğinde derece ile nasıl ölçüleceği, ateşe neden olan faktörleri nasıl azaltabilecekleri ve ateşli hastalıkların nasıl takip edileceği anlatılmalıdır (74). Tekrar FK geçirmesi durumunda yapması gerekenler konusunda aileler bilgilendirilmelidir. Nöbetin 10 dakikadan uzun sürmesi yada postiktal periyodun 30 dakikadan uzun sürmesi durumunda hemen hastaneye başvurmaları önerilmelidir (58). Bu çocukların aşı programı tartışmalıdır. Genellikle DBT'den 48 saat, kızamık aşısından 7-10 gün sonrasında kadar ateş yönünden yakın

takip edilmeli ve antipiretikler verilmelidir. Aselüler boğmaca aşısı tercih edilmelidir (74).

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE FEBRİL KONVÜLZYON

Demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü 6-24 ay arası hızlı beyin gelişimi ile birlikte bilişsel ve motor gelişimlerin gerçekleştiği dönemdir (50,51). Beyinde demirin yüksek konsantrasyonda bulunduğu alanlar; substantia nigra, globus pallidus, kaudat nukleus ve putamen , SSS hızlı büyüme döneminde demir eksikliğinden daha fazla etkilenmekte ve demir eksikliğinin nörofizyolojik etkileri, davranışsal bozukluklar olarak ortaya çıkmaktadır. (51).

Demir eksikliğinin, anemi belirgin olmasa bile nörolojik ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında dikkat eksikliği, hiperaktivite huzursuzluk, öğrenme zorlukları, nöropati, huzursuz bacak sendromu ön plandadır (35). Demir eksikliğinin ayrıca çocukluk çağı inmelere, psödotümör serebri, kraniyal sinir paralizileri ve katılma nöbetleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

Sıçan modellerinde yapılan çalışmalarda demir eksikliğinin striatal enerji metabolizmasını, myelinizasyonu, nöronal bütünlüğü, GABA ve glutamat nörotransmitterlerini etkilediği gösterilmiştir. Demir eksikliğinin sitokrom konsantrasyonlarını etkileyerek nöronal metabolik hızı azalttığı gösterilmiştir (52). Bu çalışmada demir eksikliğinin bölgesel monoamin metabolizmasını etkilediği, bu etkiyi demire bağımlı enzimlerle oluşturduğu belirtilmiştir. Bunlardan triptofan hidroksilaz yolu ile serotonin, tirozin hidroksilaz yolu ile dopamin ve norepinefrini etkilemektedir. Demir eksikliği olan sıçan modellerinde dopamin sisteminin belirgin olarak etkilendiği belirlenmiştir. Beyindeki dopamin dağılımı ve demir dağılımı yakın korelasyon göstermekte ve her ikisi de erişkin striatumunda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki; demir eksikliği ekstraselüler dopamin ve norepinefrin artışı, dopamin D1 ve D2 reseptörlerinde ve tüm monoamin transport proteinlerinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Farklı beyin alanlarındaki monoamin regülasyonundaki değişiklikler (substantia nigra, lateral ve retiküler talamik nükleus gibi) demir eksikliğinin derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda tüm nörotransmitter değişiklikleri ile demir eksikliği arasında korelasyon bulunmuştur (52).

Febril konvülsiyon çocukluk çağı konvülsiyonlarının en yaygın nedenidir. En sık 6 ay-5 yaş çocuklarda görülmekte, 18-22 ayda pik yapmaktadır. FK patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda febril konvülsiyonlu çocuklarda nöron spesifik enolaz, interferon alfa yüksekliği, santral termoregülasyon bozuklukları, santral sinir sistemi olgunlaşmasında gecikme, eksitatör amino asitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği saptanmıştır (74). Fakat febril konvülsiyon patogenezindeki rolleri tartışmalıdır. FK ve DEA'nın en sık görüldüğü yaş grubunun benzer olması ve demir eksikliğinin SSS'de enerji metabolizması, nöronal bütünlük, myelinizasyon ve nörotransmitter metabolizması üzerindeki etkileri göz önüne alındığında FK patogenezinde DEA'nın rolü olabileceği akla gelmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmaların çoğu FK ile DEA arasında ilişkinin olabileceğini öne sürmektedir (73).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Eylül 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Servisine başvuran 6 ay- 5 yaş arası 53'ü olgu, 49'u kontrol olmak üzere toplam 102 hasta çalışmaya alındı. Olgu grubuna nöbet geçirme yakınması ile başvuran ilk febril konvülsiyon tanısı alanlar, kontrol grubuna ise ateş nedeni ile başvuran ancak konvülsiyon geçirmeyen hastalar alındı. Daha önce konvülsiyon geçirmiş olanlar, gelişimsel geriliği olanlar, nörolojik defisiti olanlar, santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olanlar, akut tanımlanabilen metabolik bir nedeni olanlar ve demir tedavisi alanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma öncesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulundan gerekli izin alındı. Hasta velileri çalışmayla ilgili olarak aydınlatıldı ve hasta anne ve/veya babasından yazılı olurları alındı. Çalışma için gerekli mali kaynak Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından temin edildi.

Tüm hastaların tanıları, laboratuvar tetkikleri, anne sütü alma süreleri, beslenme durumları, annenin gebeliğinde demir kullanımı, çocuğun profilaktik demir kullanımı, ailenin ekonomik durumu, anne öğrenim düzeyi, nöromotor gelişim basamakları, ailede nöbet öyküsü, olgu grubunda nöbet süresi ve nöbetin özellikleri (fokal veya jeneralize), ateş başladıktan sonra geçen süre olgu rapor formuna kaydedildi.

Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Hastalardan acil servis hekiminin istediği kan örnekleri alınıp istenen tetkikler çalışıldıktan sonra düz tüpe alınan örnek santrifüj edilip -80 derecede saklandı. Kit alımları yapıldıktan sonra tüm hastalardan Serum Demiri (SD), Serum Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), Ferritin (FER) ve Soluble Transferrin Reseptörü (sTfR) çalışıldı. Acil serviste bakılmış olan Hemogram (Eritrosit sayısı, Hemoglobin, Hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW , Trombosit sayısı, lökosit sayısı) sonuçları olgu rapor formuna kayıt edildi.

Hemogram

K3 EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak 60 dakika içerisinde CAL-DYN 3700 cihazında otomatik olarak belirlendi.

Serum Demir ve Serum Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) Tayini

Kuru tüpe alınan kan örnekleri BECKMAN COULTER SYNCHRON LX 20 cihazında otomatik olarak bikromatik endpoint yöntemi ile ölçüldü.

Ferritin ve Serum Soluble Transferrin Reseptörü Tayini

Hasta serumlarında SİEMENS BN2 GERMANY cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel Analiz ve Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows versiyon 18 bilgisayar programında analiz edildi. İstatistiksel analiz için ki-kare testi, t test ve Mann Withney testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Demir eksikliğini anemisini tesbit için yapılan analizlerde normal değerler **6 - 23 ay** arasında Hematokrit (Hct) $> \%30$, Hemoglobin (Hb) >11 g/dl, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV: Mean Corpuscular Volume) >70 fl, **24 – 60 ay** arasında Hb $>11,5$ g/dl, MCV >75 fl; tüm yaş gruplarında serum demiri 40-120 μ g/dl ve serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) 100-350 μ g/dl olarak alındı. sTransferrin saturasyon yüzdesi (TSY) = (demir/TDBK) X 100 formülüne göre hesaplandı, TSY <16 olması demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Ferritin <12 ng/ml ve sTfR $>1,76$ olan hastalar demir eksikliği olarak değerlendirildi (11,13). Her iki gruptaki hastalar ayrı ayrı olarak yukarıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

BULGULAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk acil servisine başvurup febril konvülsiyon tanısı alan 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kız 53 hasta olgu grubu olarak, ateş nedeni ile başvuran 24'ü (%49) erkek 25'i (%51) kız 49 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı (Tablo 10). E/K oranı olgu grubunda 1.1, kontrol grubunda 0,96 idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,698$). Yaş ortalaması olgu grubunda $2,5 \pm 1,21$, kontrol grubunda $2,9 \pm 1,43$ olarak saptandı, her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,137$) (Tablo 11). Ateş sebebi olarak febril konvülsiyonlu hastalarda % 51,8 (n=28) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), % 22,6 (n=12) tonsillit, % 9,4 (n=5) akut gastroenterit (AGE), % 5,7 (n=3) akut otitis media (AOM), % 5,7 (n=3) pnömoni, %1,9 (n=1) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve %1,9 (n=1) sinüzit saptanırken kontrol grubunda %42,9 (n=21) ÜSYE, %16,3 (n=8) pnömoni, %14 (n=7) AGE, %10,2 (n=5) İYE, %8,2 (n=4) tonsillit, %4,1 (n=2) bronşiolit, %4,1 (n=2) AOM saptandı (Tablo 12).

