

KATILMA NÖBETLERİNİN ETYOLOJİSİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ VE MONOAMİN OKSİDAZ AKTİVİTESİNİN ROLÜ

The role of iron deficiency and monoamine oxidase in etiology of breath holding spells

Mehmet Âkif Özdemir¹, Muzaffer Altıntaş², Pakize Doğan³, Kader Köse⁴, Ahmet Gündüzöz⁵

Özet: Bu çalışmada katılma nöbetlerinde demir eksikliğinin rolü ve bunun monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma materyelini 20'sinde demir eksikliği olan, 31 katılma nöbetli çocuk ile sadece demir eksikliği olan 18 kontrol vakası ve 15 sağlıklı kontrol vakası oluşturdu. EEG bozukluğu görülme sıklığı katılma nöbeti olan grupta %45.2, sadece demir eksikliği olup katılma nöbeti olmayan grupta % 44.5 idi. MAO aktivitesi, katılma nöbeti ile birlikte demir eksikliği olan ve sadece demir eksikliği bulunan gruplarda sağlıklı kontrol grubundakine nazaran düşük bulunurken, demir eksikliği olmaksızın katılma nöbeti olan çocuk grubunda sağlıklı kontrol grubundakinden farklı değildi. Oral demir tedavisinden sonra demir eksikliği ile birlikte katılma nöbeti bulunan 3 çocuk ile sadece demir eksikliği olan kontrol grubundaki 2 çocuğun EEG bulguları düzeldi. Ayrıca 13 hastada katılma nöbetleri kaybolurken, 5 hastada nöbetlerin sıklığı ve şiddeti azaldı. Bu bulgulara dayanarak, demir eksikliğinin MAO aktivitesinde azalmaya sebep olduğu, katılma nöbetlerindeki rolünün ise MAO aktivitesindeki değişikliklerle doğrudan ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, Katılma nöbeti, Monoamin oksidaz

Summary: In this study, the role of iron deficiency and its relation to monoamine oxidase (MAO) activity in pathogenesis of breath holding spells was investigated. This study group consisted of 31 children with breath holding spells (20 of them had additional iron deficiency) and 18 control patients with only iron deficiency and 15 healthy control subjects. The frequency of EEG abnormalities was 45.2% in the group of patients with iron deficiency without breath holding and 44.5% in the group of the patients with breath holding spells. MAO activity was found to be significantly lower in all patients with iron deficiency than in the healthy control group but it was not different in the group of patients with breath holding spells without iron deficiency from that of the healthy control group. EEG abnormalities abolished after oral iron administration in 3 patients with iron deficiency associated with breath holding spells and 2 patients with only iron deficiency. In addition to this 13 patients who recovered from their spells in 5 patients, the frequency of spells decreased. Based on the data, it is concluded that iron deficiency leads to a decrease in MAO activity but its role in pathogenesis of breath holding spells is not directly related to the changes in MAO activity.

Key Words: Iron deficiency, Breath holding spells, Monoamin oxidase

Tipik bir katılma nöbetinde provokasyon safhası, apne, jeneralize rijidite(opistotonus) ve şurur kaybı, myoklonik konvulzif hareketler şeklinde birbirini izleyen 4 evre vardır (5). Nöbetler kızma, istemediği birşey için zorlanma, istediğini elde edememe, ani korku, başını çarpma veya başa vurul-

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Pediatri Doç.Dr¹, Araş.Gör.Dr², Biyokimya. Prof.Dr³, Dr⁴,
Pediatri. Araş. Gör.Dr⁵.

ması, gıdıklanma ve anal fissür, enjeksiyon veya özellikle küçük bebeklerde yıkama, besleme, alt değiştirme gibi durumlarla uyarılır. Anemi hem siyanotik hem soluk tipteki nöbetlerde presipitan faktördür (4,5,14).

