

영아에서 철결핍 빈혈과 열성경련과의 상관관계

원광대학교 의과대학 소아과학교실, 가정의학과교실*

전윤수 · 방호일 · 유승택 · 신새론* · 최두영

= Abstract =

Relationship between iron deficiency anemia and febrile convulsion in infants

Youn Soo Jun, M.D., Ho Il Bang, M.D., Seung Taek Yu, M.D., Sae Ron Shin, M.D.* and Du Young Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Family Medicine*, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Purpose: The association between iron deficiency anemia and febrile convulsion in infants has been examined in several studies with conflicting results. Therefore, the authors aimed to evaluate the precise relationship involved.

Methods: In this case-control study, the authors assessed 100 children with a diagnosis of febrile convulsion, aged between 9 months and 2 years, during January 2007 to July 2009. The control group consisted of 100 febrile children without convulsion; controls were closely matched to the cases by age, gender, and underlying disease.

Results: The mean ages of the febrile convulsion and control group were 16.3±7.4 and 15.8±6.1 months, respectively, and the two groups had no differences in clinical features. Iron deficiency anemia (Hb <10.5 gm/dL) was more frequent in the febrile convulsion group than in the control group, although there was no statistical significance. Unexpectedly, the RDW (red blood cell distribution width) was significantly lower and the MCNC (mean corpuscular hemoglobin concentration) was significantly higher among seizure cases than among the controls ($P < 0.05$). There is no statistical difference between simple and complex febrile groups in the clinical and laboratory profiles. On multiple logistic regression analysis, iron deficiency anemia was more frequent, but the RDW was lower, among the cases with febrile convulsion, compared with the controls.

Conclusions: Our study suggests that the iron deficiency anemia is associated with febrile convulsion, and screening for iron deficiency anemia should be considered in children with febrile convulsions. (Korean J Pediatr 2010;53:392-396)

Key Words: Febrile convulsion, Iron deficiency anemia, Infant

서 론

열성경련은 소아에 가장 흔한 발작으로 소아의 2-4%에서 발생 하며 18개월 주위에 가장 호발 한다. 열성경련의 고위험인자로 체온, 가족력, 열 발생 빈도, 임신 중 흡연이나 음주와의 관련성이 보고되었다¹⁻⁸⁾. 철 결핍 빈혈은 소아에 가장 흔한 혈액 질환으로 주로 6개월에서 24개월에 호발 한다. 철은 인체 내 적혈구, 근육, 효소 형성에 필수적인 영양소로 부족 시 소화기, 중추신경계, 심혈관계, 근육계, 면역계 등의 다양한 증상을 초래 한다^{9, 10)}.

철은 신경전달물질(neurotransmitter) 대사, 수초(myelin) 형성, 뇌 에너지 대사에 관여하여 신경학적 기능에 중요한 역할을

하는데 부족 시 보챔, 피로, 정신 운동 발달 장애, 주의력과 각성도 감소, 학습능력저하, 인지능력 장애 등의 중추 신경계 증상을 초래 한다¹¹⁻¹⁴⁾.

빈혈과 열성경련과의 관련성은 상충된 보고가 있는데 Pisacane 등¹⁵⁾은 2세 이하 영아를 대상으로 열성경련이 있는 경우 빈혈이 더 흔하고 Daoud 등¹⁶⁾은 첫 열성경련의 위험인자로 철 부족이 관련됨을 보고한 반면, 반대로 Kobrinsky 등¹⁷⁾은 철 결핍 빈혈이 경련의 역치(threshold)를 증가시키며 Bidabadi 등¹⁸⁾은 열성경련 환아에서 오히려 철 결핍 빈혈 빈도가 낮다고 보고하였다. 따라서 저자들은 열성경련과 철 결핍 빈혈이 흔한 9개월에서 2세 사이의 연령을 대상으로 열성경련 발생에 빈혈이 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2007년 1월 1일부터 2009년 7월 31까지 원광대학교병원 소

Received : 1 December 2009, Revised : 18 February 2010

Accepted : 10 March 2010

Address for correspondence : Du Young Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University School of Medicine, 344-2, Shinyeong-dong, Iksan, Jeollabok-do 570-711, Korea

Tel : +82.63-859-1514

Fax : +82.63-853-3670, E-mail : cdy8118@wonkwang.ac.kr

*This work was supported by the research grant of the Wonkwang University in 2009.