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubu cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

Cinsiyet	Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Erkek	28 (%52,8)	24 (%49)	0,698
Kız	25 (%47,2)	25 (%51)	
Toplam	53 (%100)	49 (%100)	

Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Grup(n)	Ortalama \pm SD	p değeri
Olgu (53)	$2,53 \pm 1,21$	0,137
Kontrol (49)	$2,93 \pm 1,43$	

Tablo 12. Olgu ve kontrol grubu ateş nedeni olan tanıların dağılımı

Tanı	Olgu N(%)	Kontrol N(%)
ÜSYE	28(%52,8)	21(%42,9)
Tonsillit	12 (%22,6)	4(%8,2)
Sinüzit	1(%1,9)	0(%0)
Pnömoni	3(%5,7)	8(%16,3)
İYE	1(%1,9)	5(%10,2)
Bronşiolit	0(%0)	2(%4,1)
AOM	3(%5,7)	2(%4,1)
AGE	5(%9,4)	7(%14,3)

ÜSYE=üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE=idrar yolu enfeksiyonu, AOM= akut otitis media, AGE= akut gastroenterit

Her iki grupta annenin gebelikte demir kullanımı, çocuğun demir profilaksisi, anne sütü alma süresi, annenin öğrenim durumu ve ailenin aylık geliri sorgulandı. Annenin gebelikte demir kullanımı olgu grubunda %83, kontrol grubunda %81,6 olarak benzer oranda saptandı. 4-12 ay arası demir profilaksisi sorgulandığında, olgu ve kontrol grubunun benzer oranda (%45,3 ve %44,9) profilaksi aldığı görüldü. İki grubun anne öğrenim düzeyleri karşılaştırıldığında olgu grubunun %69'u (n=36) ilköğretim ve altı öğrenim durumuna sahipken, kontrol grubunun %51'i (n=25) lise ve üzeri öğrenim durumuna sahipti. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,067). Olgu grubunun %62,3'ü (n=33) <1000 TL aylık gelire sahipken, kontrol grubunun %67,3'ü (n=33) >1000TL aylık gelire sahipti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013) (Tablo 13). Ailede FK öyküsü olguların %43,4'ünde (n=23), kontrol grubunun ise %6,1'inde (n=3) mevcuttu, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 14).

Tablo 13. Olgu ve kontrol gruplarının demir durumunu ve beslenmeyi etkileyecek faktörlerin karşılaştırılması

		Olgu		Kontrol		p değeri
		N	%	N	%	
Gebelikte demir kullanımı	var	44	83	40	81,6	0,854
	yok	9	17	9	18,4	
Profilaksi	var	24	45,3	22	44,9	0,969
	yok	29	54,7	27	55,1	
Aylık gelir	<1000 TL	33	62,3	16	32,6	0,013
	>1000 TL	20	37,7	33	67,3	
Anne öğrenim	İÖ ve altı	36	69	24	49	0,067
	Lise ve üzeri	17	32,1	25	51	

İÖ=ilköğretim

Tablo 14. Olgu ve kontrol gruplarının febril konvülsiyon aile öyküsünün karşılaştırılması

		Olgu	Kontrol	p değeri
Aile öyküsü	yok	30 %56,6	46 %93,9	<0,001
	var	23 %43,4	3 %6,1	
Toplam		53 %100	49 %100	

İki grubun laboratuvar verileri karşılaştırıldığında Hb değerlerine göre DEA, olgu grubunda %49,1 (n=26), kontrol grubunda %16, 3 (n=8) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Htc değerlerine göre DEA olgu grubunda %41,5 (n=22), kontrol grubunda %18,4 (n=9) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,011$). Serum demiri $< 40 \mu\text{g/dl}$ olanlar olgu grubunda %88,7, kontrol grubunda %32,7 olarak saptandı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). TSY < 16 olanların oranı olgu grubunda %92,5 iken kontrol grubunda %57,1; arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Olgu ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre		Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Hb (g/dl)	↓	26(49,1)	8(16,3)	<0,001
	N	27(50,9)	41(83,7)	
Htc (%)	↓	22(41,5)	9(18,4)	0,011
	N	31(58,5)	40(81,6)	
MCV (fl)	↓	13(24,5)	6(12,2)	0,111
	N	40(75,5)	43(87,8)	
Ferritin (ng/ml)	↓	13(27,1)	14(28,6)	0,870
	N	35(72,9)	35(71,4)	
sTfR (µg/ml)	↑	25 (52,1)	16(32,7)	0,53
	N	23 (47,9)	33(67,3)	
Demir (µg/dl)	↓	47(88,7)	16(32,7)	<0,001
	N	6(11,3)	33(67,3)	
TDBK		27(50,9)	23(46,9)	0,686
	N	26(49,1)	26(53,1)	
RDW (%)	↑	26(49,1)	22(44,9)	0,674
	N	27(50,9)	27(55,1)	
TSY	↓	49(92,5)	28(57,1)	<0,001
	N	4(7,5)	21(42,9)	

DEA=demir eksikliği anemisi, Hb= hemoglobin, Htc= hematokrit, MCV= mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi), sTfR= soluble transferin reseptörü, TDBK= total demir bağlama kapasitesi, RDW=Redcell distribution width (eritrosit dağılım genişliği) TSY= transferrin saturasyon yüzdesi

N: normal ↑: yüksek, ↓: düşük

Sonuç olarak laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında **hemoglobin, hematokrit, serum demiri ve transferrin saturasyon yüzdesi** değerleri olgu grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,05$). MCV, ferritin ve RDW olgu grubunda daha düşük, TDBK ve sTfR değerleri ise olgu grubunda daha yüksek bulundu ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Demir eksikliğinin gelişim evreleri göz önüne alındığında DEA gelişmeden latent DE olanları saptamak amacı ile ileri bir değerlendirme yapıldı. Bu amaçla her iki grupta

düşük ferritin, yüksek sTfR, düşük TSY, düşük demir değerleri olan hasta grupları ayrıca Hb değerlerine göre analiz edildi (Tablo 16, 17, 18, 19).

Ferritini düşük bulunan toplam 27 hastanın 13'ü olgu grubunda, 14'ü kontrol grubundan idi. İki grubun Hb değerleri karşılaştırıldığında olgu grubunda 8, kontrol grubunda 4 hastanın Hb değerleri düşük bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,85$) (Tablo 16).

Her iki grupta yüksek sTfR saptanan olguların Hb değerleri karşılaştırıldığında Hb değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 17).

Her iki grupta serum demiri düşük saptanan hastalar Hb değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,010$) (Tablo 18).

Her iki grupta düşük TSY'li hastaların Hb değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$) (Tablo 19).

Tablo 16. Ferritini düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması

	Demir durumu	Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Hb:N Ferritin: ↓	DE	5(38,5)	10(71,4)	0,085
Hb: ↓ Ferritin: ↓	DEA	8(61,5)	4(28,6)	
Toplam		13	14	

DEA=demir eksikliği anemisi, DE=demir eksikliği, Hb= hemoglobin, ↓: düşük

Tablo 17. Soluble transferrin reseptörü yüksek olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması

	Demir durumu	Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Hb:N sTfR: ↑	DE	9(36)	15(93,8)	<0,001
Hb: ↓ sTfR: ↑	DEA	16(64)	1(6,2)	
Toplam		25	16	

DEA=demir eksikliği anemisi, DE=demir eksikliği, Hb= hemoglobin, ↓: düşük, ↑: yüksek

Tablo 18. Serum demiri düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması

	Demir durumu	Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Hb: N Demir: ↓	DE	24 (51,1)	14(87,5)	0,010
Hb: ↓ Demir: ↓	DEA	23 (48,9)	2(12,5)	
Toplam		47	16	

DEA=demir eksikliği anemisi, DE=demir eksikliği, Hb= hemoglobin, ↓: düşük

Tablo 19. Transferrin saturasyon yüzdesi düşük olan hastaların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması

	Demir durumu	Olgu N(%)	Kontrol N(%)	p değeri
Hb:N TSY:↓	DE	25(51)	23(82,1)	0,007
Hb: ↓ TSY:↓	DEA	24(49)	5(17,9)	
Toplam		49	28	

DEA=demir eksikliği anemisi, DE=demir eksikliği, Hb= hemoglobin, ↓: düşük

TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen konvülziyon tipi olan febril konvülziyonun etiyolojisini ve risk faktörlerini araştırmak için bir çok çalışma yapılmıştır. En çok üzerinde durulan ve araştırılan konular kalıtsal özellikleri, profilaktik antiepileptik ilaç kullanımının gerekip gerekmediği ve epilepsi gelişme riskidir. Demirin beyinde birçok nörotransmitterin metabolizmasında görev aldığı ve bir çok fizyolojik süreçte önemli roller oynadığı bilinmektedir. Bu durumda demir eksikliğinin bir takım nörolojik problemlere yol açması beklenebilen bir sonuçtur. Demir eksikliği ve febril konvülziyon ilişkisi ile ilgili 1990'lı yıllara kadar önemli bir yayın yapılmamıştır. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri 1995 yılında Kobrinsky ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 26'sı febril konvülziyonlu, 25'i ise febril konvülziyonu olmayan ,ateşli bir hastalık nedeniyle acil servise başvuran 51 hasta demir eksikliği anemisi bakımından incelenmiş ve sonuçta febril konvülziyonu olan grupta demir eksikliği anemisinin daha az sıklıkta görüldüğü tesbit edilmiş ve demir eksikliği anemisinin febril nöbet gelişimini engelleyici bir faktör olduğu iddia edilmiştir (82).