Siyanotik ve soluk tip katılma nöbetlerinin her ikisinde de serebral anoksi gelişmekteyse de, her iki tipin fizyopatolojisinin farklı olduğu şüphesi vardır

(12,14). Siyanotik katılma nöbetlerinde uzamış ekstremiter apne, uzamış nöbetleri oluşturan mekanizma olarak gösterilmektedir (5,6,22). Soluk tipte katılma nöbetlerinin mekanizması, vagus yolu ile oluşan asistole sekonder serebral perfüzyon bozukluğudur (23). Ağır tip katılma nöbeti sağlam çocukların % 0.1 ile % 4.6'sında görülür (4,15). Basit katılma nöbetlerinin prevalansı ise % 4 ile % 45.2 arasında değişmektedir(4,14,15). Hastaların ailelerinde de aynı hastalığın görülmesi ilgi çekicidir. Hastaların yaklaşık % 20 ile % 30'unun ailesinde de aynı hastalığın görüldüğü bildirilmiştir (12,15). Katılma nöbetlerinde tanı koydurucu bir EEG bulgusu yoktur. Nöbetler arasında EEG çekilirse normal bulunur. Nöbet esnasında EEG çekilirse yavaş dalga aktivitesinde artma ve daha sonra da serebral hipoksiye bağlı elektroserebral durgunluk gözlenir (6,7,8,23).

Demir eksikliği anemisi hem siyanotik hem soluk tip katılma nöbetlerine eğilimi artırmaktadır (9,20). Aneminin derecesi ile nöbetlerin şiddeti arasında bir ilişki olmaması ve demir tedavisiyle kısa sürede düzelme görülmesi bu bozuklukta anemiden çok, demir eksikliğinin rolü olduğunu düşündürmektedir (20). Monoamin oksidaz (MAO) beyin ve diğer organlardaki monoamin metabolizmasında anahtar rol oynayan mitokondriyal bir enzim olup, demir metabolizmasından etkilenir (7). Deneysel çalışmalarda demir eksikliğinde ratların karaciğer, kalp, adrenal bez ve trombositlerinde MAO enzim aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (7,18,19,25).

Demir eksikliği ile birlikte olan katılma nöbetlerinde sempatik sinir sisteminde meydana gelen tonus artışının sempatik stimülasyon sırasında refleks olarak vagal tonusu artırması nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle biz bu çalışmada katılma nöbetlerinin oluşmasında demir eksikliğinin rolü yanında, demir eksikliğinden etkilendiği bilinen MAO enzim aktivitesinin katılma nöbetlerinin patogenezi-ne katkısını incelemeyi planladık.

METODLAR

Vakalar

Çalışmaya katılma nöbeti şikâyetleri ile başvuran yaşları 2.5 ay ile 7 yıl arasında (ortalama 20.4 ± 16.7 ay) 19 (% 61.3) erkek, 12 (% 38.7) kız olmak üzere

toplam 31 hasta dahil edildi. Demir eksikliği anemisi tesbit edilen yaşları 3 ay ile 7 yıl (ortalama 22.5 ± 5.1 ay) arasında 13(% 72.2) erkek, 5 (% 27.8) kız olmak üzere toplam 18 hasta "demir eksikliği kontrol grubu" olarak aynı zamanda çalışmaya alındı. Yine aynı dönemde çalışmaya katılan ve anemisi olmayan 3 ay ile 4 yaş (ortalama 21.1 ± 4.0 ay) arasında 13 erkek (% 86.6) ve 2 kız (%13.4) olmak üzere toplam 15 çocuk "sağlıklı kontrol grubu"nu oluşturdu. Vakaların hepsinin ayrıntılı hikâyesi alındı, fizikî ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Epilepsi, motor ve mental gerilik veya başka nörolojik bozukluğu bulunanlar, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemisi olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Katılma nöbeti tanısı hikâye ve klinik bulgulara dayanarak konuldu.

Hematolojik parametrelerin ölçümü

Vakaların Hb, Htc, ortalama eritrosit hemoglobini (OEH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK) ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) "Coulter Electronics S 880 Automated Hematology analyser" ile tayin edildi. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi "Iron and total iron-binding capacity reagents (Sigma)" kitleri ile ölçüldü ve transferrin saturasyonu (TS) hesaplandı. Serum ferritin düzeyi solid faz immunoradyometri ile ölçüm tekniği olan "Coat- A Count Ferritin IRMA" yöntemi ile ölçüldü.

