

# Katılma Nöbetli Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

## Clinical and Laboratory Findings of Patients with Breath Holding Spells

Özlem Özdemir,  
Serpil Çalışkan Can\*,  
Evren Semizel\*\*, Mehmet S. Okan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Bursa

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Özlem Özdemir  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı  
16059 Görükle, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 224 295 04 31  
Faks: +90 224 442 81 43  
E-posta: oozdemir2003@yahoo.com

Not: Bu çalışma 15-18 Şubat 2009 tarihinde  
Bursa'da gerçekleştirilen 5. Uludağ Pediatri  
Kış Kongresi'nde poster bildirisi olarak  
sunulmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 25.05.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık  
tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published  
by Galenos Publishing. All rights reserved.

### ÖZET

**Amaç:** Bu prospektif çalışmanın amacı katılma nöbeti olan çocukların klinik özelliklerinin, fizik muayene bulgularının, eşlik eden hematolojik, kardiyak ve nörolojik sorunların tedavi yaklaşımlarının ve prognozun değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Katılma nöbeti ile başvuran 70 hasta incelendi. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirme yapıldı. Başvuru sırasında tam kan sayımı, serum demir ve demir bağlama kapasitesi çalışıldı, kardiyak (telekardiyografi, elektrokardiyografi, gerekirse ekokardiyografi ve event recorder kaydı) ve nörolojik (EEG) incelemeler yapıldı. Tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği saptananlara demir tedavisi verildi. Anemi saptanmayanlara ilaç tedavisi uygulanmadı. Başvuruda demir tedavisi verilen hastaların iki aylık aralarla hematolojik değerlendirmeleri tekrarlandı. Grupların kontrollerdeki nöbet sıklıkları, nöbet sonlanma yaşları ve sonlanma oranları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 70 hastanın %67,1'inde siyanotik, %14,3'ünde soluk ve %18,6'sında mikst tipte katılma nöbeti görüldü. Hastaların %77,1'inde psikojenik faktörlerin rol oynadığı saptandı. 39 hastada (%55,7) demir eksikliği anemisi, 12 hastada (%17,2) demir eksikliği ve 19 hastada (%27,1) normal hematolojik parametreler saptandı. Tüm hastalarda QTc normaldi. EEG, 56 hastada (%80) normal, 11 hastada (%15,7) disritmik, 3 hastada (%4,3) ise patolojik saptandı. Katılma nöbetli hastaların %44,3'ünde ailede de katılma öyküsü mevcuttu.

**Sonuç:** Çalışmamızda anemi derinleştikçe tablonun ağırlaştığı ve verilen tedaviye o oranda hızlı yanıt alınarak nöbet sayısının azaldığı görülmüştür. Erken dönemde daha düşük dozlarda demir desteği ile hastaların yaklaşık %92'sine yakın bir oranında nöbetlerin sonlandığı gözlenmiştir. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 68-75*)

**Anahtar kelimeler:** Katılma nöbeti, demir eksikliği anemisi, epilepsi

### SUMMARY

**Aim:** The aim of this prospective study was to evaluate the clinical characteristics; physical findings, cardiological, hematological and neurological problems; treatment approaches; and the prognosis of children with breath holding spells.

**Materials and Method:** Seventy patients were included in this study. All patients were evaluated with detailed history and physical examination. Complete blood count, serum iron and iron binding capacity were studied; cardiological (telecardiography, electrocardiography, if necessary echocardiography and event recorder) and neurological investigations (electroencephalography) were done during the admission. Patients with iron deficiency anemia and iron deficiency were treated with ferrous sulphate orally. In patients with normal hematological values, no medication was used. After a two-month treatment period patients underwent control hematological evaluation. Frequency of the spells, age of disappearance of spells (defined as 6 months without spells), disappearance ratios between the three groups were compared.

**Results:** The percentage of cyanotic, palloric and mixt type of breath holding spells of 70 patients included in the study were 67.1, 14.3 and 18.6, respectively. It was determined that psychogenic factors played a role in 77.1% of our patients. There were iron deficiency anemia in 39 (55.7%), iron deficiency in 12 (17.2%) and normal hematological parameters in 19 (27.1%) of 70 patients. The QTc values were normal in all of them. EEG's were normal in 56 (80%), dysrhythmic in 11 (15.7%) and pathologic in (4.3%). There was a positive family history of breath holding spells in 44.3% of those with breath holding spells.

**Conclusion:** We determined that there was a correlation between the iron levels and the frequency of spells. The lower the iron levels the higher the frequency of spells. There was a dramatic decrease of 92% in spells with low doses of iron supplementation especially in the anemic group. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 68-75*)

**Key words:** Breath holding spells, iron deficiency anemia, epilepsiy

## Giriş

Katılma nöbetleri çocukluk çağında sık karşılaşılan, olumsuz uyarılarla tetiklenen apne, bilinç kaybı ile cilt rengi ve postural tonusta değişikliklerle karakterize nonepileptik paroksizmal bir olaydır (1). Nöbetler atak anında oluşan renk değişikliğine göre siyanotik, soluk ve mikst (karma) tip nöbet olarak sınıflandırılmaktadır (1-3).

Tipik başlangıç yaşı 6-18 ay olarak bildirilen bu durum nadiren de olsa yaşamın ilk birkaç haftası içinde olabileceği bildirilmiştir (4). Katılma nöbetleri ortalama %4,6-%4,7 gibi bir oranda görülmektedir (1,4). Kız, erkek insidansı hemen hemen benzer olmakla beraber erkeklerde hafifçe belirgin olduğunu öne süren yayınlar vardır (5,6). Hastaların yaklaşık %25-30'unda pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (4).

Katılma nöbeti olan çocuklarda altta yatan patofizyolojik mekanizmalara yönelik yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Esas sorunun her iki nöbet tipinde de otonom sinir sisteminin düzensizliğinden kaynaklandığı ve gelişen bilinç kaybının serebral anoksiye sekonder olduğu düşünülmektedir (4). Katılma nöbetleri ayrıca demir eksikliği anemisi ile de ilişkili bulunmuştur, demirin merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter sentezinde ve enzim fonksiyonlarında kofaktör olarak rolü olduğu bilinmektedir (7).

Katılma nöbetli olguya yaklaşımda en önemli nokta ailenin bu nöbetlerin seyri, uzun dönem prognozu hakkında bilgilendirilmesine dayanır (1,4,8). Demir eksikliği anemisinin saptanması halinde demir tedavisinin 4-6 mg/kg/gün dozunda başlanması uygundur (4,5,9). Dirençli hastalarda atropin, bir gama amino bütirik asid türevi olan pirasetam ve endikasyon durumunda pacemaker uygulaması diğer seçenekler arasındadır (1,4,6,10).

Bu prospektif çalışmada fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve katılma nöbeti saptanan hastaların demografik verilerinin incelenmesi, demir eksikliği, kardiyak patoloji ya da nörolojik sorunların irdelenmesi, tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi, ailelerin etkin bilgilendirilmesini sağlayarak ataklar esnasında yanlış yaklaşımlarda bulunulmasının önlenmesi ve uzun dönem prognoz değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne Temmuz 2004 ile Şubat 2006 tarihleri arasında ağırlıklı morarma şikayeti ile başvuran ve katılma nöbeti tanısı alan 70 hasta alındı. Çalışma öncesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi onayı alındı.

Katılma nöbeti tanısı en az 3 defa; provokasyonu takip eden ağlama dönemi, ardından kısa bir süre ağız açık nefessiz kalma ile beraber yüz ve/veya gövdede renk değişikliği (siyanoz/solukluk), bilinç kaybı ve tonus değişikliği şeklinde bir klinik akışı takip eden atak öyküsüne dayanarak ya da bazı hastalarda nöbetin gözlemlenmesi ile konuldu. Nöbet tipleri siyanotik, soluk, mikst tip şeklinde sınıflandırıldı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Nöbet tipleri, nöbet sıklıkları, nöbeti tetikleyen faktörler, özgeçmişleri, nöromotor gelişim basamakları, daha önce uygulanan ve halen kullanmakta olduğu tedaviler, aile öyküsü sorgulandı. Annelerin eğitim düzeyleri, anne ve babaların nöbet anındaki tutumları not alındı. Anne ve babalara katılma nöbeti, etyolojisi ve prognozu, nöbet anında yapılması gerekenler ve sergilenecek tutum hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Tüm hastalardan ilk başvuruda tam kan sayımı, serum demiri ve demir bağlama kapasiteleri çalışıldı, transferin saturasyonu hesaplandı (11). Çalışma grubumuzu oluşturan 70 hastanın hematolojik parametreleri yaşa göre değişiklik gösterdiği için 1 yaş altı, 1 yaş-1,9 yaş, 2 yaş-5,9 yaş olmak üzere yaş gruplarına ayrılarak incelendi. Tablo 1’de belirtilen eşik değerler doğrultusunda hastalarda demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin varlığı değerlendirildi. Demir eksikliği anemisi tanısı yaşa göre Hb, MCV, transferrin saturasyon oranlarının NHANES 3 kriterlerinde belirtilen eşik değerlerin altında oluşuna göre konuldu (12). Demir eksikliğinde tanıda yaş gruplarına göre transferrin saturasyonu düşüklüğü göz önünde bulunduruldu. Eşlik eden elektrolit patolojileri, karaciğer ve renal fonksiyon bozukluklarının incelenmesi açısından olguların serum sodyum, potasyum, kalsiyum, üre, kreatinin, ALT (alkalen amino transferaz), AST (asid amino transferaz) düzeyleri çalışıldı.

Tüm hastalara telekardiyogram çekilerek kalp yapıları ve akciğer alanları incelendi. Elektrokardiyografik değerlendirme ile hastaların kalp atım hızı, kardiyak ritimleri, düzeltilmiş QT süreleri saptandı. Fizik muayenelerinde kardiyak patoloji düşünülen hastalara iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapıldı. Hemen her gün katılma nöbeti olan hastalardan event recorder cihazı ile atak anında kalp atım hızı ve ritmi açısından kayıt alındı.

Hastalarımızın tümünden epileptik aktivitenin değerlendirilmesi açısından EEG kaydı alındı. Saptanabilen aile içi iletişim kusurları ya da ebeveyn çocuk arası iletişim hataları kaydedildi.

Yapılan tetkikler sonucunda;

- demir eksikliği anemisi (DEA) olan grup (Grup 1)
- demir eksikliği (DE) olan grup (Grup 2)
- demir desteği gerektirmeyen grup (Grup 3)

şeklinde üç ayrı grup oluşturuldu. Grup 1’deki hastalara 4 mg/kg/gün, Grup 2’deki hastalara ise 2 mg/kg/gün dozunda demir tedavisi başlandı, tüm gruplara bir diyet listesi verildi.

Başvuruda demir tedavisi verilen hastalarda, iki aylık tedavi sürecini takiben tam kan sayımı, serum demiri ve demir bağlama kapasiteleri ölçülerek tedavi yanıtları değerlendirildi.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre hematolojik parametrelerin eşik değerleri (NHANES 3, 1988-1994) (12)			
Yaş grubu	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Transferrin saturasyonu (%)
<12 ay	<11	<75	<16
1-1,9 yaş	<11	<70	<10
2-5,9 yaş	<11,2	<75	<12

Tüm hastalar en az 3 kez ikişer ay arayla kontrol edilmek suretiyle 6 ay takip edildi. Hastaların kontrollerdeki nöbet sıklık ve şiddetleri kaydedildi. Anne ve babaların atak anında çocuğa karşı olan tutumlarında, ilk bilgilendirme sonrasındaki değişiklikler not edildi.

İstatiksel analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows ver. 13.0 paket programı kullanılarak elde edildi. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher’in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlendi.

## Sonuçlar

Çalışmaya alınan 70 hastanın 32’si kız (%46), 38’i erkek (%54) idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların nöbet başlangıç yaşlarının ortalaması 10,45 ay $\pm$ 9 ay olarak bulundu. Çalışmamızda en erken katılma nöbetinin görüldüğü dönem yaşamın 15. gününü iken, en geç başlangıç yaşı 43 ay olarak saptandı.

Nöbet sıklığı açısından irdelendiğinde ortalama nöbet sıklığı ayda 8 atak idi. Hastaların nöbet tiplerine göre dağılımı incelendiğinde 47 hastanın siyanotik (%67,1), 10 hastanın soluk (%14,3), 13 hastanın ise mikst tipte atak geçirdiği (%18,6) öğrenildi. Siyanotik ve mikst tip nöbetler erkeklerde, soluk tip nöbetler ise kızlarda daha sık saptandı. Cinsiyet ve nöbet tipleri arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Nöbeti tetikleyen faktörler psikojenik faktörler (istediğini elde edememe, korku, engellenme gibi) ve travma olmak üzere iki gruba ayrıldı. Katılma nöbetli hastaların 16’sında (%22,9) travmanın nöbet öncesi tetiği çeken faktör olduğu, 54’ünde (%77,1) ise psikojenik olayların rol aldığı saptandı. Siyanotik nöbetli hastalarda soluk ve mikst nöbet grubuna oranla daha çok psikojenik faktörlerin rol aldığı tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Özgeçmişlerinde antikonvülzan ajan kullanım öyküsü yer alan 9 hasta mevcuttu, tedavileri dış merkezde başlanan hastaların 3’ünde tedavi fakültemize başvuru öncesinde aileler tarafından kesilmişti. Diğer 6 hasta ise başvuru anında halen antikonvülzan kullanılmaktaydı. Bu hastalar-

dan yalnızca birinde EEG'de epileptik odak saptandığı için almakta olduğu ilaca devam edildi. Diğer beş hastada ise epileptik nöbet öyküsü saptanmaması, fizik muayene ve klinik bulguların epileptik nöbeti desteklememesi nedeniyle almakta oldukları tedavi azaltılarak kesildi.

Hastaların soygeçmişleri irdelendiğinde mikst nöbet nedeniyle izlenen bir hastamızda anne-baba arasında ikinci derece akrabalık olduğu saptandı. Çalışmadaki hastaların 31'inin (%44,3) ailesinde bir veya ikinci derece yakınlarında katılma nöbeti öyküsü mevcuttu. Siyanotik nöbetli 21 hastada, soluk nöbetli 2 hastada ve mikst nöbetli 8 hastada ailede katılma nöbeti öyküsü vardı. Nöbet tipleri ve ailede katılma nöbeti öyküsünün varlığı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Olgularımızın boy ve ağırlıkları normal persentil değerleri arasında saptandı. Doğumda hipoksi öyküsü olan bir hastanın baş çevresi 5. persentil değerinin altında bulundu. Bu hastanın nöromotor gelişim geriliği ve epileptik nöbet öyküsü de katılma nöbeti şikayetine eşlik etmekteydi. Diğer hastaların nörolojik sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Kardiyovasküler sistem değerlendirilmesinde yalnızca 3 hastada dinlemekle pulmoner odakta 2/6 şiddetinde kısa sistolik üfürümü mevcuttu.

Hastaların EKG değerlendirmelerinde; ortalama kalp atım hızları  $130\pm 18,3$ /dk, ortanca değer  $127$ /dk, (min  $97$ /dk-maks  $178$ /dk) olarak bulundu. Uzun QT sendromu açısından hesaplanan QTc değerleri hastaların tümünde normal sınırlar içerisinde bulundu. Ortalama QTc  $0,35\pm 0,032$ , ortanca  $0,36$  (min.  $0,28$ -maks.  $0,41$ ) olarak tespit edildi.

Toplam 8 hasta event recorder ile değerlendirildi. Ancak sadece 3 siyanotik nöbeti olan hastada atak anında kayıt alınabildi ve 3'ünde de katılma nöbeti esnasında sinüzal bradikardi geliştiği saptandı.

EKO yapılabilen 23 hastada PFO (patent foramen ovale), hafif pulmoner stenoz, hafif aort stenozu, mitral kapak prolapsusu saptandı. PFO saptanan 3 hastanın izlemde kontrol EKO'ları normal bulundu.

Hastaların serum elektrolit düzeyleri (Ca, P, Na, K) normal olarak saptandı. Aynı zamanda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (üre, kreatinin, AST, ALT, albumin) de tüm hastalarda normal sınırlar içerisindeydi.

Demir eksikliği anemisi bulunan Grup 1'de 39 hasta, demir eksikliği bulunan Grup 2'de 12 hasta, normal hematolojik parametrelerin bulunduğu Grup 3'te ise 19 hasta mevcuttu. Tablo 2'de hastaların hematolojik parametre ortalamaları tedavi gruplarına göre gösterilmektedir.

Siyanotik nöbetli 47 hastanın 28'inde (%59,5) demir eksikliği anemisi, 8'inde (%17) demir eksikliği saptandı. Soluk nöbetli 10 hastanın 4'ünde (%40) demir eksikliği anemisi, 2'sinde (%20) demir eksikliği saptandı. Mikst nöbetli 13 hastanın ise 7'sinde (%54) demir eksikliği anemisi, 2'sinde (%15,3) demir eksikliği saptandı.

Grup 1 ve 2'ye uygulanan demir tedavisi ve diyet sonrası 6 ay boyunca 2 aylık aralarla yapılan kontroller sırasında elde edilen hematolojik veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

### Tedavi Gruplarına Göre Kontrollerdeki Nöbet Sıklıkları

İlk başvurudaki nöbet sıklığı ile 6 ay boyunca 2 aylık aralarla yapılan kontrollerdeki nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında, tüm gruplarda da zaman içinde nöbet sıklığı ve şiddetindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Şekil 1'de tedavi gruplarına göre zaman içerisindeki nöbet sayılarının seyri gösterilmektedir.

**Tablo 2. Hematolojik verilerin tedavi gruplarına göre ortalamaları**

	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=12)	Grup 3 (n=19)
<b>Parametreler</b>	<b>Oral demir tedavisi 4 mg/kg/g</b>	<b>Oral demir tedavisi 2 mg/kg/g</b>	<b>Oral demir tedavisi verilmeyenler</b>
Hb (g/dl)*	10,3±0,93	11,9±0,7	12,1±0,74
Htc (%)*	31±2,9	35,4±2,5	35,2±2,2
MCV (fl)*	68,9±5,1	74,7±5,5	76,9±6,4
RDW(%)*	16,4±1,7	15,9±1,5	13,9±1,2
Fe (µg/dl)*	28±11	39±16,1	69±23
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)*	433,5±50,2	416,6±68,6	382,6±63,5
Transferrin saturasyonu (%)*	6,4± 2,7	10,7± 8,3	17,7± 4,3

\*Ortalama±Standart Deviasyon

**Tablo 3. Demir desteği sonrası tedavi gruplarına göre hematolojik verilerimizin ortalamaları**

	Grup 1, (n=39)	Grup 2, (n=12)
Verilen demir tedavisi	4 mg/kg/g	2 mg/kg/g
Hb (g/dl) *	11,9±0,44	12,7±0,67
Htc (%)*	35,8±1,4	38±1,97
MCV (fl)*	78,8±4,8	78±3,3
RDW (%)*	13,6±0,7	13,4±0,8
Fe (µg/dl) *	63,4±12,1	63,3±9,6
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)*	368,2±46,3	383 ±54,8
Transferrin saturasyonu (%)*	17,3±3,7	16,5±2,1

\*Ortalama±Standart Deviasyon

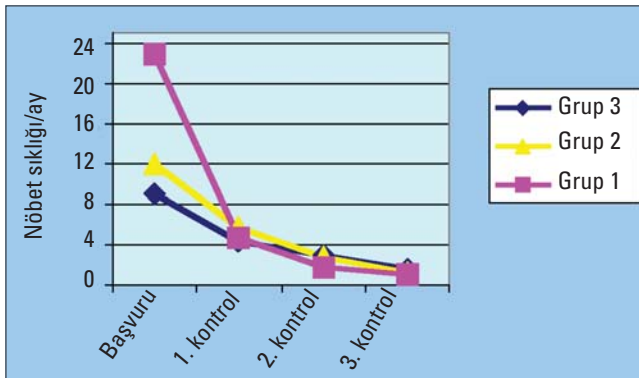


Gruplar arası değerlendirmede; birinci kontrolde kaydedilen nöbet sıklığındaki azalma oranı açısından en belirgin değişim Grup 1'de (demir 4 mg/kg/gün şeklinde tedavi verilen grup) saptanmakla beraber, gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı. İki ve üçüncü kontrolde ise Grup 3 (tedavisiz grup) ile Grup 1 (4 mg/kg/gün demir tedavisi uygulanan grup) arasında nöbet sıklığındaki azalma oranının belirgin fark gösterdiği bulundu (ikinci kontrol  $p < 0,05$ , üçüncü kontrol  $p \leq 0,001$ ). Grup 2'de (2 mg/kg/gün demir tedavisi verilen grup) ise tedavisiz gruba oranla azalmanın özellikle üçüncü kontrolde farklı olduğu bulundu (2. kontrol  $p > 0,05$ , 3. kontrol  $p < 0,05$ ). Grup 1 ve Grup 2 arasındaki ikili karşılaştırma sonucunda ise fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışma başlangıcından sonuna kadar olan süreç içerisinde, en az 6 ay nöbeti olmayan hastaların yaşları sonlanma yaşı olarak kaydedildi. Toplam 45 hastanın en az 6 aydır nöbetinin olmadığı bulundu. 4 mg/kg/gün demir tedavisi grubunda 24/39 hasta (%61,5), 2 mg/kg/gün demir tedavisi grubunda 11/12 hasta (%91,6), tedavisiz grupta ise 10/19 hastada (%53) 6 aydır nöbet olmadığı görüldü. İkili karşılaştırmada tedavisiz grup ile 2 mg/kg/gün demir tedavisi grubu arasında farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ).

Çalışma grubumuzu oluşturan annelerin eğitim düzeyleri irdelendiğinde 19 annenin üniversite, 26 annenin lise, 25 annenin ise ortaöğrenim mezunu olduğu görüldü. Annelerin öğrenim düzeylerine göre ilk başvurudaki nöbet sıklıkları ile kontrollerdeki nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Hastaların tümüne ilk başvuruda EEG çekildi. 56 hastada patolojik bulgu saptanmazken, 11 hastada disritmik EEG, 2 hastada epileptik odak, 1 hastada organizasyon bozukluğu saptandı. Epileptik odak saptanan iki hastaya antikonvülzan tedavi verildi. Bu hastaların birinde doğumda hipoksi öyküsü ve fizik muayenede nöromotor



Şekil 1. Tedavi grupları-nöbet sıklığı ilişkisi (Grup 1: demir eksikliği anemisi, Grup 2: demir eksikliği, Grup 3: normal hematolojik parametrelere sahip olan hastalar)

gelişim geriliği mevcuttu, aynı hastanın kraniyal MR görüntülemesinde ise sol frontoparietal bölgede volüm kaybı olduğu saptanmıştı. Disritmik EEG olarak değerlendirilen 11 hastanın kontrol EEG'leri 6 ay içinde tekrarlandı. Bu hastaların sadece 2'sinde bulgular sebat ettiği için ve katılma nöbetine ek olarak epileptik nöbete yönelik anamnez de verdikleri için antikonvülzan tedavi izlemde başlandı. Organizasyon bozukluğu saptanan 10 aylık bir hastada ise epileptik nöbeti destekler nitelikte bir anamnezin ve takip süresince gözlenmiş bir epileptik nöbetin olmaması nedeniyle hastanın izlemine ve 6 ay sonra EEG'nin tekrarına karar verildi.

## Tartışma

Katılma nöbetleri pediatri polikliniklerinde sıkça karşılaşılan, aslında iyi gidişli olmakla beraber olaya tanık olan kişilerde endişeye yol açan tablolardır. Bu konu tıp tarihi boyunca, yaklaşık 1600'lü yıllardan bu yana irdelenen bir konu olmasına rağmen halen tartışılan bazı noktalara sahiptir. Bu çalışma ile katılma nöbetli olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Nöbet başlangıç yaşı açısından bakıldığında, literatürde hastaların büyük çoğunluğunda nöbet başlangıç yaşının 6-18 ay arası olduğu, nadiren iki yaştan sonraki döneme sarktığı, en erken başlangıç yaşının ise yaşamın ilk haftaları olduğu ifade edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşı da benzer şekilde  $10,45 \pm 9$  ay olarak bulunmuş, en erken 15 günlük iken, en geç ise 43 aylıkken ortaya çıktığı saptanmıştır.

Ataklar gün içerisinde birden fazla olabildiği gibi ayda bir veya nadir de olsa yılda bir gibi bir sıklıkta da görülebilmektedir (6). Başlangıçtan sonra aylar içerisinde nöbet sıklığının arttığı ve nöbetlerin en sık görüldüğü dönemin yaşamın ikinci yılı olduğu bildirilmektedir. Çalışmadaki hastaların nöbet sıklıkları değerlendirildiğinde en az yılda bir, en fazla ise günde 4 atak olmak üzere katılma nöbeti geçirdikleri saptanmıştır. Ortalama nöbet sıklığı ayda 8 atak olarak bulunmuştur. Ailelerin büyük çoğunluğunun nöbetlerin en çok sıklaştığı dönemde fakültemize başvurdukları göz önünde bulundurulduğunda literatüre uygun olarak nöbetlerin en sık görüldüğü dönemin yaşamın ikinci yılı olduğu görülmüştür.

Lombroso ve Lerman (13) tarafından hastaların %62'sinin siyanotik, %19'unu soluk, %19'unun ise mikst tip nöbet geçirdikleri saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak %67,1'inin siyanotik atak geçir-

diği, %14,3'ünün soluk atak geçirdiği, %18,6'sının ise mikst atak geçirdiği saptanmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlılık teşkil edecek şekilde siyanotik ve mikst tip nöbetlerin erkeklerde, soluk tip nöbetlerin ise kızlarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde Kolkıran (14) tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada da soluk nöbetlerin kızlarda nispeten daha fazla görüldüğü saptanmış, ancak bu çalışmada gruplar arası istatistiksel fark saptanamamıştır.

Katılma nöbetleri bir provokasyon dönemi ile başlayıp ağlama ile devam eder. Provokasyon dönemindeki etmenler nöbet tiplerine göre değişiklik gösterir, siyanotik tipte nöbeti başlatan uyaran daha çok duygusal bir gerilim iken soluk tip özellikle fiziksel travmalarla tetiklenir (4,5). Çalışmamızda da benzer şekilde siyanotik nöbetli hastaların %91,4'ünde psikojenik faktörler saptanırken, %8,6'sında travmanın rolü olduğu, soluk nöbetli hastaların %60'ında travma, %40'ında psikojenik faktörlerin anamnezde yer aldığı saptanmıştır. Mikst nöbetli hastalarda ise %53 oranında psikojenik faktörlerin rol aldığı, %46 ise travmanın rol aldığı saptanmıştır.

Katılma nöbetli hastaların aile ağacı değerlendirmelerine dayanarak düşük geçişli otozomal dominant kalıtımın olduğuna dair veriler elde edilmiştir (15). Çalışmadaki hastaların soygeçmişleri irdelendiğinde mevcut yayınlardan biraz daha yüksek bir oran olan % 44,3'ünün ailesinde bir, iki veya üçüncü derece yakınlarında katılma nöbeti öyküsü olduğu ve sadece mikst nöbetli bir hastada anne-baba arasında ikinci derece akrabalık olduğu öğrenilmiştir. Sadece Daoud ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada %50'ye varan oranda aile öyküsü saptanmıştır, fakat bu çalışmada akraba evliliği oranının yüksek olduğu belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda katılma nöbetlerinin ayırıcı tanısında önemle vurgulanan uzun QT sendromlarının dışlanması açısından yapılan elektrokardiyografik değerlendirmede QTc değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Kardiyak ritmlerine bakıldığında ise sinüzal aritmi görülme oranı siyanotik nöbet grubunda %6,4, soluk nöbet grubunda %30, mikst nöbet grubunda ise %38,5 saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu konuda DiMario ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada da benzer şekilde siyanotik grupta normal kontrollere benzer oranda sinüzal aritmi sıklığı saptanırken soluk grupta istatistiksel olarak anlamlılık taşıyacak sıklıkta sinüs aritmisi saptanmış ve bu durumun artmış vagal tonusun bir göstergesi olduğu vurgulanmıştır.

Katılma nöbetinin patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalar ışığında demir eksikliği anemisinin de rolü olduğu saptanmıştır. Gerek demir eksikliği anemisi, gerekse sadece demir eksikliğinin varlığı durumunda kalıcı nörolojik problemlerin olabileceği belirtilmektedir (18,19,20). DE'nde eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda demirin beyinde gerek gri, gerekse beyaz cevherde bulunduğu ve sıklıkla oligodendrositlerde yerleştiği saptanmıştır. Oligodendrositler beyinde myelin oluşumunda rol alan hücrelerdir. Demir, kolesterol ve lipid biosentezinde görev alan bir kofaktör olduğu için myelin yapımında gerekli bir maddedir. Demir eksikliğinin gecikmiş ya da az myelinizasyon dışında dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerinin sentezi, fonksiyonu ve degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesi üzerine olumsuz etkileri saptanmıştır (18).

Demir eksikliği olan çocukların daha irritable olmaları nedeniyle daha kolay ağlamalarına bağlı olarak katılma nöbeti sıklığının artmasının yanı sıra, düşük hemoglobinin düzeyleri nedeniyle azalmış oksijen taşıma kapasitesinin sonucunda daha hızlı gelişen serebral anoksi de katılma nöbetlerinde demir eksikliği ve anemisinin rolü açısından önem taşımaktadır (18). Normal otonom sinir sistemi fonksiyonlarının devamlılığı açısından yeterli demir depolarının korunması gerektiği bildirilmektedir (9). Otonom disfonksiyon ve katılma nöbetleri arasındaki ilişki bu noktada göz önünde bulundurulmalıdır.

Mocan ve ark.'nın (21) 91 hasta ile yaptıkları çalışmada da katılma nöbeti ve demir eksikliği ilişkisi irdelenmiş, 63 hastada demir eksikliği anemisi saptanarak demir tedavisi verilerek hastalar izleme alınmış, 3 aylık izlem sonucunda ise tedavi verilen grupta remisyonun daha yüksek oranda olduğu belirtilmiştir. Atıl ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada 62 katılma nöbetli hasta randomize olarak 6 mg/kg/gün oral demir tedavisi grubu ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmış ve izlemde yanıtları değerlendirilmiştir. Burada tedavi grubunda anemisi olsun, olmasın tüm hastalara demir desteği uygulanmış ve sonuçta demir tedavisine dramatik yanıt elde edildiği, ayrıca bu yanıtın olguların kan indekslerindeki düzelme ile güçlü bir şekilde bağıntılı olduğu ifade edilmiştir.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunda DEA (39 hasta) ve DE (12 hasta) saptanmıştır. Yine demir eksikliği ve aneminin ağırlığıyla orantılı olarak tedaviye yanıt daha belirgin olmuştur.

Bununla beraber henüz anemi gelişmeksizin, sadece demir eksikliği evresinde müdahale edilen, anemili gruba oranla daha az sıklıkta katılma nöbeti geçiren hastalarda ise düşük doz demir desteği ile yine nöbet sıklığında azalma kaydedilmiştir ve ayrıca izlem süresi sonunda bu gruptaki hastaların %91,6'sında nöbetlerin sonlandığı gözlenmiştir. Sonuç olarak aneminin ağırlığıyla orantılı olarak nöbet sıklığında uygun tedaviyle hızlı bir düşüş kaydedilirken, sonlanma yaşı açısından değerlendirildiğinde demir eksikliği ne kadar erken fark edilir ve müdahale edilirse nöbetlerin o kadar erken sonlandığı öne sürülebilir. Grup 3'te yer alan ve sadece demirden zengin diyet önerileri ve ailenin bilinçlendirilmesi ile izleme alınan hastalarda kaydedilen iyileşme ise bu hastaların bir kısmında bizim anemi açısından değerlendirme yaptığımız dönemde kullanılan parametrelerimize yansıtacak şekilde bir demir eksikliğinin olmaması, belki de tek başına doku demir eksikliği ya da depo demir eksikliği gibi ferritin, serum transferrin reseptör düzeyi kullanılarak saptanabilecek kadar erken evrede olan hastalar olmaları ve uygun beslenme alışkanlıklarının sağlanması ile yanıt alınmasına bağlanabilir. Ayrıca bu gruptaki hastaların yaş ortalamalarının da diğerlerinden yüksek olması ve ilerleyen yaşla beraber remisyonun da sağlanabileceği düşünülebilir. Bunların yanı sıra uygun tedaviye rağmen yanıt alınamayan, hematolojik parametreleri tamamen normale dönmesine rağmen nöbetleri devam eden hastalarda da olduğu gibi, bu hastalarda obstrüktif patolojiler açısından dikkatli olunması ve gerekirse aile içi iletişim kusurları açısından irdelenerek aile terapi programları için psikiyatri konsültasyonu önerilebilir (22,23).

Katılma nöbetlerinde epilepsi ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken konudur. Epileptik nöbet tanısı konulan hastaların %20-30'unda esasen paroksizmal nonepileptik olaylar söz konusudur ve bu olgular yıllarca epilepsi tedavisi almakta ya da üçüncü basamak hastanelere yönlendirilmektedirler. Çalışmamızda ise 70 hastanın 9'unda başvuru öncesinde antikonvülzan kullanım öyküsü saptanmıştır. Buradaki problem gerçekte epileptik nöbetleri olan hastaların %30'unda da eşlik eden nonepileptik olayların olmasından kaynaklanmaktadır (24). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların bir kısmında epileptik nöbet ve nonepileptik paroksizmal bir olay olan katılma nöbetlerinin birlikte olduğu görülmüştür. 70 hastanın 5'inde tekrarlayan EEG'lerde patoloji saptanmasından dolayı antikonvülzan ajan kullanım endikasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak; katılma nöbetlerinde değerlendirmenin başlangıç noktası atakla ilgili dikkatlice alınan ayrıntılı anamneze dayanmalıdır, çünkü katılma nöbetine özgül olan herhangi bir laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi yoktur. Ayırıcı tanıda özellikle uzun QT Sendromu gibi kardiyak patolojiler ve epilepsi gibi nörolojik sebepler ekarte edilmelidir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında bu durumun otonom disfonksiyon, genetik predispozisyon ve DE, DEA ile ilişkili bir durum olduğu öne sürülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da elde edilen EKG bulgularımız, yüksek oranda aile öyküsü pozitifliği ve demir eksikliği ve anemisinin yüksek oranda saptanması, ayrıca tedaviye alınan yanıtlar doğrultusunda diğer çalışmalar ile benzer nitelikte bulgular elde edilmiştir.

Farklı olarak yaptığımız bu çalışmada, erken dönemde daha düşük dozlarda demir desteği ile hastaların yaklaşık %92'sine yakın bir oranında nöbetlerin sonlandığı gözlenmiştir. Demir eksikliği ne kadar erken fark edilir ve müdahale edilirse nöbetlerin o kadar erken son bulduğu ifade edilebilir.

Annelerin hastalık hakkında bilgi düzeylerinin artırılması, beslenme eğitimi, sergilenmesi gereken tutum, davranış ve uzun dönem prognoz gibi konularda bilgilendirilmeleri etkili olabilecek basit yöntemlerdir. Göz ardı edilmemesi gereken bir başka konu da; katılma nöbetli hastalarda antikonvülzan tedavinin endikasyonları ve etkinliğidir. Çünkü katılma nöbetleri pediatrik nöroloji alanında paroksizmal nonepileptik olaylar olarak değerlendirilen ve antikonvülzan tedavi etkinliğinin tartışılır olduğu tablolardır. Fakat paroksizmal nonepileptik olaylarda yaklaşık %30 oranında epilepsi birlikteliği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Roddy MS, Ashwal S, Schneider S. Venipuncture fits: a form of reflex anoxic seizures. *Pediatrics* 1983;72:715-8.
2. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath holding spells. *Pediatrics* 2001; 107:265-9.
3. DiMario FJ, Chee CM, Berman PH. Pallid breath holding spells: Evaluation of the autonomic nervous system. *Clin Pediatr* 1990;29:17-24.
4. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Am J Dis Child* 1992;146:125-31.
5. Evans OB. Breath holding spells. *Pediatr Ann* 1997;26:410-4.
6. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:281-300.
7. Samuels MP, Talber DG, Southall DP. Cyanotic breath holding and sudden death. *Arch Dis Child* 1991;66:257-8.

8. DeMyer W. Breath holding spells. The Office Visit: Other Neurologic Complaints And Conditions. *Child Neurol* 2000;55:353-5.
9. Atıl CA, Tıraş Ü, Unsall R, Dallar Y. Katılma nöbetleri üzerinde demir tedavisinin etkisi. *Klinik Bilimler ve Doktor* 2001;7:805-9.
10. Donma MM. Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath holding spells. *Pediatr Neurol* 1998;18:41-5.
11. Korkmaz O. Demir Eksikliği Anemisinde RDW (Eritrosit Dağılım Genişliğinin Yeri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık tezi; 2002.
12. Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
13. Lombroso CT, Lerman P. Breath holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-81.
14. Kolkıran A. Katılma nöbetli bebek ve çocuklarda otonom disfonksiyon ve nöbet sırasında görülebilecek disritmilerin tipinin ve sıklığının belirlenmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2003.
15. DiMario FJ, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath holding spells. *J Pediatr* 1997;130:647-51.
16. Daoud AS, Batieha A, Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
17. DiMario FJ, Bauer L, Baxte D. Respiratory sinus arrhythmia in children with severe cyanotic and pallid breath holding spells. *Ann Neurol* 1995;38:512-4.
18. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85-92.
19. Chen Wu, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Review* 2002;23:171-8.
20. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Araş Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turk J Haematol* 2001;18:19-25.
21. Mocan H, Yıldırım A, Orhan F, Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999;81:261-2.
22. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan S. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bülteni* 2003;10:61-5.
23. Kuhle S, Tiefenhalter M, Seidl R, Hauser E. Prolonged generalized epileptic seizures triggered by breath holding spells. *Ped Neurol* 2000;23:271-3.
24. Panayiotopoulos CP. The epilepsies; Seizures, Syndromes and Management. Springer; 2005: 18;2-7.