Pisacane ve ark. ise 1995 yılında 6-24 aylık çocuklarda yaptıkları retrospektif olgu-kontrol çalışmasında 156 hastadan oluşan febril konvülziyon geçirmiş grupta demir eksikliği anemisi sıklığını %30 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada iki kontrol grubundan ateşli hastalık nedeniyle başvuranlarda DEA oranı %14, sağlıklı çocuklarda DEA oranını %12 bulunmuştur. Sonuçta Pisacane ve ark. ateşle birlikte demir eksikliğinin nöbet oluşumunu kolaylaştırdığını ya da aneminin ateşli hastalarda FK yatkinliğini artırabileceğini öne sürmüşlerdir (83). Pisacane ve ark. çalışmasında cinsiyet dağılımı, anne yaşı ve eğitimi, doğum ağırlığı ve doğum tipi karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise DEA, FK olan olguların %49,1'inde kontrol grubunun ise %16,3'ünde saptandı. Çalışmamızda da yaş, cinsiyet, E/K oranı ve anne öğrenim durumu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak ailelerin ekonomik durumu karşılaştırıldığında, FK'lu grubun daha düşük gelir durumuna sahip olduğu gözlemlendi.

Acil servis koşullarında yapılan çalışmada ailenin gelir durumu detaylı sorgulanamadı. Ailede yaşayan kişi sayısı yada aylık net gelir bilgileri elde edilemedi. İstatistiksel değerlendirmede olgular gelir düzeyi 1000 TL altı ve 1000 TL üstü olarak gruplandırıldı. Türkiye İstatistik Kurumu'ndan alınan Nisan 2010 fiyatlarına göre yapılan araştırmada çalışan tek kişinin yoksulluk sınırı 1.475,46 TL olarak hesaplanmıştır. Dört kişilik bir ailenin asgari geçim haddi ise 2.962,44 TL olarak

belirlenmiştir. Çalışmada belirlediğimiz 1000 TL aylık gelir yoksulluk sınırının da altında olup hastaların ekonomik durumları hakkında bilgi vermektedir. Yoksulluk sınırının altında olan olgularda FK'nın daha sık görülmesi, beslenme ile yetersiz demir alımı ile ilişkilendirildi.

1995 yılında Barzideh ve ark. fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 12 hafta boyunca fareleri demir açısından yeterli (30 ppm), demirden yetersiz (<3 ppm) besinlerle beslemişler ve farelere %0,5'lik kurşun içeren çözelti ile distile su içirmişler ve yaptıkları gözlemler sonucunda demir açısından yetersiz besin alan ve kurşun çözeltisi verilen farelerin, demirden yeterli besin ve yine kurşun çözeltisi verilen farelere göre daha çok sayıda nöbet geçirdiklerini, nöbet süresinin ve post-iktal sürenin daha uzun olduğunu tesbit etmişlerdir. Kurşuna maruz kalmayan farelerde ise nöbet gözlemlenmemişlerdir (84). Bu durumda kurşuna maruz kalmak nöbeti başlatmada en önemli etken iken demir eksikliği durumunda nöbet sayısı, nöbet süresi ve postiktal sürenin uzun olması demir eksikliğinin nöbet oluşumunda predispozan faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Japon araştırmacı Li 1998'de yaptığı bir çalışmada sıçanları 3-6 hafta süresince düşük demir içerikli (0,32 mg/100g) besinlerle besleyerek demir eksikliği anemisi oluşturmuş, yaptığı ölçümlerde sadece serum demir düzeyinin değil aynı zamanda beyinde özellikle hipotalamus, mezensefalon, talamus, hipokampus ve corpus striatumda olmak üzere demir konsantrasyonunun düştüğünü tesbit etmiştir. Yukarıda adı geçen beyin bölgelerinde GABA konsantrasyonunda değişiklik saptanmazken GAD ve GABA-T düzeylerinde belirgin düşüş olduğunu saptamış ve sonuç olarak demir eksikliğinin beyinde GABA metabolizmasında ve GABA kullanımında değişiklikler oluşturduğunu göstermiştir (85).

2004 yılında Tayland'da 6 ay ile 10 yaş grubundaki 440 talasemili çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada febril konvülsiyon geçirme oranının normal popülasyona göre 4,4 kez daha düşük olduğu saptanmış ve bunun demir seviyesinin yüksek olmasının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (86).

Daoud ve ark. 2001 yılında demir eksikliği anemisi ile FK arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada FK u olan 75 çocuktan oluşan hasta grubunun verilerini ateşli bir hastalık sebebiyle hastaneye başvuran çocuklardan oluşturdukları 75 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, sonuçta plazma ferritin düzeylerinin FK lu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu; Hb, MCV ve MCH seviyelerinin de düşük olmasına karşın aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (87). Bizim çalışmamızda ferritin FK'lı olgu grubunda daha

düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,870$). Ferritinin akut faz reaktanı olmasından dolayı her iki grupta da yükselmiş olabileceği düşünüldü. MCV ve MCH değerleri de olgu grubunda daha düşük ancak anlamlı bulunmazken Daud ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak Hb değerleri olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).

Ülkemizde 2005 yılında İstanbul'da Akgün ve ark. tarafından 104 FK ve 104 ateş nedeni ile başvuran kontrol grubundan oluşan retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Hb, Hct, MCV, serum demiri, TDBK ve TSY değerleri çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubundakilere göre daha düşük bulunmuş, ancak bunlardan yalnızca serum demiri, TDBK ve TSY değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda serum demiri ve TSY FK'lı olgularda anlamlı olarak düşük saptanırken Hb değerleri de olgu grubunda düşük saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Buna göre düşük Hb ve serum demiri düzeyinin FK'yı kolaylaştırıcı etkisi olduğu ve bu parametrelerin belirli bir düzeyin altına düşmesi ile FK'nın tetiklendiği söylenebilir.

Hartfield ve ark. tarafından Kanada'da yapılan 361 FK lı olgu ve 390 ateşli ancak nöbeti olmayan kontrol grubundan oluşan çalışmada olguların MCV, RDW ve hemoglobin düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların %9'unda demir eksikliği (DE) ve %6'sında demir eksikliği anemisi (DEA) saptanırken kontrol grubunda %5 DE ve %4 DEA saptanmış, sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda DEA olguların %49,1'inde, kontrol grubunun ise %16,3'ünde saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Abuekteish ve ark. Ürdün'de yaptıkları çalışmada 203 FK'lı hastada ateş nedeni olarak %53 üst solunum yolu enfeksiyonu, %22 gastroenterit, %11 akut otitis media, %5 pnömoni, %1 idrar yolu enfeksiyonu saptanmış. %3 hastada ateş odağı saptanamamıştır. Erkek kız oranı 1,4/1 bulunmuştur (89). Bu çalışma ve bizim çalışmamız karşılaştırıldığında her iki çalışmada da ateş nedeni olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ilk sırada rapor edilmektedir. Ayrıca erkek/kız oranı bizim çalışmamızda 1,1 olarak daha düşük saptanmıştır, bu da hasta sayımızın azlığından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda DEA olguların %49,1'inde saptanırken, kontrol grubunda %16,3 gibi küçümsenmeyecek bir oranda bulunmuştur. Kontrol grubunda saptadığımız yüksek demir eksikliği anemisi oranı, ülkemizde demir eksikliği anemisi insidansının önemli boyutlarda devam ettiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda DEA'nın farklı evreleri göz önüne alarak DE ile DEA'lı olguları ayırdetmek için ferritin, demir, sTfR, TSY değerleri ile Hb değerleri karşılaştırıldı. Düşük ferritini olan hasta gruplarının Hb değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,85$). Olgu grubunda anemili hasta oranı kontrol grubuna göre (%49,1 vs %16) daha yüksek olduğu halde düşük ferritinli grupların Hb değerleri arasındaki farkın anlamlı bulunmaması olgu sayılarının az olması ile açıklandı.