Demir eksikliği anemisi, hemoglobin değerinin 11 g/dl'den, hematokrit değerinin % 33'den düşük olması ve transferrin saturasyonunun %10'un altına düşmesidir (26). Bu kriterlere uyan vakalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edilirken, anemi olmaksızın transferrin saturasyonunun % 10-15 arasında olduğu vakalar demir eksikliği olarak kabul edildi (11). Demir eksikliği tesbit edilen vakalara 6 mg/kg/gün (3 dozda) demir verildi. MAO ve Hb demir tedavisinden 1 ay sonra tekrar çalışıldı.

Monoamin oksidaz tayini

Platelet MAO enzim aktivitesi tayini için alınan 5 ml venöz kandan aynı gün plateletten zengin plazma ayrılarak plateletler sayıldı ve örnek -20 °C'de saklandı. MAO-B aktivitesi McEwen metodu modifikasyonu (17) ile tayin edildi. Dakikada 242 nm dalga boyunda 0.001 optik dansite değişimi "1 enzim üni-

tesisi" olarak tanımlandı. Protein bi-üret metodu (21) ile ölçüldü ve spesifik enzim aktivitesi "mg protein başına enzim ünitesi" olarak ifade edildi.

EEG çekimi

Katılma nöbeti olan hastaların ve katılma nöbeti olmayanların demir eksikliği anemisi olan kontrol grubundaki hastalarda EEG çekildi. EEG bozukluğu olanlarda tedaviyi takiben EEG çekimi tekrarlandı.

BULGULAR

Hastalarda katılma nöbetlerinin başlama yaşı 7 gün ile 28 ay arasında (ortalama 10.9 ± 1.2 ay) değişiyordu ve başlama yaşı 27 (% 87) vakada 18 ay veya altında bulundu. Vakaların 30 (%96.7)'unda siyanotik tipte, 1 (%3.3)'inde soluk tipte katılma nöbeti mevcuttu. Hastaların 9 (% 29)'unun ailesinde de katılma nöbeti hikâyesi vardı. Nöbetlerin sıklığı hastadan hastaya ve aynı hastada zamanla değişiklik gösteriyordu. Vakaların 13'ünde demir eksikliği anemisi, 7'sinde gizli demir eksikliği olmak üzere toplam 20 (% 64.5)'sinde demir eksikliği tesbit edildi.

Katılma nöbeti olan 31 çocuktan 14 (%45.16)'ünün EEG'sinde bozukluk tesbit edildi. Bunlardan 3'ünde minimal EEG bozukluğu, 4'ünde latent paroksizmal bozukluk, 7'sinde paroksizmal bozukluk vardı. Teda-

vi sonrası kontrol EEG'si çekilebilen 10 vakanın 3'ünde EEG bozukluğunun düzeldiği görüldü. Demir eksikliği anemisi olup katılma nöbeti olmayan 18 vakalık kontrol grubuna dahil 8(% 44.5) hastada EEG bozukluğu tesbit edildi. Bunların 3'ünde şüpheli paroksizmal bozukluk, 5'inde latent paroksizmal bozukluk vardı. Bir aylık demir tedavisinden sonra 2 hastanın EEG'si de normale döndü.

Katılma nöbeti ve demir eksikliği olan grup ile katılma nöbeti olup demir eksikliği olmayan grubun Hb, SD, SDBK, TS ve MAO değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna ait değerler ile istatistikî karşılaştırması tablo 1'de verilmektedir. Demir eksikliği ile birlikte katılma nöbeti olan grubun Hb, SD, TS ve MAO değerleri sağlıklı kontrol grubunun değerlerine göre önemli şekilde düşük, SDBK değerleri ise önemli şekilde yüksek bulunurken, demir eksikliği olmayan katılma nöbeti olan grubun Hb değeri kontrol grubununkine nazaran önemli şekilde düşük bulundu ($p < 0.02$). Diğer parametrelere ait değerlerde önemli bir fark mevcut değildi (Tablo 1).