아청소년과에 응급실 및 입원치료 받은 9개월에서 2세사이의 발달지연이나 신경학적 결함 및 중추신경계 감염이 없는 열성 경련 환자 100명과 열성경련이나 이전의 경련 병력이 없이 발열 증세를 보인 100명을 대조군으로 선정하여 의무 기록지를 이용하여 후향적으로 조사하였다.

단순 열성경련은 15분 이하로 부분경련 양상이 없으면서 열을 동반한 상태로 경련을 일으킨 경우로, 복합 열성경련은 15분 이상이거나 부분경련 양상을 동반하였거나 24시간 이내에 한번 이상의 경련을 보인 경우로 정의하였다¹⁹⁾. 철 결핍 빈혈은 6-24개월에서 정상 2분위 표준편차(2SD)이하인 혈색소 10.5 gm/dL과 평균 적혈구 용적(MCV) 70 fL 미만으로 철분 식이 요법을 추천하였거나 철분 보충을 한 경우로 정의하였다²⁰⁾.

2. 통계분석

통계적 유의성은 SPSS(Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 11.5 버전을 사용하여 범주형 변수에 대해서는 chi-square test를, 연속형 변수에 대해서는 t-test를 시행하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였으며 단변량 분석에서 P 값 0.010 미만인 인자를 선택하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 열성경련 군과 대조군간의 임상적 특성 비교

열성경련 군과 대조군의 평균 연령은 각각 16.3±7.4, 15.8±6.1개월로 차이가 없었으며, 남녀 비율도 각각 남아 52%, 60%, 여아 48%, 40% 로 유사하였다. 원인 질환은 기관지 폐렴, 인후두염, 장염이 흔하였으며 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다(Table 1).

열성경련 군내에서는 단순 열성경련 군이 59명(59%), 복합 열성경련 군이 41명(41%)이었고 두 군 간에 평균 연령, 성별, 원인질환의 차이는 없었다(Table 1). 복합 열성경련 군에서 단

순 열성경련 군에 비해 총 경련 횟수, 내원 당시 경련 시간과 횟수가 유의 있게 높았으며, 경련 시 최고 체온과 전체 열 발생 기간은 높았으나 통계적 차이는 없었다(Table 2).

2. 열성경련 군과 대조군 간의 혈액 검사 소견

열성경련 군과 대조군의 총 백혈구와 중성구 수는 열성경련 군에서 각각 13,032.7±70/mm³, 7,858.9±59/mm³로 대조군 11,910.2±62/mm³, 6,378.9±50/mm³에 비해 높았으나 의미 있는 차이는 없었다. 혈색소 10.5 gm/dL 이하인 철 결핍 빈혈 환아는 열성경련 군에서 39%로 대조군의 28%에 비해 많았으나 통계적 차이는 없었다. 평균 적혈구 용적(MCV, mean corpuscular volume), 평균 적혈구 혈색소(MCH, mean corpuscular hemoglobin)는 열성경련 군에서 높았으나 차이는 없었고, 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration)는 열성경련 군에서 의미 있게 높았다. 적혈구 분포 폭(RDW, Red cell distribution width)은 열성경련 군에서 13.6±0.9%로 대조군 14.5±2.2%에 비해 의미 있게 낮았다(Table 3).

3. 단순 열성경련 군과 복합 열성경련 군 간의 혈액검사 소견

총 백혈구 수와 중성구 수는 단순 열성경련 군에서 각각 13,786.7±70/mm³, 8,446.1±62/mm³로 복합 열성경련 군 11,947.5±69/mm³, 7,013.9±53/mm³에 비해 높았으나 의미

Table 2. Seizure Characteristics of Febrile Seizure Groups (mean ±SD)

	Simple group (n=59)	Complex group (n=41)	P-value
Attack frequency	1.3±0.7	1.7±1.1	0.029
Duration (minute)	3.2±5.9	8.6±10.3	0.001
Frequency	1.0±0.0	2.1±1.0	0.000
Fever (peak)	38.5±0.7	38.7±0.7	0.161
Fever (days)	1.1±0.4	1.2±0.8	0.525