DEA'nın erken evrelerinde Hb'de düşme olmasa bile sTfR'de yükselme ve ferritin, demir ve TSY'de düşme görülebilir. Her iki çalışma grubunda yüksek sTfR, düşük ferritin, demir ve TSY'li hastalar ayrıca Hb değerlerinin düşük veya normal olmasına göre karşılaştırıldığında olgu grubunda yüksek oranda DEA, kontrol grubunda ihmal edilemeyecek kadar yüksek oranda DE olduğu saptandı. Bu sonuçlar hastalarda Hb düşmesini beklemeden demir durumunun gözden geçirilerek gerekli tedavinin erken başlanmasının önemini ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak prospektif olarak yapıldı. Diğer çalışmalarda bakılmayan akut enfeksiyon durumundan etkilenmeyen ve doku demir durumunu gösteren sTfR düzeyi de çalışmaya eklendi. sTfR olgu grubunda demir eksikliği anemisi ile uyumlu olarak daha yüksek saptandı ancak iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, kan örneklerinin alınması, saklanması ve çalışılması sırasında oluşan teknik hatalar (hemolizli kan örnekleri, kan örneklerinin iyi santrifüj edilmemesi) gibi faktörlerin bu sonuçta rol oynadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan parametrelerin çoğu açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken **hemoglobin, hematokrit ve demir düzeyleri** arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu verilerle DEA ile FK arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek iki hipotez öne sürebiliriz:

1- Demir, santral sinir sistemindeki pek çok enzim ve nörotransmitter yapısında ve sentezinde yer alan esansiyel bir element olup, SSS doku demiri belirli bir düzeyin altına düştüğünde nöronal eksitabilite artarak FK tetiklenmektedir.

2- Hemoglobin dokulara oksijen taşıyan molekül olduğundan anemi durumunda ateşli hastada doku hipoksisine bağlı olarak nöbet riski artmaktadır.

Yukarıda belirtilen mekanizmalar ışığında gerek demir gerek se hemoglobinin FK'yı tetikleyici eşik değerlerini belirleyecek geniş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu eşik değerlerin belirlenmesi, FK riski olan çocuklarda nöbetlerin önlenmesinde yenilik getirecek, FK'nın risk faktörlerinde önemli değişiklere yol açacaktır.

SONUÇLAR

Demir eksikliği anemisi ile febril konvülziyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan prospektif, olgu-kontrol çalışmasında:

➤ Olguların 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kız, kontrol grubunun ise 24'ü (%49) erkek 25'i (%51) kız idi, yaş ortalamaları olgu grubunda $2,53 \pm 1,21$; kontrol grubunda ise $2,93 \pm 1,43$ idi. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu bulundu.

➤ Hastaların ateş sebebine bakıldığında olgu grubunda %52,8 ve kontrol grubunda %42,9 oranı ile her iki grupta da ÜSYE en sık ateş nedeni olup, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

➤ Hastalar annenin gebelikte demir kullanımı, çocuğun demir profilaksisi, anne sütü alma süreleri, beslenme durumu, anne öğrenim durumu ve ailenin aylık geliri sorgulandı. Olgu ve kontrol grubu arasında aylık gelir dışında sayılan parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ailenin aylık geliri düşük olanlarda febril konvülziyonun daha sık olduğu görüldü ($p=0,013$).

➤ Ailede FK öyküsü olgu grubunda %43,4 iken kontrol grubunda %6,1 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

➤ DEA hemoglobin düzeylerine göre (yaşa göre <2 SD) olgu grubunda %49,1, kontrol grubunda %16,3 olarak bulundu. Kontrol grubunda da demir eksikliği anemisinin yüksek bulunması ülkemizdeki DEA prevalansının halen yüksek olması ile uyumlu bir bulgudur. Hemoglobin, hematokrit, serum demiri ve transferrin saturasyon yüzdesi değerleri olgu grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p< 0,05$). MCV, ferritin, RDW olgu grubunda daha düşük, TDBK ve sTfR değerleri ise olgu grubunda daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

➤ Her iki çalışma grubunda yüksek sTfR, düşük ferritin, demir ve TSY'li hastalar ayrıca Hb değerlerinin düşük veya normal olmasına göre karşılaştırıldığında olgu grubunda yüksek oranda DEA, kontrol grubunda ihmal edilemeyecek kadar yüksek oranda DE olduğu saptandı. FK riskinin azaltılması açısından DEA gelişmeden DE'nin saptanıp tedavi edilmesi önemlidir.

➤ FK'lı hastalarda hemoglobin ve demir düzeylerindeki anlamlı düşüklük SSS'de doku hipoksisi ve/veya nörotransmitter dengesizliklerine yol açarak nöbeti tetikleyebilir.

ÖZET (TÜRKÇE)

Febril konvülziyon çocukluk çağının en sık gözlenen konvülziyon şeklidir. Tüm çocukların %2-4'ünde görülmektedir. Daha çok 6 ay- 5 yaş arasında görülmekte ve 18-22 ayda pik insidansına ulaşmaktadır. Patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Demir eksikliği dünyadaki en yaygın nütrisyonel eksiklik olup 1-2 yaş arası çocukların %9'unu etkilemektedir. DSÖ verilerine göre DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir. Demir eksikliği ve febril konvülziyonun aynı yaşlarda pik yapması ve sık görülmesi aralarında ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Demir eksikliğinin hem motor hem de mental gelişme geriliği olmak üzere çeşitli nörolojik problemlere yol açtığı bilinmektedir.

Bu çalışmada febril konvülziyon ile demir eksikliği anemisi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk acil servisine Eylül 2010- Aralık 2010 arasında başvuran 6 ay- 5 yaş arası febril konvülziyon tanısı almış 53 hasta olgu grubu olarak ve ateş nedeni ile başvuran, konvülziyonu olmayan aynı yaş grubunda 49 hasta kontrol grubu olarak alındı. Çalışma prospektif olarak yapıldı.

Sonuçlar: Olguların 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kız, kontrol grubunun ise 24'ü (%49) erkek 25'i (%51) kız idi. Yaş ortalamaları olgu grubunda $2,53 \pm 1,21$; kontrol grubunda ise $2,93 \pm 1,43$ idi. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu bulundu. İki grup arasında tanılar açısından anlamlı fark saptanmadı, her iki grupta da en sık ateş nedeni ÜSYE olarak saptandı. Annenin gebelikte demir kullanımı, çocuğun demir profilaksisi, anne sütü alma süreleri, beslenme durumu, anne öğrenim durumu ve ailenin aylık geliri sorgulandı. Olgu ve kontrol grubu arasında aylık gelir dışında sayılan parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ailenin aylık geliri düşük olanlarda febril konvülziyon daha sık olduğu saptandı ($p=0,013$). Ailede FK öyküsü olgu grubunda %43,4 iken kontrol grubunda %6,1 olarak saptandı ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi hemoglobin düzeylerine göre olgu grubunda %49,1, kontrol grubunda %16,3 olarak bulundu. Kontrol grubunda da DEA'nın yüksek bulunması ülkemizdeki DEA prevalansının yüksek olduğunu desteklemektedir. Hemoglobin, hematokrit, serum demiri ve transferrin

saturasyon yüzdesi değerleri olgu grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). MCV ve ferritin düşüklüğü, TDBK, RDW ve sTfR yüksekliği DEA ile uyumlu olarak olgu grubunda daha yüksek oranda bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak prospektif olarak yapıldı. Diğer çalışmalarda bakılmayan akut enfeksiyon durumundan etkilenmeyen ve fonksiyonel demir durumunu gösteren soluble transferrin reseptör (sTfR) düzeyi de çalışmaya eklendi. Olgu grubunda demir eksikliği anemisi ile uyumlu olarak sTfR düzeyi daha yüksek saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Her iki çalışma grubunda yüksek sTfR, düşük ferritin, demir ve TSY'li hastalar ayrıca Hb değerlerinin düşük veya normal olmasına göre karşılaştırıldığında olgu grubunda yüksek oranda DEA, kontrol grubunda ihmal edilemeyecek kadar yüksek oranda DE olduğu saptandı. Bu sonuçlar hastalarda Hb düşmesini beklemeden demir durumunun gözden geçirilerek gerekli tedavinin erken başlanması önemi ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu arasında **hemoglobin, hematokrit ve demir düzeyleri** arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu verilerle DEA ile FK arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek iki hipotez öne sürebiliriz:

1- Demir, santral sinir sistemindeki pek çok enzim ve nörotransmitter yapısında ve sentezinde yer alan esansiyel bir element olup, SSS doku demiri belirli bir düzeyin altına düştüğünde nöronal eksitabilite artarak FK tetiklenmektedir.

2- Hemoglobin dokulara oksijen taşıyan molekül olduğundan anemi durumunda ateşli hastada doku hipoksisine bağlı olarak nöbet riski artmaktadır.