Tedavi öncesi SD, SDBK, TS ve MAO değerleri bakımından demir eksikliği olan katılma nöbetli hasta grubu ile sadece demir eksikliği anemisi olan kontrol grubu arasında önemli fark yoktu. Hb değerleri ise bu kontrol grubunda hasta grubundakine nazaran önemli şekilde düşük idi ($p < 0.05$)(Tablo 2). Demir

Tablo 1. Katılma nöbeti ve demir eksikliği olan grup ile demir eksikliği olmadan katılma nöbeti olan grubun Hb, SD, SDBK, TS ve MAO değerlerinin sağlıklı kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması

	Katılma nöbeti ve demir eksikliği grubu (n=20)		Kontrol grubu (n=15)		Katılma nöbeti olup demir eksikliği olmayan grup (n=11)	
	X ± SX	t ₁ p ₁	X ± SX	X ± SX	t ₂	p ₂
Hb(g/dl)	9.5 ± 0.62	4.8 < 0.01*	12.7 ± 0.25	11.4 ± 0.38	2.8	< 0.02
SD(µg/dl)	33.0 ± 3.19	4.9 < 0.01*	70.4 ± 6.50	76.8 ± 10.67	0.6	> 0.05
SDBK(µg/dl)	420.6 ± 13.30	5.8 < 0.01*	260.4 ± 23.96	247.0 ± 14.24	0.5	> 0.05
TS (%)	8.3 ± 0.92	6.5 < 0.01*	29.4 ± 2.95	35.4 ± 4.52	1.2	> 0.05
MAO(Ü/mg p)	0.166 ± 0.019	4.3 < 0.01*	0.273 ± 0.016	0.306 ± 0.025	1.1	> 0.05

*İstatistikî olarak önemli

t₁, p₁ : Katılma nöbeti ve demir eksikliği grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

t₂, p₂ : Katılma nöbeti olup demiri normal grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 2. Tedaviden önce demir eksikliğiyle birlikte katılma nöbeti olan grubun Hb, SD, SDBK, TS ve MAO değerlerinin sadece demir eksikliği anemisi olan grubunkilerle karşılaştırılması

	Hasta grubu(n=20)	Kontrol grubu(n=18)	t	p
	Tedaviden önce	Tedaviden önce		
	X ± SX	X ± SX		
Hb(g/dl)	9.5 ± 0.62	7.89 ± 0.26	2.3	< 0.05*
SD(µg/dl)	33.0 ± 3.19	25.61 ± 2.72	1.7	> 0.05
SDBK(µg/dl)	420.6 ± 13.30	439.1 ± 24.70	0.6	> 0.05
TS(%)	8.3 ± 0.92	6.43 ± 0.80	1.6	> 0.05
MAO(Ü/mg p)	0.166 ± 0.019	0.176 ± 0.013	0.5	> 0.05

*İstatistikî olarak önemli

Tablo 3. Katılma nöbeti ve demir eksikliği olan grubun tedavi öncesiyle sonrasındaki değerlerinin birbirleriyle ve tedavi sonrasındaki değerlerin sağlıklı kontrol ile karşılaştırılması

	Tedaviden önce		Tedaviden sonra		Sağlıklı kontrol	
	(n=20)		(n=20)		(n=15)	
	X ± SX	t ₁ p ₁	X ± SX		X ± SX	t ₂ p ₂
Hb(g/dl)	9.5 ± 0.62	4.4 < 0.01*	11.6 ± 0.40		12.7 ± 0.25	2.4 < 0.02*
MAO(Ü/mg p)	0.166 ± 0.019	6.3 < 0.01*	0.302 ± 0.022		0.273 ± 0.016	1.0 > 0.05

*İstatistikî olarak önemli

t₁, p₁ : Demir eksikliği ve katılma nöbeti olan grubun tedavi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması

t₂, p₂ : Demir eksikliği ve katılma nöbeti olan grubun tedavi sonrası ve sağlıklı kontrolün karşılaştırılması

eksikliği olan katılma nöbetli hasta grubunun tedaviden önce ve 1 aylık demir tedavisinden sonra Hb ve MAO değerleri arasında oluşan fark istatistikî açıdan önemli bulundu(p<0.01). Bu grubun MAO değerleri ile sağlıklı kontrol grubunkiler arasında ise önemli fark kalmamıştı (Tablo 3).