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics between Control and Febrile Seizure Groups

	Control (%) (n=100)	Febrile Seizure (%)		P-value	
		Total (n=100)	Simple (n=59)		Complex (n=41)
Age (month, mean±SD)	15.8±6.1	16.3±7.4	15.9±7.2	16.7±6.5	0.403
Sex					0.254
Boy	60 (60.0)	52 (52.0)	32 (54.2)	20 (48.8)	
Girl	40 (40.0)	48 (48.0)	27 (44.8)	21 (51.2)	
Underlying illness					0.113
Bronchopneumonia	38 (38.0)	33 (33.0)	14 (23.7)	9 (22.0)	
APT	33 (33.0)	43 (43.0)	31 (52.5)	22 (53.7)	
AGE	21 (21.0)	13 (13.0)	8 (13.6)	5 (12.2)	
Others	8 (8.0)	11 (11.0)	6 (10.2)	5 (12.2)	

Abbreviations : APT, acute pharyngotonsillitis; AGE, acute gastroenteritis

Table 3. Hemagologic Characteristics between Control and Febrile Seizure Groups (mean±SD)

	Control (%) (n=100)	Febrile Seizure (%)			P-value
		Total (n=100)	Simple (n=59)	Complex (n=41)	
WBC (/mm ³)	11,910.2±62	13,032.7±70	13,786.7±70	11,947.5±69	0.230
Neutrophil (/mm ³)	6,378.9±50	7,858.9±59	8,446.1±62	7,013.9±53	0.057
Anemia					0.099
Hb<10.5 (gm/dL)	28 (28.0)	39 (39.0)	21 (35.6)	18 (43.9)	
Hb>10.5 (gm/dL)	72 (72.0)	61 (61.0)	38 (64.4)	23 (56.1)	
MCV (fL)	72.3±7.8	73.5±8.8	73.9±6.8	72.5±8.5	0.213
MCH (pg)	25.2±6.5	26.2±2.2	26.1±2.8	26.4±0.7	0.146
MCHC (gm/dL)	33.4±1.6	34.2±2.2	34.2±2.8	34.2±0.6	0.007
RDW (%)	14.5±2.2	13.6±0.9	13.8±1.0	13.4±0.7	0.001

Abbreviations : WBC, white blood cell; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red cell distribution width

Table 4. Multiple Logistic Regression Analysis of Risk Factors for Occurrence of Febrile Seizure

Risk factors	Crude OR	(95% CI)	P value	OR	(95% CI)	P value*
Neutrophil	1.000	(1.000-1.000)	0.052	1.000	(1.000-1.000)	0.048
Hb<10.5 gm/dL	4.337	(1.956-9.618)	0.001	4.305	(1.940-9.555)	0.001
MCHC	1.323	(0.909-1.925)	0.144	1.346	(0.921-1.969)	0.125
RDW	0.716	(0.532-0.964)	0.028	0.727	(0.536-0.988)	0.042

Abbreviations: Hb, hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red cell distribution width; OR, odds ratio; CI, confidence interval

*Adjusted for age, sex

있는 차이는 없었으며 대조군과도 각각 통계학적 차이는 없었다. 빈혈 환아 빈도도 대조군 28% 보다 단순 열성경련 군 35.6%, 복합 열성경련 군 43.9%로 높았으나 통계적 차이는 없었다. 또한 적혈구 용적, 평균 적혈구 혈색소, 평균 적혈구 혈색소 농도도 복합 열성경련 군에서 단순 열성경련 군에 비해 높았고 적혈구 분포 폭은 낮았으나 열성경련 군 간이나 대조군과의 통계적 차이는 없었다(Table 3).