Yukarıda belirtilen mekanizmalar ışığında gerek demir gerek se hemoglobinin FK'yı tetikleyici eşik değerlerini belirleyecek geniş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu eşik değerlerin belirlenmesi, FK riski olan çocuklarda nöbetlerin önlenmesinde yenilik getirecek, FK'nın risk faktörlerinde önemli değişiklere yol açacaktır.

ÖZET (İNGİLİZCE)

Febrile Convulsion is the most common form of childhood convulsions. It is seen on about 2-4% of all children. It is mostly seen on children between 6 months-5 years of age and has peak incidence in 18-22 months. Its pathogenesis is not been yet fully illuminated.

Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency that affects about 9 % of children between 1-2 years. According to WHO data, the frequency of iron deficiency is 36 % in developing countries while it is 8% in developed countries. Since iron deficiency and febrile convulsion have peaks and are seen most frequently on children at the same age, there may be a correlation between them. It is known that, iron deficiency causes various neurological problems including both motor and mental growth retardation.

In this study, it is aimed to investigate whether there is a relationship between febrile convulsion and iron deficiency.

The patients who admitted to Children Emergency Service of Ege University, Faculty of Medicine between September 2010 and December 2010 are between 6 months and 5 years old and it is determined that 53 patients with a diagnosis of febrile convulsion as case group and 49 patients who are admitted with high fever but have no convulsion as control group. This study was made prospectively.

Results: In the case group, 28 patients (52.8 %) are male and 25 patients (47.2 %) female and average age is $2,53 \pm 1,21$ while in the control group 24 patients(49 %) are male and 25 patients(51 %) are female and average age is $2,93 \pm 1,43$. The groups were found compatible in terms of age and sex. Looking at the cause of fever of the patients, upper respiratory infection is the most frequent cause and there is no significant difference between the other diagnoses.

The use of iron in pregnancy, getting iron prophylaxis of the child, duration of breastfeeding in terms of nutrition states, mother education status and monthly income of the family are examined. There is no significant difference between the case and control groups except monthly income in terms of the determined parameters. In the families have low income, febrile convulsion is seen more often ($p=0.013$). The febrile convulsion story in family is 43.4% in the case group while it is 6.1% in the control group.

Iron deficiency is detected as 49.1% in the case group and 16.3% in the control group in terms of hemoglobin levels. Very high iron deficiency in the control groups demonstrates that iron deficiency is yet very high in our country.

Hemoglobin, hematocrit, serum iron and transferrin saturation index values are detected significantly low ($p < 0.05$). Low MCV and ferritin values and high TDBK, RDW and sTfR values compatible with iron deficiency was detected higher in the case group but this is not significant statistically.

This study has been conducted as prospective unlike other studies. Moreover, soluble transferrin receptor (sTfR) level which is not affected from acute infection status and indicates functional iron status is added. In the case group, sTfR level compatible with iron deficiency is detected higher but statistically it is not significant.

When the patients with high sTfR, low ferritin and TSY in both of the case groups were also compared according to low or normal Hb values, it was detected that there was high iron deficiency anemia in case group and non-negligibly high iron deficiency in the control group. These results indicate the importance of early treatment by considering iron status without waiting Hb low.

In our study, significant differences were detected between case and control groups in terms of hemoglobin, hematocrit and iron levels. With this data, two hypotheses to explain the relationship between the IDA and FC can claim:

1- Iron is an essential element which exists within the structure and the synthesis of lots of enzymes and neurotransmitters in central nervous system. In this case, when SSS tissue iron falls below a certain level neuronal excitability increases and FC is triggered.

2- Since Hb is a molecule which carries oxygen to tissues, attack risk depending on tissue hypoxia increases in fewer patients in the situation of anemia.

In the light of the above-mentioned mechanisms, they are need to large randomize prospective studies which determines both iron and hemoglobin levels triggers FC. The determination of these threshold values will bring innovation to prevent attacks on children with FC and lead to important changes on FC risk factors.

KAYNAKLAR

1. Andrevs NC, BridgensKR: Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia in: Nathan and Oski' s Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 423 – 442
2. Ponka P, Beaumont C, Richardson R: Function and Regulation of Transferrin and Ferritin Seminars in Hematology 1988; 35(1): 35 - 54
3. Ponka I. Tissue Specific Regulation of Iron Metabolism and Heme Synthesis: Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. Blood 1997; 88: 1,1-7
4. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. Br J Haematol 1999; 105: 19-26.
5. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327-345.
6. Tunç B. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2008; 2(2): 43-57.
7. Soycan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve Ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, 127-135
8. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Aral YZ. Çocuklarda Anemi Sıklığı ve Enfeksiyon Anemi İlişkisi. Ege Tıp Dergisi 2007; 46(1): 37-40
9. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. The American Journal of Clinical Nutrition 33: January 1980; 86-118.
10. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Disease of the Blood In Nelson textbook of Pediatrics. 17. ed. Sounders Philadelphia 2004; 1599-678
11. Eren EÇ. Çocuklarda Yaş Grupları ve Cinslerine Göre Anemi ve Demir Eksikliği Anemisi Sıklığının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi İstanbul 2008
12. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clin Chem 2003; 49: 1573-1578.
13. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan and Oski's ed. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-419.
14. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1995; 16: 265-286.
15. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. N Eng J Med 1993; 329: 190-193.
16. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları. Anemiler. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002; 1042-1064
17. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. Pediatrics 2003; 112: 846-854

18. Yalçın SS, Yurdakök K, Açığöz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000; 42: 625-630.
19. Harris RJ. Iron deficiency anaemia: does it really matter? *Paediatrics and Child Health* 2007; 17(4): 143-146
20. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*.1995; 16: 265-286
21. Koç A, Erel O, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K, Pikalı Çocuklarda Demir Eksikliği Anemi ve Paraziter İnfeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Resarch* 1999; 17(2): 65-69
22. Benedict SL, Bonkowsky TL, Thompson TA, Von ormon CB, Bayer RS, bale JF, Filboux FM. Cerebral Sinovenus Thrombosis in Children: An Other Reason to Treat iron Deficiency Anemia. *T. Child Neurol* 2004;19(7): 526-31
23. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329(3): 190-193
24. Berkow R, Fletcher AJ, editors. The merck manual tanı-tedavi el kitabı, çev. ed. Keklikoğlu M, Tuzcu M. Cilt 1. 16.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1995; 1147-52.
25. Lee RG. Anemia: General aspects. Anemia a diagnostic strategy. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Wintrobe M, editor. Wintrobe's clinical hematology. Vol. 2. 10th ed. Baltimore: Mass Publ Co; 1999; 897, 908, 979
26. Akgüneş E. Çocuklarda Demir Eksikliği Tarama Testi Olarak Eritrosit İndekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi; Uzmanlık Tezi İstanbul 2004
27. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997 June; 76: 549-554
28. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World health organization hemoglobin cutt-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1999; 129: 1669-1674
- 29.Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 Ay – 15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi Sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; 7(4): 175-80.
30. Soylu H, Ozgen U, Babalıoğlu 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.
31. Gökçay G, Kılıç A: Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi; *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 3-13.
32. Yılmaz E, Doğan Y, Gungor S, Aydın M, Aygun D. 2-12 yaş grubu cocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *MN-Klinik Bilimler&Doktor* 2002; 8(4): 481-485.
33. Kazancı E, Kalaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma Nöbetli Çocuklarda Demir Tedavisinin Önemi. *Ege Pediatri Bulteni* 2003; 10(2): 61-65
34. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. In:Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. New York. Churchill Livingstone.2000: 33-49.
35. Kabakuş N, Aydın M. Eser Elementler ve Sinir Sistemi. *Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Çocuk Nörolojisi*. 2006; 705-14

36. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *The Hematology Journal* 2005; 5: 579–583
37. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble Transferrin Receptors and Iron Deficiency, a Step beyond Ferritin. *Asystematic Review. J Gastrointestin Liver Dis* September 2009; 18(3): 345-52
38. Lanzkowsky P: Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. California: Academic Press. 2000: 751-773.
39. Kürekci AE, Yeşilkaya E, Atay AA, Özcan O. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi ve helikobakter pilori ilişkisi. *Turkish Journal of Hematology* 2002; 19 Suppl 3.
40. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry* 1998; 44(1): 45-51
41. Özmen M, Tombuloğlu M. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Transferrin Reseptör Düzeyleri. *Ege Tıp Dergisi* 2003; 42(2): 103-106
42. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and Soluble transferrin receptor / log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Pediatr*. 2000; 89: 1169-1173
43. Uysal Z, Çulha V, Cin Ş. Demir Eksikliği Tanısında Serum Transferrin Reseptörü. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 51(3): 129-136
44. Jayaranee S, Sthaneshwar P. Serum soluble transferrin receptor in hypochromic mikrocytic anaemia. *Singapore Med J* 2006; 47(2): 138
45. Junca J et al. The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-680
46. Kılınç M, Büyükbeşe MA, Güler Fİ, Kurutaş EB. Demir eksikliği anemisinde soluble transferrin reseptörünün (sTfR) önemi. *Cukurova U. Tıp Fakultesi Dergisi* 2002; 27: 42-44
47. İlhan O. Anemiler. URL:<http://www.osmanilhan.com/anemiler.php>
48. Karakaş Z, Unuvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. *Cocuk Dergisi* 2001; 1: 159-163
49. Aydoğan G. Anemiler Hematoloji. İn: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri 1.B. Güneş Tıp Kitapevleri* 2010; 974-85
50. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. İn: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri. Cilt 2. 2.B.İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri* 1993; 347-63.
51. Ünüsan N, Okul öncesi dönem çocuklarında demirin önemi ve bilişsel davranış üzerine etkisi. *M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi* 2003, 17: 87-98
52. Andraca I, Castillo M, Walter T. Psychomotor Development and Behavior in Iron deficient Anemic Infants. *Nutrition Reviews* 1997; 55(4): 125-132
53. Lozoff B, Georgieff KM. Iron Deficiency and Brain Development *Seminars in Pediatric Neurology* 2006; 13: 158-165

54. Mates M, Heyd J, Souroujon M, Ben Sasson A, Manny N, Hershko C. The haematologist as watchdog of community health by full blood count. QJM 1995; 88: 333-5.
55. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda Asemptomatik Kurşun Zehirlenmesi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2002; 33(3): 197-204
56. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye 2001; 23-32.
57. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. Arch Dis Child 2004; 89: 751-756
58. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. J Child Neurol 2002; 17: 44-52
59. Ayata A. Febril konvülsiyonda yeni yaklaşımlar. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004;11(3): 27-30
60. Yüksel A. Febril konvülsiyonlara güncel yaklaşım. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi Kasım 2006; 53: 57-66
61. Yayla V, Çakmak G, Apak İ, Ateş U, Erdoğan F. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülsiyon prevalansı. Yeni Symposium 1997; 35: 11-3.
62. Gökyiğit A, Çalışkan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülsiyon prevalansı. Tıp Fak Mecmuası 1985; 48: 102-7.
63. Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped Sp Iss 2003; 1: 119-27
64. Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. Ann Neurol 1990; 27: 127-131.
65. Vahidnia F, Eskenazi B, Jewell N. Maternal smoking, alcohol drinking and febrile convulsion. Seizure 2008; 17: 320-26
66. Leung A, Robson L. Febrile Seizures. J Pediatr Health Care. 2007; 21: 250-55
67. Kwong KL, Lam SY, Que TL, Wong SN. İnfluenza A and febrile seizures in childhood. Pediatr Neurol 2006; 35: 395-99
68. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. Pediatr Neurol 2006; 35: 165-72
69. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin- 1 β in febrile seizures. Brain and Development 2009; 31: 388-93
70. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Correlation between serum selenium level and febrile seizures. Pediatr Neurol 2010; 43: 331-34
71. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, Roma ES, Papageorgiou F, Kakuourou T, Theodoridou M. Febrile seizures and primary human herpes virus 6 infection. Pediatr Neurol 2010; 42: 28-31
72. Visser AM, Jaddoe VVW, Hofman A, Moll HA, Steegers EAP, Tiemeier H, Raat H et al. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. Pediatrics 2010; 126: 919-25

73. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, Craig WR. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 420-26
74. Yakut A. Febril Konvülziyon İn: Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Çocuk Nörolojisi 2.B. 2010. s 319-26
75. Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, Yamakawa K, Suagawara T, Mazaki-Miayzaki E, Hirose S et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel α 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Research* 2002; 48: 15-23
76. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Research* 2006; 70: 190-98
77. Szabo CA, Wyllie E, Siavalas EL, Najm I, Ruggieri P, Kotagal P, Lüders H. Hippocampal volumetry in children 6 years or younger: assesment of children with and without complex febrile seizures. *Epilepsy Research* 1999; 33: 1-9
78. Yakut A. Febril Konvulziyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Ozet Kitabı 2003; 53-57.
79. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions. *Brain and Development* 1997; 19: 369-74.
80. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G, Polat M, Kurugol Z, Gökben S, Tekgul H. Ratios of Nine Risk Factors in Children With Recurrent Febrile Seizures. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 177-182
81. Camfield PR, Camfield CS. Management and Treatment of Febrile Seizures. *Current Problems in Pediatrics* 1997; 27(1): 6-13
82. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS. Does iron deficiency raise the seizure treshold? *J Child Neurol* 1995; 10: 105-9
83. Pisacane A, Sansor R, Impagliazzo N. Iron deficiency anemia and febrile convulsions: case control study in children under 2 years. *BMJ* 1996; 313-43
84. Barzideh O, Burrighat RG, Donovick PJ. Dietary iron and exposure to lead influence susceptibility to seizures. *Psychol Rep* 1995; 76: 971-6.
85. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido J Med Sci* 1998; 73: 215–225.
86. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A. Incidence of febrile seizures in thalassemic patients. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87(8): 970-3.
87. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish FA, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743.
88. Akgün B. 5 ay- 5 yaş arası çocuklarda febril konvülsiyon ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul 2005
89. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct.* 2000; 30(1): 25-7.

EKLER

Olgu grubunun laboratuvar bulguları

No	BKH	KKH	Tromb.	Hb	Htc	MCV	RDW	Fe	TDBK	FER	sTfR
1	31000	4,4	305000	9,35	28	63	18,3	15	259	40,30	2,25
2	13700	4,5	281000	12,3	37,1	82,5	14,2	11	358	29,00	1,93
3	3920	4,36	104000	12	34,7	79,6	12,9	22	402	<10,1	1,78
4	9600	3,3	274000	9,2	29,2	68,2	17,6	26	338	53,90	2,04
5	11000	4,4	346000	13,6	39,7	89,8	14,5	9	307	234,00	1,83
6	4020	4,12	104000	10,5	35,9	87,1	18	48	365	33,50	1,51
7	14400	4,4	281000	10,6	30,5	77	17,8	87	393	48,20	1,98
8	13800	4,2	428000	10,7	28,8	72	16,8	11	392	<10,1	2,15
9	10800	4,4	368000	10,2	30,1	72	17,1	6	376	<10,1	1,35
10	9060	4,3	394000	10,9	31,8	75	15,9	19	361	H	H
11	13900	4,32	272000	12	35	81	14,1	5	323	36,30	1,53
12	11800	4,3	410000	10,2	29	78	16,1	16	421	<10,1	2,58
13	6850	4,46	258000	10,7	31	72	17,2	8	406	51,30	1,87
14	13800	4,2	420000	10,7	30	74	17,1	9	406	H	H
15	6450	4,45	240000	10,8	32,5	72,5	17,3	14	375	33,30	1,93
16	8180	4,6	308000	12,5	36,7	78,8	14,5	18	359	<10,1	1,32
17	10200	4,54	310000	13	36,9	81	15,4	42	369	24,10	1,59
18	14170	4,6	340000	11,4	35	75	14	73	294	68,00	1,34
19	9750	4,6	238000	12	35,3	76	13,6	9	327	19,30	1,76
20	8520	4	297000	10,1	30,2	86	16,4	27	322	<10,1	1,71
21	12530	4,8	320000	12,6	37	76	13,4	33	356	28,50	1,19
22	18700	5,1	454000	13,9	41	80	15,3	15	366	126,00	1,14
23	12600	4,2	452000	10,6	30,1	72	16,8	8	291	23,30	1,48
24	21400	4,5	253000	11,3	34	76,2	15,6	12	263	28,80	1,89
25	5370	4,6	152000	12,3	37	79	13,4	20	278	47,50	1,71
26	10300	6,1	355000	15	45	74	15	27	347	25,40	1,79
27	5500	4,5	196000	11,5	33,8	73	17	12	375	<10,1	1,88
28	11800	4,3	256000	10,8	31	68	15,7	15	395	<10,1	2,69
29	16100	4,1	237000	10,8	32	79	16	28	331	51,70	2,25
30	4270	4,7	202000	12,5	35	75	16,4	11	316	24,10	1,69
31	16000	4,3	399000	12,2	36,3	82	13,6	13	304	109,00	1,20
32	12400	4,1	180000	10,2	36	78	17,9	24	300	<10,1	2,17
33	7930	4,4	237000	11,6	35,9	81	13	15	399	20,80	1,44
34	11140	4,55	264000	11,7	35	78	13,9	11	398	H	H
35	10190	4,07	233000	9	28,5	70	16,8	34	314	51,30	1,89
36	18300	4,2	328000	10,8	28	71	17,1	7	315	17,80	1,51
37	6140	4,2	352000	11,2	34	80	13	5	291	44,50	1,38
38	9700	4,5	337000	12,1	26,6	79	13	7	304	32,20	1,28
39	10700	4,2	183000	11,8	35	82	13	9	372	41,50	1,61
40	4560	4,7	221000	12,8	37	80	13	32	291	11,20	2,57
41	7010	4	288000	11,3	32	80	13	13	289	<10,1	2,09