Bir aylık demir tedavisinden sonra hem demir eksikliği ile birlikte katılma nöbeti olan hastaların hem de demir eksikliği olan kontrol grubunun MAO aktiviteleri normale döndü. Demir tedavisi alan 20 hastanın 11(5'i gizli demir eksikliği, 6'sı demir eksikliği anemisi)'inde tedaviye başlandıktan sonra hiç katılma nöbeti görülmedi. İki vakada ise cevap en geç 10. günde alındı ve daha sonra hiç katılma nöbeti görülmedi. Beş vakada ise nöbetlerin sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma oldu.

TARTIŞMA

Katılma nöbetleri yenidoğandan okul çocukluğu dönemine kadar görülmekle beraber, bu duruma en sıklıkla 1 yaş civarında rastlanır(20). 31 hastadan oluşan çalışma grubumuzdaki çocukların yaşlarının 2.5 ay ile 7 yıl arasında ve katılma nöbetlerinin başlangıcının vakaların % 87'sinde 18.aydan evvel olmuş olması, literatür bilgilerinin destekler niteliktedir(4,12,15). Katılma nöbetleri erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kız oranını Linder (13) 1.22, Laxdal (12) 1.02, Low ve ark. (16) 1.48, Paul ve ark.(20) 2.33 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu oran 1.58 olarak tesbit edilmiş olup, Low'un sonuçları ile uyumludur. Siyanotik tip katılma nöbetleri soluk tip nöbetlere göre daha sık görülür (12,15). Nitekim vakalarımızın 30 (% 96.7) siyanotik tipte,

1(%3.3)'i soluk tipte katılma nöbeti geçiriyordu. Katılma nöbetlerinin ailevi insidansının yüksek olduğu bilinmektedir (12,14,15). Bizim vakalarımızın %29'unda aile hikâyesi pozitif idi.

Katılma nöbetlerinde tanı koydurucu bir EEG bulgusu yoktur ve nöbetler arasında EEG normaldir (6,8,23). Buna karşın katılma nöbetlerinde çeşitli düzeylerde EEG bozukluğu bildiren yayınlar da vardır. Laxdal ve ark.(11) % 22.4 , Linder(13) % 35.2, Yılmaz (27) % 38.6, Ada(1) % 30.5, Karagöl ve ark.(10) % 25 oranında EEG bozukluğu tesbit etmişlerdir. Çalışma grubumuzda EEG bozukluğu sıklığı % 45 gibi oldukça yüksek bir değere ulaşıyordu. Ancak katılma nöbeti olmayan demir eksikliği anemisi grubunda da EEG bozukluğunun % 44.5 oranında görülmesi, konunun bu cephesinin de ele alınmasında fayda olacağını düşündürdü.

Katılma nöbetlerinde demir eksikliğinin görülme sıklığı oldukça yüksektir. Holowach ve Thurston (9) % 50, Paul ve Manchanda (20) % 66.6, Arslan (2) % 44.8, Yılmaz (27) % 63.9 oranında demir eksikliği bildirmişlerdir. Paul ve Manchanda (20) demir tedavisi ile "büyüleyici" olarak nitelendirilen bir düzelme olduğunu ileri sürmüştür. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalara dayanarak demir eksikliği anemisinin katılma nöbetlerini kolaylaştırıcı bir faktör olduğu kabul edilmekte ve anemili çocuklarda oksijen basıncındaki küçük değişikliklerin beyin anoksisini daha da artırarak, katılma nöbetinin ortaya çıkmasına yardımcı olduğuna inanılmaktadır (8, 9,20). Ancak anemi ile nöbetin şiddeti arasında bir ilişki olmaması ve nöbetlerin demir tedavisi verilmeden diğer tedavi yöntemleri ile düzelmemesi, bu durumun anemiden çok demir ile alakalı olduğunu düşündürmektedir (20).