4. 열성경련의 예측 인자

철 결핍 빈혈과 열성경련과의 관련성을 알아보기 위해 단변량 분석에서 P 값 0.010 미만인 인자인 중성구 수, 혈색소 10.5 gm/dL 이하 빈혈, 평균 적혈구 혈색소 농도, 적혈구 분포 폭에 대해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 열성경련 군에서 대조군에 비해 철 결핍 빈혈 빈도가 odd ratio 4.337로, 연령과 성별을 보정한 후에도 odd ratio 4.305로 유의하게 높았으며 적혈구 분포 폭이 통계적으로 유의하게 낮았다. 그러나 다른 인자들은 통계적 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

철 결핍은 전 세계적으로 가장 흔한 영양 결핍으로 경제적 여건에 따라 차이가 있지만 소아의 9-40%에서 발생하며 6-24개월에 호발 한다. 철은 인체 내 적혈구, 근육, 효소 형성에 필수적

인 영양소로 신경학적 기능에도 중요한 역할을 한다⁹⁻¹⁴. 철은 신경전달물질 대사에 중요하게 관여하는데^{21, 22} 철 의존성 효소인 tryptophan hydroxylase와 tyrosine hydroxylase를 통해 monoamine대사를 조절할 뿐 아니라²³, 철 결핍은 세포의 dopamine, norepinephrine을 증가 시키고 D1, D2수용체와 모든 monoamine 전달체(transporter)를 감소시킨다^{21, 22, 24}. 철 결핍은 신경계 대사 활성의 핵심인 cytochrome c oxidase를 감소 시키고 해마(hippocampus) 세포 내 glutamate, phosphocreatine, phosphoryl-ethanolamine농도를 증가시켜 뇌 에너지 대사에도 관여 한다^{25, 26}. 또한 초기 전 희소돌기아교세포(preoligodendrocyte)와 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 형태의 근원적인 변화를 유도 하거나 transferrin과 그 수용체에 의한 희소돌기아교세포의 철분 흡수를 조절하여 뇌의 수초형성에도 관여 한다²⁷.

인간에서 철 결핍이 발달이나 행동에 미치는 영향은 철 결핍이 호발 하는 6-24개월에 주로 연구되어졌다. 철 결핍은 활성수면(active sleep)시 빠른 눈 운동(rapid eye movement)을 변화 시키고, 인지 기억 감소(poorer recognition memory), 뇌파검사상에서 전두부 비대칭(electroencephalographic frontal asymmetry)을 초래하며, 영아의 정동 장애(affective)로 신중함, 사회적 상호작용, 긍정적 사고의 장애를 초래 한다²⁸⁻³⁰. 철이 부족한 영아의 청각유발전위(auditory evoked potential) 최근 연구에서 이런 장애들이 불가역적일 수 있음이 규명되었고, 태아와

신생아기에는 철이 뇌 기능에 최우선적으로 사용되어지는데 철 공급이 감소하면 빈혈이 없다하더라도 뇌가 손상을 받을 수 있게 된다³¹⁾.

열성경련은 소아의 2-5%에서 발생하며 18개월 주위에 호발하는 가장 흔한 경련의 원인이다. 열성경련은 간질과의 연관성 때문에 열성경련의 위험인자와 그 재발의 위험인자에 대해 연구되어 왔다. 열성경련의 고위험인자로 체온, 가족력, 열 발생 빈도, 임신 중 흡연이나 음주와의 관련성이 보고되었으며 재발은 25-35%로 최초 경련 시점이 어린 나이에 발병하였거나, 열성경련의 가족력, 복합 열성경련, 체온정도, 둔위분만, 산모의 흡연, 임신 중 산모의 호흡기계 감염 등이 관련 된다¹⁻⁸⁾.

철 결핍과 열성경련의 호발시기가 유사하고 철 결핍은 불가역적인 뇌장애를 초래할 수 있다. 열성 경련은 후에 간질과의 연관성 때문에 이들의 상호 관계를 규명하여 적절히 대처하는 것이 필수적이다. 그러나 철 결핍과 열성경련과의 연관성에 대해서는 상반된 보고가 있다. Pisacane 등¹⁵⁾은 6-24개월의 영아를 대상으로 열성경련 환자에서 철 결핍 빈도가 의미 있게 높았다고 보고하였다. 또한 Daoud 등¹⁶⁾은 성과 연령을 일치시킨 연구에서 혈색소, 적혈구 용적, 평균 적혈구 혈색소는 차이가 없었지만 혈청 ferritin이 열성경련 군에 의미 있게 낮음을 보고하였다. 그러나 Kobrinsky 등¹⁷⁾은 비록 적은 수를 대상으로 하였지만 철 결핍이 오히려 열성경련의 발생을 억제 해주며 Bidabadi 등¹⁸⁾은 열성경련 환자에서 오히려 철 결핍 빈혈 빈도가 낮다고 보고하였다. 본 연구에서는 단변량 통계검사에서 혈색소 10.5 gm/dL 이하인 빈혈 환자 빈도는 열성경련 군에서 39%로 대조군의 28%에 비해 많았으나 통계적 차이는 없었고 열성경련 그룹에서 평균 적혈구 혈색소 농도는 의미 있게 높고 적혈구 분포 폭은 낮았다. 이들의 연관성을 좀 더 알아보기 위해 단변량 검사에서 P 값이 0.100 이하인 인자들을 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 특히 연령과 성별을 보정한 후에도 빈혈이 odd ratio 3.957로 열성경련 군에서 높아 열성경련 환자에서 대조군에 비해 철 결핍 빈혈이 동반될 가능성이 높음을 알 수 있었다. 예상과 달리 열성경련 군보다 대조군에서 평균 적혈구 혈색소 농도가 낮게 나오고 적혈구 분포 폭은 높은 결과를 보여 주었는데 이는 열성경련 군은 경련을 주소로 병원에 왔고 일부 대조군에서는 열과 동반된 빈혈로 내원하여 심한 빈혈을 보이는 경우가 많아 이런 결과를 보일 수 있을 것으로 판단하였으나, 좀 더 많은 대상을 통한 이에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

복합 열성경련 군에서 단순 열성경련 군에 비해 총 경련 횟수, 내원 시 경련 시간과 빈도가 의의 있게 높았으며, 경련 시 최고 체온과 전체 열 발생 기간은 높았으나 통계적 차이는 없었다. Berg 등³²⁾은 체온이 상승할수록 열성경련 발생률이 증가한다고 보고 하였으나 본 연구에서는 차이가 없었다. 빈혈은 복합 열성경련 군에서 43.9%로 단순 열성경련 그룹의 35.6%에 비해 높았으나 통계적 차이는 없었다. 또한 적혈구 용적, 평균 적혈구 혈색소, 평균 적혈구 혈색소 농도도 복합 열성경련 그룹 군에서 단순

열성경련 그룹에 비해 높았고 적혈구 분포 폭은 낮았으나 통계적 차이는 없었다.

본 연구의 제한점을 극복하기 위해 대상 선정에 있어 두 군 간에 원인질환, 연령, 성별을 유사하게 교정하였다. 그러나 철 결핍 빈혈의 진단에 있어 혈색소 농도(Hb<10.5 gm/dL), 적혈구 용적(MCV<70 fL)에 의존하여 경미하다고 판단된 많은 레에서 혈청 철, 총 철 결합능, 혈청 ferritin 등의 진단적 검사를 하지 않고 경험적인 철분 투여 및 철분 식이요법을 한 경우로 하여 단점이 있다. 또한 단순 열성경련 군과 복합 열성경련 군 간의 비교 연구에서는 증례 수가 많지 않아 결론을 내리기에는 부족한 점이 많다. 그러나 본 연구에서 열성 경련환자에서 대조군에 비해 빈혈의 빈도가 높아 상호 연관성이 있음을 암시하였고 단순, 복합 열성경련 군 사이에는 차이가 없음을 보여주었다. 추후 보다 많은 연구를 통해 열성 경련의 위험인자로 철 결핍 빈혈의 관련성과 열성경련의 재발이나 악화를 막기 위해 빈혈에 대한 적극적인 검사나 처치의 필요성에 대해 규명 되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 철 결핍 빈혈과 열성경련은 6개월-2세 사이에 호발하며 철 결핍 빈혈은 영아에서 다양한 신경학적 장애를 일으키고 열성경련은 간질과 관련이 될 수 있다. 그러나 이들의 연관관계에 대해서는 상반된 보고가 있어 그 관련성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 2007년 1월 1일부터 2009년 7월 31까지 원광대학교 병원 소아청소년과에 입원치료 받은 9개월에서 2세사이의 발달 지연이나 신경학적 결함 및 중추신경계 감염이 없는 열성 경련 환자 100명과 열성 경련이나 이전의 경련 병력이 없이 발열 증세를 보인 100명을 대조군으로 선정하여 의무 기록지를 이용하여 후향적으로 조사하였다.

결과: 열성경련 군과 대조군, 단순 열성경련 군과 복합 열성경련 군 사이의 평균 연령, 성별, 원인질환별 차이는 없었다. 복합 열성경련 군에서 단순 열성경련 군에 비해 총 경련 횟수, 내원 시 경련 시간과 횟수가 의의 있게 높았으며, 경련 시 최고 체온과 전체 열 발생 기간은 높았으나 통계적 차이는 없었다. 철 결핍 빈혈은 열성경련 군에서 39%로 대조군의 28%에 비해 많았으나 의미 있는 차이는 없었다. 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 혈색소는 열성경련 군에서 높았으나 차이는 없었고, 열성경련 군에서 평균 적혈구 혈색소 농도는 의미 있게 높고 적혈구 분포 폭은 낮았다. 단순 열성경련 군과 복합 열성경련 군 사이에는 혈액학적 소견의 차이는 없었다. 단변량 분석에서 P 값 0.010 미만인 몇 가지 인자들의 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 열성경련 군에서 빈혈의 빈도가 의미 있게 높았다.

결론: 열성경련과 철 결핍 빈혈이 상호 관련성이 비록 단변량 분석 시에는 의미가 없었으나 다변량 분석에서 밀접한 관련성을 보여 주어 열성경련의 재발이나 악화를 막기 위해 적극적인 빈혈

에 대한 평가와 치료가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national-cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first 5 years of life. *BMJ* 1985;290:1307-10.
- 2) Annegers JF, Blakely SA, Huaser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;5:209-16.
- 3) Huang CC, Wang ST, Chang YC, Huang MC, Chi YC, Tsai JJ. Risk factors for a first febrile convulsion in children: A population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999;40:719-25.
- 4) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-7.
- 5) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-8.
- 6) Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: A multivariate approach. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:15-24.
- 7) Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Paediatr* 1994;124:574-84.
- 8) Zhao F, Emoto SE, Lavine L, Nelson KB, Wang CC, Li SC, et al. Risk factors for febrile seizures in the People's Republic of China: A case control study. *Epilepsia* 1991;32:510-4.
- 9) Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1412-21.
- 10) Faldella G, Corvaglia L, Lanari M, Salvioli GP. Iron balance and iron nutrition in infancy. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91:82-5.
- 11) Beard JL, Erikson KM, Jones BC. Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats. *Behav Brain Res* 2002;134:517-24.
- 12) Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E, Algarin C, Garrido M, Lozoff B. Twenty four-hour motor activity in human infants with and without iron deficiency anemia. *Early Hum Dev* 2002;70:85-101.
- 13) Rouault TA, Cooperman S. Brain iron metabolism. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:142-8.
- 14) Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993;341:1-4.
- 15) Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ* 1996;313:343.
- 16) Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002;43:740-3.
- 17) Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, Yatscoff RW, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol* 1995;10:105-9.
- 18) Bidabadi E, Mashouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study. *Seizure* 2009;18:347-51.
- 19) Willace GJ. The child with febrile seizure. London: John Wright, 1988:19-822.
- 20) Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In : Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia :WB Saunders Co, 1998:375-84.
- 21) Beard JL, Chen Q, Connor J, Jones BC. Altered monamine metabolism in caudate-putamen of iron-deficient rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48:621-4.
- 22) Chen Q, Connor JR, Beard JL. Brain iron, transferrin and ferritin concentrations are altered in developing iron-deficient rats. *J Nutr* 1995;125:1529-35.
- 23) Wigglesworth JM, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain. In: Youdim MBH, editor. Brain iron: neurochemical and behavioural aspects. New York: Taylor and Francis, 1988:25-66.
- 24) Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behav Brain Res* 2006;171:261-70.
- 25) de Deungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res* 2000;48:169-76.
- 26) Rao R, de Ungria M, Sullivan D, Wu P, Wobken JD, Nelson CA, et al. Perinatal brain iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxic ischemic insult. *J Nutr* 1999;129:199-206.
- 27) Morath DJ, Mayer-Pröschel M. Iron deficiency during embryogenesis and consequences for oligodendrocyte generation in vivo. *Dev Neurosci* 2002;24:197-207.
- 28) Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53:217-23.
- 29) Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64:S34-91.
- 30) Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B, et al. An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics* 2007;120:336-45.
- 31) Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998;68:683-90.
- 32) Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-1.