42	6670	4,3	173000	10,9	30,3	72	14	97	277	166,00	2,01
43	16200	3,8	426000	10,1	30,1	72	16,2	14	365	32,70	2,02
44	13800	3,88	342000	10,6	31	76	16,8	25	376	<10,1	2,11
45	1750	4,1	80000	10,5	35	87	18	34	369	H	H
46	4780	4,9	416000	12,8	38	77	12,9	7	358	25,30	1,58
47	21700	5	370000	12,7	37	74	14	10	361	45,70	1,98
48	17400	4,7	409000	12,1	37	79	14	22	323	16,10	1,39
49	7700	5,1	290000	12	38	74	14	20	318	14,40	2,54
50	9660	4	234000	10,3	30	77	15	8	325	211,00	1,51
51	4630	4,6	230000	11,6	34	74	14	35	372	<10,1	2,38
52	22400	4,5	337000	12,3	36	80	14,8	8	310	87,50	1,55
53	13600	4,9	109000	13,6	40	82	15	70	379	H	H

BKH=Beyaz kan hücresi, lökosit, KKH= Kırmızı kan hücresi, Tromb.= trombosit, Hb= hemoglobin, Htc= hematokrit, MCV= mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi), RDW=Redcell distribution width (eritrosit dağılım genişliği), Fe= demir, TDBK= total demir bağlama kapasitesi, FER= ferritin, STfR= soluble transferin reseptörü, H= hemolizli

Olgu grubunun sosyodemografik özellikleri

No	cinsiyeti	yaş	tanı	AS	GD	PRF	ED	AÖD	NS	ASS	AÖ
1	E	2	ÜSYE	1	1	1	2	2	5	3	0
2	E	2	tonsillit	1,5	0	1	3	4	8	2	0
3	K	2	tonsillit	2	1	1	2	2	10	1	1
4	k	1,5	ÜSYE	0,5	1	0	3	3	5	2	0
5	K	2,5	tonsillit	2	1	0	4	4	4	1	1
6	E	1,5	ÜSYE	0,9	1	0	2	3	10	2	1
7	E	4,5	ÜSYE	0,5	1	0	2	2	8	2	0
8	K	2,2	AOM	1	1	0	2	2	8	2	1
9	K	1,5	AGE	1,5	1	0	1	1	10	1	0
10	K	3	ÜSYE	0,5	1	1	2	2	5	2	0
11	K	2,5	AGE	7	1	1	2	2	15	2	1
12	E	1,9	ÜSYE	1	1	0	1	2	5	2	0
13	E	4,3	AOM	1	1	0	1	2	8	2	1
14	E	3	tonsillit	0,9	0	0	2	2	3	1	0
15	E	1,8	pnömoni	0,3	0	0	2	2	3	2	1
16	K	2	ÜSYE	2	1	1	2	2	7	1	1
17	K	1	ÜSYE	1,4	1	0	2	2	6	1	0
18	E	0,9	ÜSYE	1	1	1	1	2	5	2	1
19	E	1,3	ÜSYE	1,5	1	0	1	1	1,5	2	1
20	E	1	ÜSYE	1	1	0	2	3	3	1	1
21	K	2	ÜSYE	2	1	1	2	3	2	2	0
22	K	2,5	tonsillit	1	0	1	4	3	4	3	0
23	k	4	ÜSYE	0,8	1	1	2	2	7	1	0
24	E	3,5	pnömoni	0,5	1	0	1	2	5	2	0
25	K	1,5	ÜSYE	1,5	1	1	3	4	20	2	1
26	K	3	ÜSYE	1	1	1	4	3	4	1	0
27	K	1	AOM	0,5	1	1	2	3	1	2	0
28	E	1,1	ÜSYE	0,9	1	1	4	4	3	2	0
29	E	2	ÜSYE	0,5	1	1	3	2	2	2	1
30	E	4	tonsillit	1	0	1	3	3	5	2	0
31	K	3,5	AGE	0,4	1	0	4	2	2	2	0
32	E	3	ÜSYE	2	1	0	2	2	3	2	1
33	K	5	ÜSYE	0,3	1	0	2	2	5	1	1
34	K	1,5	tonsillit	1	1	0	2	2	5	2	0
35	E	4	tonsillit	1	1	1	2	2	12	2	1
36	E	5	ÜSYE	1	1	0	3	2	1	1	1
37	K	2	tonsillit	0,5	0	0	2	2	13	2	1
38	K	3,5	İYE	1,5	1	0	3	2	2	2	0
39	E	3	ÜSYE	0,8	1	1	3	2	3	2	0
40	K	4	Sinüzit	0,1	1	1	2	2	14	2	1
41	K	4	tonsillit	1	0	1	3	3	12	1	0
42	E	2,5	ÜSYE	1,5	0	0	1	1	5	1	0
43	E	4,5	tonsillit	1	1	1	2	2	5	2	1
44	K	1,5	ÜSYE	0,5	1	1	4	4	8	2	1
45	K	1	ÜSYE	0,8	0	1	2	2	1	2	0
46	E	4,5	ÜSYE	1	1	1	4	4	3	1	1
47	E	1,5	pnömoni	0,4	1	1	3	3	3	2	0

48	E	1,5	AGE	0,4	1	0	2	2	10	2	1
49	K	1,5	ÜSYE	1	1	1	3	2	5	2	0
50	E	0,4	tonsillit	0,4	1	1	2	2	5	1	0
51	E	3	ÜSYE	0,4	1	0	2	2	10	3	0
52	E	4	ÜSYE	1,2	1	1	3	2	15	2	0
53	E	3	ÜSYE	0,5	1	1	4	4	3	0	0

E=Erkek, K= Kız, ÜSYE=üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE=idrar yolu enfeksiyonu, AOM= akut otitis media, AGE= akut gastroenterit, AS= Anne sütü alma süresi (yıl), GD= gebelikte demir kullanımı (1= var, 0=yok), PRF=demir profilaksisi (1= var, 0=yok), ED= Ekonomik durum (1= asgari ücret ve altı, 2= asgari ücret- 1000 TL, 3= 1000-2000 TL, 4= 2000 TL üzeri), AÖD= Anne öğrenim durumu(1= eğitimsiz, 2= ilköğretim, 3=lise 4=üniversite), NS= nöbet süresi(dakika), ASS= ateşten sonra geçen süre (1= 0-1 saat, 2= 1-24 saat, 3= 24 saatten fazla), AÖ= Aile öyküsü (1= var, 0=yok)

Kontrol grubunun laboratuvar bulguları

No	BKH	KKH	Tromb.	Hb	Htc	MCV	RDW	Fe	TDBK	FER	sTfR
54	8920	4,4	328000	12,2	35	81	15	52	240	<10,1	1,37
55	7540	4,4	281000	11,6	34	77	17	67	185	10,80	1,50
56	11100	4,6	357000	11,8	35	76	16	34	369	38,70	1,71
57	13200	3,9	289000	12	34	88	14	52	363	20,60	1,32
58	5390	3,8	218000	11,9	35	91	15	18	361	44,50	1,62
59	17500	4,7	443000	12,6	36	76	16,5	5	355	30,90	1,84
60	11200	4,8	400000	12,8	38	80	15	57	379	11,00	1,52
61	9360	4,8	439000	12,2	38	78	16	66	406	<10,1	1,56
62	9970	4,7	484000	11,7	35	75	16	45	342	<10,1	1,95
63	7910	4,8	202000	14	39	81	15	45	358	88,00	1,45
64	12300	5	407000	11,6	35	70	16	28	343	<10,1	1,92
65	18900	4,6	546000	11,8	35	76	14	61	317	47,10	1,41
66	6960	4,5	353000	11,9	37	81	14	105	310	35,90	1,24
67	8400	5,1	386000	12,6	38	75	16	118	376	20,70	1,77
68	11800	4,5	402000	11,8	35	78	17	33	263	18,20	1,11
69	9380	4,8	308000	13,9	39	82	16	59	229	24,50	1,87
70	9830	4,2	350000	11,2	31,7	73,8	16	45	272	18,70	1,44
71	9260	4,2	150000	11,3	33	79	16	29	261	22,70	1,62
72	9090	4	536000	11,2	32	80	14	50	132	79,10	1,43
73	10400	4,3	262000	12,8	36	80	15	16	299	54,60	1,86
74	5650	4,9	312000	12,2	37	75	16	40	367	46,80	1,55
75	8060	4,3	362000	11,5	32,9	76	14	73	168	20,00	1,53
76	4380	5	237000	10,7	33	66	22	22	274	23,90	1,66
77	7940	4,7	314000	11,8	36,4	76	16	28	248	21,60	1,46
78	15700	4,9	333000	12,3	36	73	17	49	350	26,30	1,68
79	11500	4,7	595000	12,4	38	80	17	58	241	373,00	1,40
80	18000	4,6	536000	11,2	33	76	16	48	275	259,00	1,22
81	7250	4,6	276000	12,3	37	80	14	94	365	41,70	1,85
82	10700	4,6	303000	11,7	36,3	80	17	73	363	32,60	1,92