Demir eksikliği anemisinde MAO aktivitesindeki değişikliğe sekonder olarak sempatik sinir uçlarında intranöronal amin düzeyi arttığı ve sirkülasyona aşırı norepinefrin (NE) salınımı sonucu idrarda NE ve epinefrin itrahının arttığı gösterilmiştir (25). Katekolamin metabolizmasındaki bu bozukluk demir eksikliği olan çocuklarda sempatik tonusu artırmaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda, katılma nöbetlerinin patogenezinin parasempatik sinir sistemindeki disregülasyon sorumlu tutulmuştur. Ayrıca emosyonel stres ve ciddi ağrı durumları di-

rekt hipotalamik aktivasyon yolu ile sempatik sistemin inhibisyonuna , böylece vagal aktivitenin âniden artmasına sebep olmaktadır(24).

Solunum beyin sapından kontrol edilir. Medulla aktif inspirasyon ile aktif ekspirasyon ritminin ve otomatik çalışmasının birincil kontrol merkezidir. Alt solunum yollarında fazla inspirasyon ya da aşırı ekspirasyonla uyarılan gerilme reseptörleri bulunur. Bu reseptörler vagus aracılığı ile inspiratuvar çabaları baskılar ve aktif ekspirasyonu uyarır, bu cevaba "Hering-Breuer refleksi" adı verilir (3). Genel kanı siyanotik katılma nöbetlerinde uzamış ekspiratuvar apnenin katılma nöbetlerine neden olduğu şeklindedir (5,23). Uzamış ekspiratuvar apne gelişiminde Hering-Breuer refleksinin önemi büyüktür.

Demir eksikliğinde ortaya çıkan siyanotik tip katılma nöbetlerinde, hem MAO aktivitesinde azalmaya bağlı sempatik tonusda artmanın hem de vagal duyarlılığın artması sonucu ortaya çıkan aşırı(abartılmış) Hering-Breuer refleksinin uzayan apne ile sonuçlandığını düşünüyoruz. Ağlama olmadan nöbetlerin görülmemesi de bu olayda Hering -Breuer refleksinin en önemli rolü oynadığını göstermektedir. Soluk tip nöbetlerde ise, provokasyon döneminde sempatik stimülasyonun inhibisyonu ve vagal aktivitenin refleks olarak artırılması sonucu bradikardi ve asistoli ortaya çıkabilir. Vakalarımızda tesbit etmiş olduğumuz %64.5 oranında demir eksikliği mevcudiyeti literatür bulgularını desteklemektedir. Nöbetlerin, anemi olmaksızın demir eksikliği gösteren vakalarda da ilk günlerde demire cevap vermesi, demir eksikliği anemisi olan vakalarda ise nöbetlerin sonlanması ile hemogloblin artışı arasında bir korelasyonun olmaması, nöbetlerin anemiden ziyade demir eksikliğine bağlı olarak geliştiğini göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmında oral demir tedavisine başlandıktan sonra, çok kısa sürede ve çok iyi cevap alınmış olması ve klinik düzelmenin görüldüğü dönemin, demir eksikliğinde meydana gelen biyokimyasal bozuklukların düzelme dönemine uyması, katılma nöbetlerinin patogenezinde katekolamin metabolizması bozukluğunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmamızda demir eksikliği bulunan katılma nöbetli hastalarda MAO aktivitesinin sağlıklı kontrol grubundakine nazaran düşük bulunmuş olması bu hipotezi destekliyor gibi görünmekle beraber, katılma nöbeti ile birlikte demir eksikliği

olan hastaların MAO aktivitelerinin, sadece demir eksikliği anemisi olan kontrol grubununkinden farklı olmaması nedeniyle bu fikrin teyid edilmediği kanaatindeyiz. Ancak demir eksikliği ile birlikte olan katılma nöbetlerinin patogeneğinde sempatik sinir

sistemindeki tonus artışının indirekt bir rolü olması muhtemeldir. Katılma nöbetlerinin demir eksikliği olan her çocukta görülmemesinin ise, vagal reflexlere olan duyarlılığın bazı çocuklarda daha fazla olması ile izah edilebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ada OE: *Katılma nöbetlerinde fenobarbital ve difenilhidantoinin tedavi sonuçları*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi uzmanlık tezi, Ankara, 1972.
2. Arslan G: *Katılma nöbetlerinde etyolojik araştırma ve tedavi sonuçları*. GATA Askerî Tıp Fakültesi uzmanlık tezi, Ankara, 1985.
3. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration. *N Eng J Med* 297:92-97, 138-143, 194-201, 1977.
4. Bridge EM, Livingstone S, Tietza C: Breath holding spells: Their relationship to syncope, convulsions and other phenomena. *J Pediatr* 23: 539-561, 1943.
5. Di Mario FJ: Breath- holding spells: Evaluation of the autonomic nervous system. *Clin Pediatr* 29:17-24, 1990.
6. Gorden N: Breath-holding spells. *Dev Med Child Neurol* 29:811-814, 1987.
7. Hercberg S, Galan P: Biochemical effects of iron deprivation. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 361:63-70, 1989.
8. Holmes GL: Breath-holding attacks in children. *Postgrad Med* 84:191-192, 196-198, 1988.
9. Holowach J, Thurston DL: Breath-holding spell and anemia. *N Eng J Med* 268:21-23, 1963.
10. Karagöl U, Aydın N, Türk Ü, Arıkan Z: Katılma nöbetleri (Retrospektif değerlendirme). *Nöroloji* 13: 41-46, 1983.
11. Koerper MA, Dallman PR: Serum iron concentration and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency in children. Normal Developmental Changes. *J Pediatr* 91:870-874, 1971.
12. Laxdal G MR, Reiher J: Cyanotic and pallid syncopal attacks in children (Breath-holding spells). *Dev Med Child Neurol* 11:755-763, 1969.
13. Linder CW: breath-holding spells in children studies of frequency, severity, management. *Clin Pediatr* 7:88-90, 1968.
14. Livingstone S: Breath-holding spells in children: Differentiation from epileptic attacks. *JAMA* 212: 2231-2232, 1970.
15. Lombrose CT, Ierman P: Breath-holding spells (Cyanotic and pallid infantile syncope) *J Pediatr* 39:563-581, 1967.
16. Low NL, Gibbs EL, Gibbs FA: Electroencephalographic findings in breath-holding spells. *J Pediatr* 15:595-599, 1955.
17. Mc Ewen MC JR: Monoamin oxidase (Human serum or plasma). In Colowick SP, Kaplan NO (Eds): *Methods in Enzymology*. New York, London. Academic Press 1971, pp 692-693.
18. Parks Y, Wharton BA: Iron deficiency and the brain. *Acta Pediatr Scand (Suppl)* 361:71-77, 1989.
19. Patıroğlu T, Doğan P: Demir eksikliği anemisinde trombosit MAO aktivitesi ve idrar metanefrin düzeyi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 8:343-347, 1990.
20. Paul R, Machanga SS: Breath-holding attacks. The role of psychological factors and iron therapy. *Indian Pediatr* 36:271-277, 1969.
21. Silverman LM, Christenson RH, Grant GH, et al: Amino acid and proteins. In Tietz NW (Eds): *Textbook of Clinical Chemistry*, Philadelphia, WB Saunders Co. 1986, pp 583-584.
22. Stephenson JBP: prolonged expiratory apnoea in children. *Lancet* 2:953, 1985.
23. Stephenson JBP: Reflex anoxic seizures (White breath holding): Nonpileptic vagal attacks. *Arch Dis Child* 53:193-200, 1978.
24. Van Lieshou JJ, Wielling W, Karamaker JM, Eckberg DL: The vasovagal response. *Clin Sci* 81: 575-586, 1991.
25. Voorhess ML, Stuart MJ, Stochman JA, Oski FA: Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J Pediatr* 86:542-547, 1975.
26. Wintrobe MM: Iron deficiency and iron deficiency anemia. In Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al (Eds): *Clinical Hematology*. Philadelphia, Lea & Febiger. 1981 pp 617-636.
27. Yılmaz S: *Katılma nöbetlerinin prospektif yönden değerlendirilmesi*. Dr. Sami Ulus Hastahanesi uzmanlık tezi. Ankara, 1992.