83	7440	4,4	479000	10,3	31	70	17	52	443	<10,1	2,03
84	8700	3,9	236000	10,6	31	75	16	57	336	<10,1	0,89
85	13100	4,5	274000	12,8	36	80	15	39	221	26,90	1,47
86	6890	5,6	259000	15,2	44	79	13	93	325	29,00	1,36
87	8000	4,5	389000	11,7	34,4	75	15	36	353	<10,1	2,24
88	9100	4,5	241000	11,6	34	75	15	21	288	105,00	2,18
89	9060	4,3	394000	11,2	32	75	15	48	351	<10,1	1,24
90	9400	4,6	307000	11,6	34	78	15	24	413	<10,1	2,42
91	18600	4,6	514000	11,8	33	72	15	70	489	<10,1	1,64
92	8610	4,6	299000	12,5	35	76	14	96	413	82,00	1,61
93	10400	4,38	265000	12,5	36	82	15	51	402	15,30	1,09
94	11800	4,8	300000	13,7	39	82	15	46	436	15,40	0,98
95	9440	4,4	307000	11,9	34	78	15	26	388	98,60	1,84
96	15400	5,1	346000	12,7	37	74	15	8	406	82,20	1,79
97	6960	5,2	262000	15	45	87	14	44	446	29,80	1,12
98	9220	4,9	581000	12,6	36	73	15	56	413	20,00	1,78
99	9570	4,8	363000	12,5	36	75	15	57	298	<10,1	1,22
100	9720	4,2	450000	10,6	31	72	16	43	343	11,50	1,42
101	11200	4,6	370000	12,6	37	75	14	120	342	43,20	1,52
102	7150	5	320000	11,8	35	69	17	21	347	25,30	2,38

BKH=Beyaz kan hücresi, lökosit, KKH= Kırmızı kan hücresi, Tromb.= trombosit, Hb= hemoglobin, Htc= hematokrit, MCV= mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi), RDW=Redcell distribution width (eritrosit dağılım genişliği), Fe= demir, TDBK= total demir bağlama kapasitesi, FER= ferritin, STfR= soluble transferin reseptörü, H= hemolizli

Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

No	cinsiyeti	yaş	tanı	AS	GD	PRF	ED	AÖD	NS	ASS	AÖ
54	K	2,5	ÜSYE	1	0	0	2	2		3	0
55	E	4,5	ÜSYE	1	1	1	2	2	0	3	0
56	K	3,5	AGE	0,3	1	1	2	2	0	3	0
57	K	4,5	tonsillit	0,5	0	0	2	2	0	2	0
58	E	4,5	pnömoni	1,5	0	1	3	2	0	2	0
59	E	3,5	İYE	0,9	0	0	3	2	0	2	0
60	E	2	ÜSYE	1	1	1	4	2	0	3	0
61	K	2,5	ÜSYE	1	1	1	4	2	0	3	0
62	E	1,5	ÜSYE	1	1	1	3	4	0	3	0
63	K	4	AGE	0,8	1	0	3	3	0	3	0
64	K	0,9	ÜSYE	0,9	1	1	4	3	0	2	0
65	K	1	ÜSYE	1	1	1	3	2	0	3	0
66	K	2,5	AOM	0,4	1	1	4	4	0	3	0
67	K	4	ÜSYE	0,5	1	0	2	3	0	3	0
68	E	1	tonsillit	0,4	1	1	4	4	0	3	0
69	E	4	ÜSYE	0,8	1	1	3	3	0	3	0
70	E	0,5	ÜSYE	0,8	1	1	2	3	0	3	0
71	E	2	ÜSYE	2,5	1	1	3	2	0	3	0
72	E	3,5	ÜSYE	0,5	1	1	2	3	0	3	0
73	K	3,5	İYE	1,5	1	1	4	3	0	2	0
74	E	2,5	AOM	0,9	1	1	2	2	0	3	0
75	K	0,9	ÜSYE	0,9	1	1	2	2	0	3	0
76	K	0,5	ÜSYE	0,5	1	0	2	3	0	3	0
77	E	4	ÜSYE	0,9	1	0	3	4	0	3	0
78	K	0,8	pnömoni	0,8	1	0	1	2	0	3	0
79	K	0,5	pnömoni	0,5	1	0	2	3	0	3	0
80	K	5	pnömoni	0,5	1	0	3	2	0	3	0
81	K	4	İYE	0,6	1	0	3	3	0	2	0
82	E	3	tonsillit	1	1	1	3	3	0	2	0
83	E	4	AGE	1	1	0	3	3	0	2	0
84	K	2,5	ÜSYE	0,5	0	0	2	2	0	2	0
85	K	5	ÜSYE	1,5	1	1	4	3	0	3	0
86	E	5	tonsillit	0,4	1	1	2	2	0	3	0
87	E	2	bronşiolit	1,3	1	1	4	2	0	3	0
88	K	5	pnömoni	1	0	0	3	2	0	3	0
89	E	4,5	ÜSYE	0,9	0	0	3	3	0	3	1
90	K	2,5	İYE	0,8	1	0	2	2	0	3	0
91	K	0,5	İYE	0,5	1	0	4	3	0	3	0
92	e	1	bronşiolit	1	0	0	3	2	0	3	0
93	E	3	AGE	0,8	1	0	3	3	0	2	1
94	K	4,5	ÜSYE	1,3	1	1	3	3	0	2	0
95	K	4,5	AGE	0,8	1	1	4	4	0	3	0
96	E	3,5	pnömoni	0,5	1	0	3	2	0	3	0
97	E	5	AGE	0,4	0	0	3	2	0	2	0
98	E	3	pnömoni	1	1	1	4	4	0	3	0
99	E	3,5	ÜSYE	1	1	1	3	3	0	3	0
100	K	3	pnömoni	0,7	1	0	3	2	0	2	0

101	E	2	AGE	0,9	1	1	2	2	0	3	1
102	K	2,5	ÜSYE	0,5	1	1	3	3	0	3	0

E=Erkek, K= Kız, ÜSYE=üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE=idrар yolu enfeksiyonu, AOM= akut otitis media, AGE= akut gastroenterit, AS= Anne sütü alma süresi (yıl), GD= gebelikte demir kullanımı (1= var, 0=yok), PRF=demir profilaksisi (1= var, 0=yok), ED= Ekonomik durum (1= asgari ücret ve altı, 2= asgari ücret- 1000 TL, 3= 1000-2000 TL, 4= 2000 TL üzeri), AÖD= Anne öğrenim durumu(1= eğitimsiz, 2= ilköğretim, 3=lise 4=üniversite), NS= nöbet süresi(dakika), ASS= ateşten sonra geçen süre (1= 0-1 saat, 2= 1-24 saat, 3= 24 saatten fazla), AÖ= Aile öyküsü (1= var, 0=yok)

OLGU RAPOR FORMU

Araştırma Adı : 6 ay- 5 yaş arası çocuklarda ilk febril konvülsiyon ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin araştırılması

Adı, soyadı:

Hasta kodu:

Tanısı:

Protokol no:

Doğum tarihi:

Tarih:

Telefon:

Adres:

Boy:

Ağırlık:

Beslenme:

Anne sütü alma süresi:

Annenin gebeliğinde demir kullanımı:

Profilaktik demir kullanımı:

Şu anda demir kullanımı:

En son ne zaman kullandı:

Anne öğrenim durumu: eğitimsiz ilköğretim lise üniversite

Aylık gelir: asgari ücret ve altı asgariücret-1000 TL 1000-2000 TL 2000 TL

üzeri

Nöromotor gelişim:

Baş tutma:

Desteksiz oturma:

Emekleme:

Yürüme:

Tek kelimeler:

Kısa cümle

Nöbet: Fokal

Jeneralize

Süresi: dk

Ateş başladıktan sonra geçen süre:

ilk 1 saat

ilk 24 saat

24 saatten fazla

Ailede nöbet öyküsü: var yok

Laboratuvar:

BKH:

KKH:

Trombosit:

Hb:

Htc:

MCV:

MCH:

MCHC:

RDW:

Fe:

DBK:

Ferritin:

Soluble Transferrin Res.: