



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KATILMA NÖBETİ OLAN ÇOCUKLARDA TROMBOSİT AKTİVASYON
BELİRTEÇLERİNİN VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gzde KEMAHLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KATILMA NÖBETİ OLAN ÇOCUKLARDA TROMBOSİT AKTİVASYON
BELİRTEÇLERİNİN VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gzde KEMAHLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Barış GÜVEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık eğitimi sürecim boyunca bilgi ve deneyimleri ile ilham aldığım, bizlerin iyi, merhametli ve bilgili çocuk hekimleri olmamız için çaba gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Muhammet Ali Kanık ve Doç. Dr. Kayı Eliaçık başta olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarıma, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniklerinin hem hocası hem de manevi babası olan sevincimizi, üzüntümüzü, başarılarımızı bizimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Helvacı'ya, asistanlık dönemim boyunca birlikte çalışmaktan hep keyif aldığım değerli asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez hazırlık ve sunum sürecinde bana her türlü katkıyı verip, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Barış Güven'e,

Hayatın bana verdiği en güzel hediye, doğduğu günden beri yaşama sevincimiz olan canım oğlum Tuna Kemahlı'ya, anne olduktan sonra kıymetini bir kez daha anladığım, hakkını ödeyemeyeceğim fedakar annem Arife Kazancı'ya, aileme, her anımda yanımda olan hayatı paylaştığımız yol arkadaşım sevgili eşim Mustafa Barış Kemahlı'ya sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Güzde Kemahlı

İzmir/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Katılma Nöbeti:	3
2. 1. 1. Katılma nöbeti tipleri:.....	3
2. 1. 2. Etiyoloji	7
2. 1. 3. Patofizyoloji:.....	9
2. 1. 4. Prognoz	9
2. 1. 5. Tanı	10
2. 1. 6. Tedavi	11
2. 2. EKG.....	12
2. 2. 1. Kompleksler ve intervaller.....	12
2. 2. 2. P dalgası.....	13
2. 2. 3. PR intervali	14
2. 2. 4. QRS kompleksi	14
2. 2. 6. ST segmenti	15
2. 2. 7. T dalgası.....	16
2. 2. 8. QT aralığı.....	16
2. 2. 9. QT dispersiyonu.....	17
2. 2. 10. Tpeak-end aralığı	18
2. 2. 11. Tpeak-end / QT ve Tpeak-end / QTc oranı.....	18
2. 3. Trombositler	19
2. 3. 1. Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları	19
2. 3. 2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	20
2. 3. 3. Trombosit Dağılım Aralığı (PDW).....	21

2. 3. 4. Plateletkrit (PCT).....	22
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3. 1. Çalışma Tipi	23
3. 2. Çalışma evreni	23
3. 3. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR

MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
PDW	Trombosit Dağılım Aralığı
RDW	Eritrosit Dağılım Aralığı
PCT	Plateletkrit
EKG	Elektrokardiyografi
AV Dügüm	Atriyoventriküler Dügüm
QTc	Düzeltilmiş QT aralığı
QTd	QT dispersiyonu
QTcd	Düzeltilmiş QT dispersiyonu
Tp-e	T peak-T end aralığı
QTmax	En uzun QT dalga süresi
QTmin	En kısa QT dalga süresi
QTcmax	En uzun düzeltilmiş QT dalga süresi
QTcmin	En kısa düzeltilmiş QT dalga süresi
QTV5	V5 derivasyonundaki QT süresi
QTcV5	V5 derivasyonundaki düzeltilmiş QT süresi
RR	İki R dalgası arasındaki mesafe

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uzun ve Kısa QT nedenleri.....	17
Tablo 2: Katılma nöbeti olan ve olmayan olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	26
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunda hemoglobin, trombosit sayısı ve trombosit aktivasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda kalp hızı ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	29



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Siyanotik Tip Katılma Nöbeti Akış Şeması	5
Şekil 2: Soluk Tip Katılma Nöbeti Akış Şeması	7
Şekil 3: Demir eksikliği anemisi ile katılma nöbeti arasındaki patofizyoloji.....	9
Şekil 4: Normal elektrokardiyogram bileşigi	13
Şekil 5: T peak- T end intervali	19
Şekil 6: Çalışma ve kontrol grupları arasında Tpe/QTcV5 oranlarının karşılaştırılması	30
Şekil 7: Çalışma ve kontrol grupları arasında Tpe/QTcmin oranlarının karşılaştırılması	31
Şekil 8: Çalışma ve kontrol grupları arasında QTc dispersiyonlarının karşılaştırılması	32

ÖZET

KATILMA NÖBETİ OLAN ÇOCUKLARDA TROMBOSİT AKTİVASYON BELİRTEÇLERİNİN VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Katılma nöbeti tanılı olgular ile sağlıklı çocuklarda trombosit aktivasyon belirteçleri ile EKG’de ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Eylül 2018- Eylül 2019 arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takipli olan, 3 ay-6 yaş arasında katılma nöbeti tanısı almış 34 olgu ile çalışma grubu ile uyumlu polikliniklere “masum üfürüm” nedeniyle başvuran 44 olgu karşılaştırıldı. Tüm hasta ve kontrol gruplarında kan sayımında trombosit aktivasyon belirteçleri ile elektrokardiyografik incelemede kalp atım hızları ile ventriküler repolarizasyon parametreleri ölçüldü. Veriler SPSS 21.0 istatistik programına (SPSS Inc., Chicago, IL) kaydedildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Student test veya Mann Whitney-U ve ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05’den az olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler parametrik ve nonparametrik analizlerine göre, ortalama \pm SD, medyan ve aralık (minimum-maksimum) değerleri verildi.

Bulgular: Katılma nöbeti geçiren hastaların 28’inin siyanotik (%82), 4’ünün soluk (%12), 2’sinin mix tipte (%6) nöbet geçirdiği belirlendi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,24$ $p=0,65$). Her iki grup arasında tam kan sayımında bakılan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen QTd, QTcd, Tpe/QTmin, Tpe/QTcmin, Tpe/QTv5 ve Tpe/QTcV5 değerleri arasında anlamlı bir fark vardır. ($p=0,006$. $p=0,007$. $p<0,001$. $p<0,001$. $p<0,001$. $p=0,001$.) Kalp atım hızı, RR mesafesi, QTcV5, Tpe/QTmax, Tpe/QTcmax değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,82$. $p=0,85$. $p=0,053$. $p=0,08$. $p=0,35$.)

Sonuç: Çalışmamızda katılma nöbeti ile otonom disregülasyon arasındaki ilişkiyi göstermek için bakılan trombosit aktivasyon belirteçlerinde anlamlı farklılık olmasa da ventriküler repolarizasyon parametreleri olan QTd, QTcd, Tpe/QTmin, Tpe/QTcmin gibi değerlerde anlamlı farklılık gösterilmiştir. Bu bulguların aynı zamanda ventriküler aritmilere olan yatkınlığı da göz önüne alındığında, bu olguların gelişebilecek aritmiler açısından da izlenmesi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: elektrokardiyografi, katılma nöbeti, otonomik disregülasyon, trombosit aktivasyon, ventriküler repolarizasyon



ABSTRACT

EVALUATION OF PLATELET ACTIVATION MARKERS AND ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH BREATH-HOLDING SPELLS

Aim: To compare platelet activation markers and ventricular repolarization parameters in ECG in cases with a diagnosis of breath-holding spells and healthy children.

Materials and Methods: In this study, 34 patients between the ages of 3 months and 6 years who were followed up in İzmir Tepecik Training and Research Hospital between September 2018 and September 2019 were compared with 44 patients who applied to the polyclinics compatible with the study group due to an "innocent murmur". Platelet activation markers in blood count and heart rate and ventricular repolarization parameters were measured in electrocardiographic examination in all patient and control groups. Data were recorded in the SPSS 21.0 statistical program (SPSS Inc., Chicago, IL). Comparisons between groups were made using the Student test or Mann Whitney-U and chi-square tests. P value of less than 0.05 was considered statistically significant. According to the parametric and nonparametric analysis of the data, mean \pm SD, median and range (minimum-maximum) values were given.

Results: It was determined that 28 (82%) of the patients had cyanotic, 4 (12%) pale, 2 (6%) mixed type seizures. There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender ($p=0.24$ $p=0.65$). There was no statistically significant difference between the two groups in the values measured in the blood count. There is a significant difference between the measured QTd, QTcd, Tpe/QTmin, Tpe/QTcmin, Tpe/QTV5 and Tpe/QTcV5 values in the study and control groups ($p=0,006$. $p=0,007$. $p<0.001$. $p<0.001$. $p<0.001$. $p=0,001$.). There was no significant difference between heart rate, RR distance, QTcV5, Tpe/QTmax, Tpe/QTcmax values. ($p=0.82$. $p=0.85$. $p= 0.053$. $p=0.08$. $p=0.35$.)

Conclusion: : In our study, although there was no significant difference in the platelet activation markers, which were examined to show the relationship between the breath-holding spells and autonomic dysregulation, there was a significant difference in the ventricular repolarization parameters such as QTd, QTcd, Tpe/QTmin, Tpe/QTcmin. Considering the predisposition of these findings to ventricular arrhythmias, these cases may also need to be followed up for possible arrhythmias.

Keywords: autonomic dysregulation, breath-holding spells, electrocardiography, platelet activation, ventricular repolarization



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Katılma nöbetleri çocukluk döneminde sık karşılaşılan görüntüsü nedeniyle ailede paniğe neden olabilen epileptik olmayan, tekrarlayıcı, olumsuz uyarılar ile tetiklenebilen kısa apne atakları, cilt renginde ve postural tonusta değişiklik ile karakterize bir fenomendir. Katılma nöbetleri sıklıkla 6 ay ile 6 yaş arasında görülür. Soluk, siyanotik ve mikst tip olmak üzere üç çeşidi vardır. Nöbet tipinden bağımsız olarak otonom sinir disfonksiyonu ve buna bağlı serebral anoksinin patofizyolojinin temeli olduğu ileri sürülmektedir (1,2,3).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), birim hacimdeki trombositlerin ortalama hacmini gösterir. Trombopoezin arttığı koşullarda, periferde bulunan trombosit öncüllerinin artmasına bağlı olarak MPV' nin de arttığı gösterilmiştir (4). Trombosit dağılım aralığı (PDW) eritrosit dağılım aralığı (RDW) gibi, birim hacimdeki trombositlerin hacim farklılığının göstergesidir. Trombosit yapımının artmasına bağlı oluşan genç büyük trombositler hem MPV'yi hem de anizositoza bağlı olarak PDW'yi artırır. Literatürde trombosit aktivasyon belirteci olarak MPV'nin obstrüktif uyku sendromu gibi bazı otonomik disfonksiyon ile karakterize hastalıklar ile ilişkisini inceleyen çalışmalar göstermiştir ki MPV hastalıkların şiddetinin belirlenmesinde önemli bir belirteçtir (46). Ancak patofizyolojisinde otonomik disfonksiyon olduğu düşünülen katılma nöbetli hastalarda MPV, PDW ve plateletkrit (PCT) düzeylerini birlikte inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Elektrokardiyografi (EKG) kalbin elektriksel aktivitesi sırasında meydana gelen elektriksel potansiyelleri vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla kaydederek, olası iletim ve ritim bozukluklarını belirlemeye yarayan non invaziv bir yöntemdir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları, elektrolit anormallikleri, ilaç kullanımı, kronik sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi birçok durum EKG parametrelerini değiştirmektedir. Literatürde sempatik sistem aktivasyonu ile ilişkili olan insülin direncinin ventriküler repolarizasyon anormalliği ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcut olup sempatik tonajdaki artışın ventriküler repolarizasyonun heterojenliğinin artmasında etkisi olabileceği gösterilmiştir (5)

Bu çalışmanın amacı katılma nöbeti tanılı olgular ile sağlıklı çocuklarda otonomik disfonksiyonun sonucu olarak trombosit aktivasyon belirteçleri ile EKG'de ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. KATILMA NÖBETİ

Katılma nöbetleri çocukluk döneminde sık rastlanılan, olumsuz uyarılarla başlayan apne, bilinç kaybı ile cilt rengi ve postural tonusta değişikliklerin görüldüğü nonepileptik paroksizmal bir fenomendir (6). Eşlik eden bilinç kaybı ve postur değişikliği olmadan nöbetin derin bir iç çekme ile sonlanması “basit atak” olarak tanımlanır. Semptomların devam etmesi halinde “ciddi ataklar” olarak tanımlanan siyanoz ya da solukluğun artarak çocuğun donuklaşp bilinç kaybı ve postural tonusta değişikliğin eşlik ettiği durum ortaya çıkar (1). Sağlıklı çocukların % 1-4.6 sında görülür. Çocukların %80-90’ı ilk ataklarını 18. aydan önce geçirir. Hastaların yaklaşık %20-30’ unun ailesinde de katılma nöbeti olan birey mevcuttur, bu durum, katılma nöbetleri ile genetik faktörler arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir fakat mekanizması net olarak belirlenememiştir (7). Katılma nöbetlerinin, patofizyolojisinde otonomik disfonksiyonun yer aldığı, demir eksikliği anemisi ile bağlantılı olduğu ve azalmış penetrans ile otozomal dominant (OD) kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir (8,9,10).

Katılma nöbetleri olay sırasında hastanın cilt rengindeki değişime göre siyanotik, soluk ve mikst olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Siyanotik tipe genel olarak daha sık rastlanılmaktadır. Lambrosso ve Lerman tarafından yapılan çalışmada hastaların %62’sinin siyanotik, %19’unun soluk ve %19’unun mikst tip nöbet gecirdiği tespit edilmiştir (10).

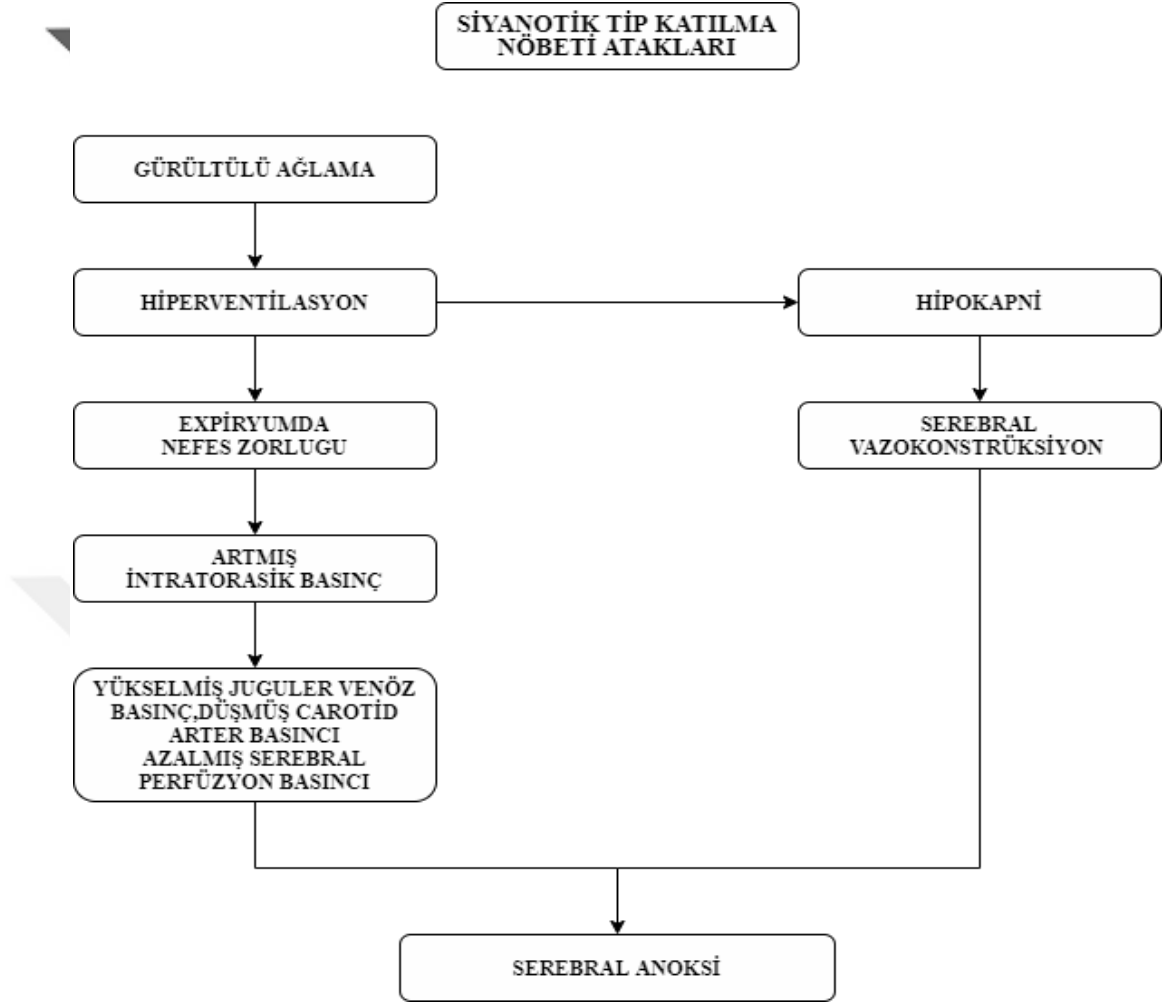
2. 1. 1. Katılma nöbeti tipleri

Siyanotik Tip:

Bu tipteki nöbetler sıklıkla olumsuz duygusal (engellenme, azarlanma, yaralanma, sinirlenme, istediğini elde edememe, korkma vb.) bir uyarı ile tetiklenir. Bu çoğu zaman önemsiz, hafif bir uyarıdır (11). Nöbetler ağlama ile başlar, istemsiz bir şekilde derin bir iç çekme ardından nefes verme sonrası nefes tutulur.

Ekspiryumdaki bu bekleme süresi uzun olursa apne ve siyanoz meydana gelir. Bunun ardından sıklıkla postural tonusta azalma ve bilinc kaybı meydana gelir. Sonra ani derin bir ic çekme veya normal nefes alma ile biter (12).

Siyanotik tip katılma nöbet geçiren bir çocukta nöbet sırasında diyaframın ekspiryumda olması beklendiği gibi yukarıda ve apne süresi boyunca sabit kaldığı, ekspiryum süresince intratorasik basıncın artması ile birlikte yardımcı solunum kaslarının ve glottisin spazmı gözlenmiştir. İntratorasik basıncın artması kardiyak outputta azalmaya ve buna sekonder olarak serebral perfuzyonda azalmaya yol açmaktadır (12). Başka bir çalışmada şiddetli ağlamanın hipokapniye neden olması sonucu serebral kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (10). Kripton infuzyonu ile yapılan diğer bir çalışmada patofizyolojide intrapulmoner shunt ve buna bağlı ekspiratuvar apnenin uzaması sorumlu tutulmaktadır (13). Siyanotik tip katılma nöbeti akış şeması Şekil 1’de verilmiştir (117).

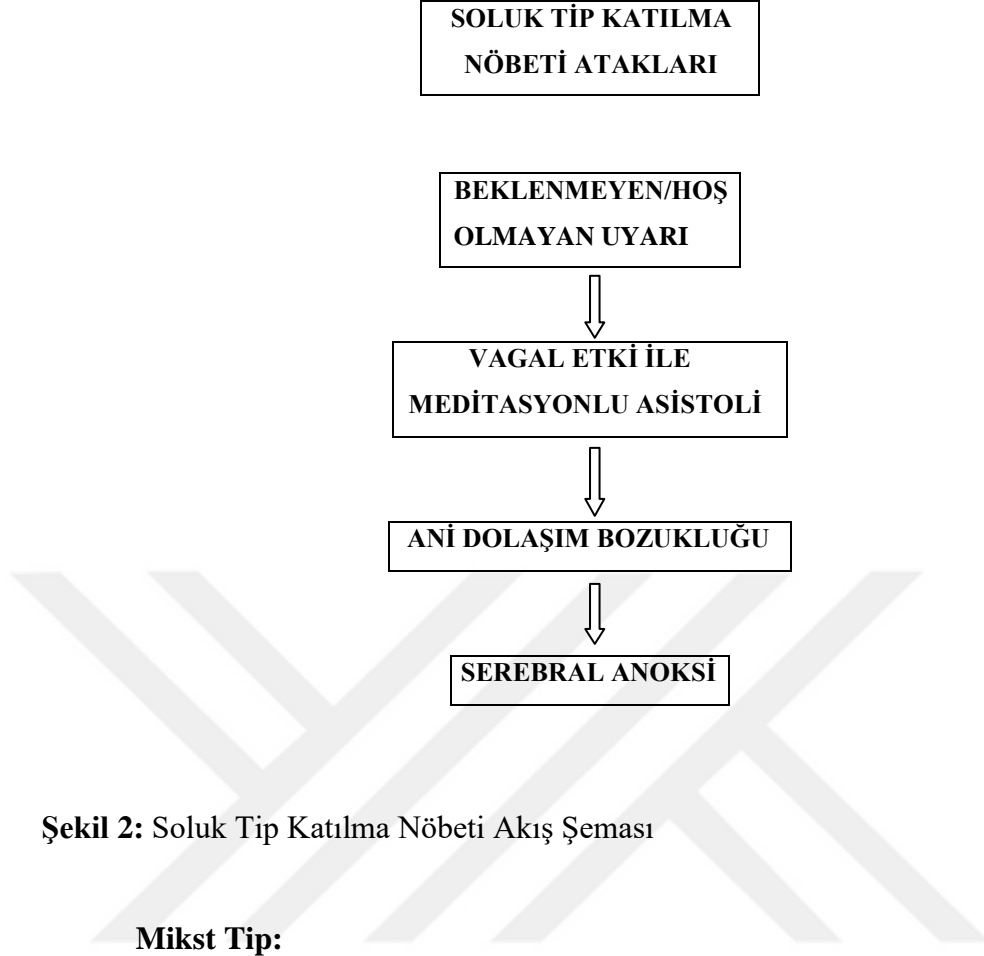


Şekil 1: Siyanotik Tip Katılma Nöbeti Akış Şeması

Suluk Tip:

Suluk tip siyanotik tipe göre daha nadir olup epileptik nöbetlerle daha fazla karıştırılan tiptir. Bu tipte çoğunlukla hafif bir düşme sonrası başını çarpma, kan alınması, elin kapıya sıkışması gibi acı verici olay sonrası bilinç kaybı gelişmektedir (11). Minor travma sonrası bilinç kaybı genellikle 30 sn sürer. Bilinç kaybıyla birlikte istemsiz nefes tutma sonrasında hastada soluk görünüm, terleme ve tonus kaybı gözlenir. Eğer bu süre birkaç dakikayı aşarsa ekstremitelerde tonus artışı ile inkontinansın eşlik ettiği düşük amplitüdü klonus izlenebilir. Tüm nöbet süresi bir dakikadan az sürse de hastada postiktal konfüzyon ve uykuya meyil görülebilir. Soluk tip katılma nöbeti akış şeması şekil 2’de verilmiştir (117).

Suluk tipin patofizyolojisinde refleks vagal-kardiyak bradikardi rol oynamaktadır. Nöbet sırasında çekilmiş EKG’de bradikardi ve kısa süreli asistol izlenebilir. Nöbet tipinden bağımsız olarak asistol süresinin demir eksikliğinin eşlik ettiği hastalarda daha uzun sürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14). Bu hastalarda EKG monitorizasyonu altında 10 sn. kadar okuler basınç uygulanması sonrası bradikardi ile seyreden tipik bir soluk atak izlenmiştir (15). Hastaların yaklaşık %15’inde 30 saniyeyi gecmeyen hipoksiye sekonder tonik-klonik hareketler görülebilmektedir (7).



Bu tip nöbet daha az sıklıkla görülmekle beraber hastalarda bazen siyanotik, bazen de soluk tipte atak görülür.

2. 1. 2. Etiyoloji

Katılma nöbeti etiyojisi henüz net değildir. Bazı araştırmacılar altta yatan nedeni çocuğun mizacı, bakım verenin davranışları, demir eksikliği veya hipervagotoni ile ilişkilendirmişlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunun katılma nöbetli çocuklarda altta yatan temel patoloji olduğu gösterilmiştir (16,17,18).

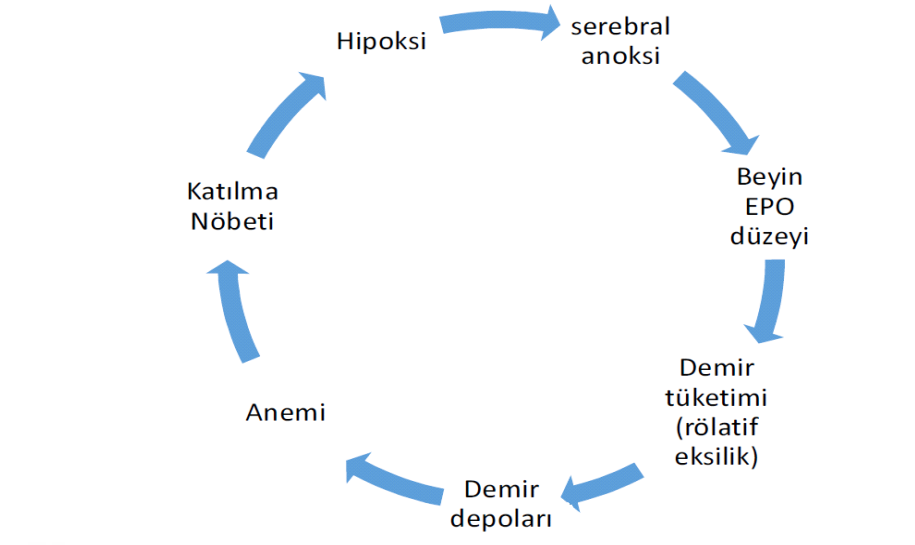
Davranışsal sorunlar ve emosyonel faktörlerin katılma nöbeti etiyojisindeki etkisi birçok çalışmacı tarafından araştırılmıştır. Katılma nöbetlerinin aile ile çocuk arasındaki ilişkinin bozulmasıyla ortaya çıkabileceği düşünölmüş olup yapılan bir çalışmada katılma nöbeti olan hastaların %30'nda normal olmayan davranışlar,

çabuk öfkelenme, hiperaktivite ve inatçılık huyları olduğu gösterilmiştir (19). Buna karşın yapılmış diğer bir çalışmada katılma nöbeti olan ve olmayan iki grup arasında davranış biçimi açısından fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada katılma nöbetinin sebebinin çocuğun davranışsal olarak huysuz ve zor olmasından kaynaklanmayıp kendiliğinden ortaya çıktığı gösterilmiştir (14). Nöbetler en sık olumsuz koşullarda ortaya çıktığından duygusal faktörler etiyolojide önemlidir.

Kalıtsal ve ailesel faktörler de etiyolojide önemli yer tutar. İyi huylu katılma nöbetli çocukların belki de % 20-30'unun ailesinde çocukluk döneminde etkilenmiş bireyler olduğu belirtilmiştir (20,21). Ek olarak, bazı şiddetli katılma nöbeti hastalarında otozomal dominant kalıtımın olduğu ayrıntılı analizler sonrasında gösterilmiştir.

Demir eksikliği katılma nöbeti etiyolojisinde yer alan önemli faktörlerdendir. Demir eksikliği, akciğerlerde oksijen alımı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir ve merkezi sinir sistemi dahil dokulara oksijen alımını azaltarak serebral anoksinin daha hızlı ortaya çıkmasına neden olur (23). Demir eksikliği olan çocukların irritabl olmaları nedeni ile daha kolay ağlamaları katılma nöbeti sıklığını artırır (1). Demir ayrıca katekolamin metabolizmasında ve merkezi sinir sistemindeki nörotransmitterlerin ve enzimlerin çalışmasında düzenleyici bir rol oynadığından demir tedavisi ile nöbetlerin azalması, bu nörotransmitterlerin fonksiyonel etkisi ile bağlantılı olabilir (20, 24). Ayrıca yapılan bir çalışmada katılma nöbeti olan hastaların demir tedavisi sonrası otonom sinir sistemleri değerlendirilmiş ve demir desteğinin otonom sinir sistemi disfonksiyonunu düzelttiği bulunmuştur. (25).

Tekrarlayan katılma nöbetlerinde serebral anoksinin neden olduğu ekstremitelerde kısa süreli tonik-klonik hareketler görülebilir. Serebral anoksiye kompensatuar cevap olarak beyin EPO üretimi artar. Artan eritropoezis demir tüketiminde artışa , bu da rölatif olarak demir depolarında azalmaya neden olur. Bu zaman içerisinde hastada anemi meydana gelir. Bununla birlikte irritabl davranışlarda artma olması, sebebiyle de nöbet sıklığında artış izlenir. Bu teori ayrıca anemik olmayan çocuklarda neden katılma nöbeti olduğunu da açıklayabilir (Şekil 3) (24). Bu hastalarda vücuttaki total demir miktarında düşme olmasa da , total demir dağılımı ve depolarında rölatif bir azalma meydana gelmiştir (1,23).



Şekil 3: Demir eksikliği anemisi ile katılma nöbeti arasındaki patofizyoloji

2. 1. 3. Patofizyoloji

Katılma nöbetinin tipi ne olursa olsun patofizyolojik mekanizmayı otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve buna bağlı serebral anoksinin oluşturduğu ileri sürülmektedir (1,2,3). Katılma nöbetinde istemsiz şekilde oluşan Valsalva manevrası intratorasik basınçta artışa yol açarak kalbe dönen kanın azalmasına neden olur. Ağlama ile meydana gelen hipokarbi ve intratorasik basınç artışı kalp debisinde azalma ile sonuçlanır. Kalp debisindeki azalmaya sekonder olarak serebral anoksi ve sonuçta bilinç kaybı ile postural tonusda azalma meydana gelebilir (26).

Çalışmalar göstermiştir ki katılma nöbetlerini patofizyolojik mekanizmalara göre 3 gruba ayırabiliriz: İlk grup daha çok siyanotik tipli olguların dahil olduğu grup olup yoğun solunum inhibisyonuna rağmen kardiyak etkilenme yoktur ve sempatik hiperaktivite ile ilişkilidir. İkinci grup özellikle soluk tipli olguların dahil olduğu grup olup, minimal solunum inhibisyonuna rağmen yoğun kardiyak etkilenme vardır ve parasempatik aktivite yada duyarlılık söz konusudur. Üçüncü grup ise mikst tipli olguların dahil olduğu hem yoğun kardiyak inhibisyon hem de yoğun solunum inhibisyonunun görüldüğü gruptur. Sonuç olarak atağın tipi farketmeksizin asıl patoloji otonom disfonksiyondur. (1,2,7)

2. 1. 4. Prognoz

Genellikle katılma nöbeti sıklığı iki yaşından sonra azalmaktadır ve 7-8 yaşlarından sonra tekrar nöbet görülmemektedir (1). Hastaların nörolojik olarak gelişimlerinin de yaşlılarıyla uyumlu olduğu izlenmiştir (28). Bazı çalışmalarda katılma nöbeti olan hastaların ilerleyen dönemde senkop geçirdikleri gözlenirken başka bir çalışmada konsantrasyon problemlerin olduğu saptanmıştır (10, 29).

Katılma nöbeti sonrası tonus artışı sonrasında meydana gelen tonus kaybı, klonik deşarj vebilinç kaybının eşlik ettiği epileptik nöbet, hatta status epileptikus geliştiğini bildiren çalışmalar vardır (30,31,34). Rett sendromunda katılma nöbetine epilepsinin eşlik ettiği gösterilirken, Riley-Day sendromunda ise katılma nöbetinin epileptik nöbete dönüştüğü gözlenmiştir (32, 33).

2. 1. 5. Tanı

Katılma nöbeti için herhangi bir tanısal test henüz bulunmamaktadır. Ailelerden alınmış olan ayrıntılı anamnez tanıda değerlidir. Genellikle katılma nöbeti tanısı konulurken epilepsiden ayırmak zor olabilmektedir. Katılma nöbeti öncesi tetikleyici bir faktör (öfkelenme, ağrı, ağlama gibi) bulunurken, epilepside yoktur. Katılma nöbeti için olay anında cilt renginin soluk veya siyanotik olması tipiktir. Zor vakalarda katılma nöbeti ve diğer nonpileptik paroksizmal olayların ayırımında video EEG'den yararlanılabilir.

Senkop ve uzun QT sendromu da katılma nöbeti ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Eğer nöbetlerin sıklığı fazla ve süresi uzun ise, irkilme gibi nontravmatik uyarılar ile tetikleniyorsa, ailede senkop veya ani ölüm hikayesi varsa özellikle uzun QT sendromu açısından kardiyolojik olarak ayrıntılı değerlendirilmelidir (35).

Demir eksikliği anemisinin katılma nöbetine sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle tam kan sayımı, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ölçülmesi faydalı olmaktadır (36)

2. 2. 6. Tedavi

Aileler için korkutucu bir durum olsa da tedavide katılma nöbetlerinin iyi huylu olduğunu anlatmak önemlidir. Nöbet sırasında çocuğa yan yatar pozisyon verilmesi serebral anoksi süresini kısaltabilir. (1). Çocuğu katılma nöbeti geçirmiş olan bir annenin, çocuğu epileptik nöbet geciren bir anneye göre daha stresli olduğu ve çocuk bakımı ve eğitimi açısından normal olmayan davranışlara sahip olabildikleri gösterilmiştir (37). Bu nedenle ailelerin profesyonel birimlere yönlendirilmeleri gerekebilir.

Katılma nöbeti olan hastalara demir tedavisinin, demir eksikliği anemisi veya yalnızca demir eksikliği olması durumunda verilmesi önerilmektedir (9,36,38). Nöbetlerin azalması ve aneminin gerilemesi ile tedavi süresi belirlenmelidir.

Sık olarak sekonder anoksik nöbet geçiren olgularda antiepileptik ilaçların kullanılabilceği, bunların nöbetlerin kontrolünde etkili olabileceği anlaşılmışsa da nöbetlerin sıklığını azaltmada etkinliğinin olup olmadığı net anlaşılmamıştır. (7,39) Yeni bir tedavi yöntemi olarak bir antiepileptik olan pirasetamın inhibitör hiperpolarizasyonu GABA'ya benzer şekilde arttırdığı, korteks ve hipokampustaki kolinerjik sisteme etki ederek serebral hipoksiye karşı koruyucu olduğu anlaşılmıştır (16,61). Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada pirasetamın katılma nöbeti sıklığını azalttığı gösterilmiştir (62). Fakat bu ilacın demire göre tedavi maliyeti çok daha pahalı olup çocuklar üzerinde kullanımına ilişkin veriler yeterli değildir. Çalık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oral melatonin uygulanmasının katılma nöbetinde faydalı olduğu gösterilmiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (64).

Atropin ve kardiyak pacemaker yaşamı tehdit eden bradikardi veya asistoli eşlik etmesi durumunda uzamış infantil senkop ve sık soluk tip katılma nöbeti geciren bazı hastalarda uygulanmıştır.(7,48,49).Fakat bu ilaçların bradikardi ve asistol atağını önlemesine karşın katılma nöbetleri sıklığını azaltmada etkili olmadığı görülmüştür. Demir tedavisi pahalı olmayan, noninvaziv bir tedavi yaklaşımı olup katılma nöbeti sıklığını azaltmada ilk tercih olmalıdır.

Yapılan bir çalışmada glikopirolat ve teofilin tedavisinin pacemaker uygulama gereksinimini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir(49). Başka bir çalışmada da

davranış problemleri olan ebeveyn ve çocuk ile yapılan bir çalışmada uygun bir psikolojik yönlendirme ile katılma nöbeti sıklığında azalma gösterilmiştir (31).Katılma nöbeti olan hastalarda uyku solunum problemleri eşlik edebilir. Hastaların cerrahi olarak adenotonsillektomi uygulaması sonrası uyku solunum problemlerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (50,51).

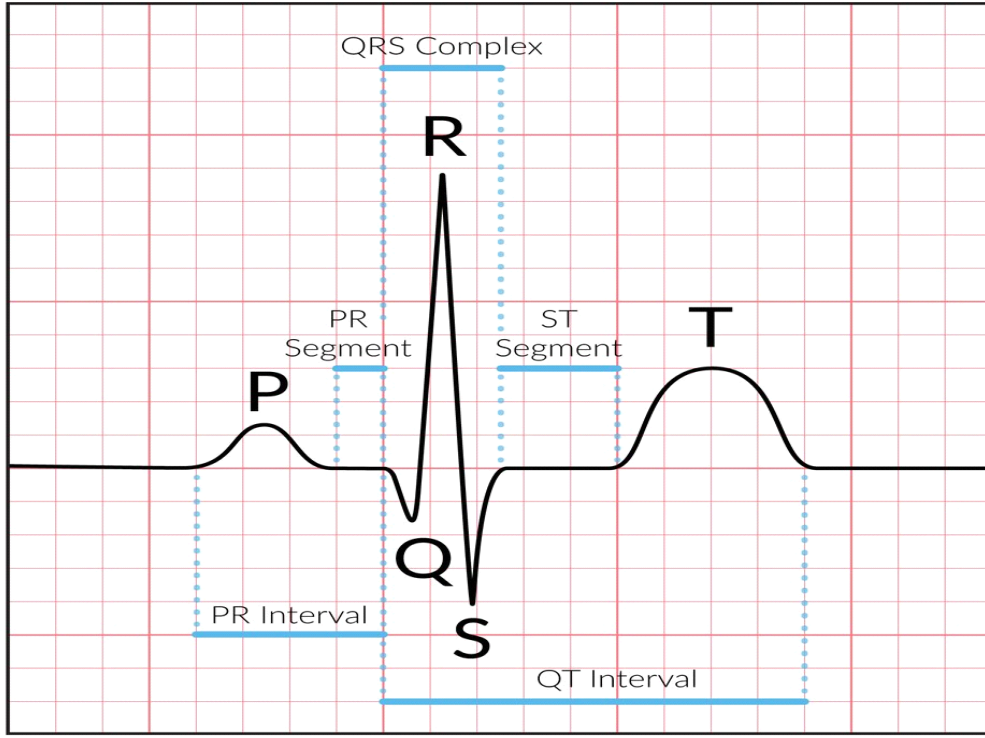
2. 2. EKG

Elektrokardiyografi (EKG) kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve izleminde kullanabileceğimiz önemli araçlardan biridir. EKG, kalbin ileti sistemi boyunca elektriksel uyarının iletimi sırasında ortaya çıkan elektriksel potansiyelleri vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla kaydedilmesini sağlar.

Kardiyak ritmin değerlendirilmesi ve hastaya doğru tanının konulabilmesi için EKG'nin genel muayene bilgileriyle değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekmektedir. Kalpteki doğumsal veya yapısal anomaliler, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, kronik sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı elektrokardiyografik parametreleri etkilemektedir.

2. 2. 1. Kompleksler ve intervaller

Kalbin sinoatriyal düğümünden çıkan elektriksel uyarı her iki atriyum boyunca yayıldıktan sonra atriyoventriküler (AV) düğüme gelir. AV düğümde yavaşlayan uyarı his demeti ve purkinje lifleri aracılığı ile ventrikül miyokard hücrelerine ulaşır. Bu iletim sırasında EKG üzerinde elektriksel potansiyelleri gösteren dalgalar oluşur. Bunlar alfabetik sıraya göre P dalgası, QRS kompleksi (Q dalgası, R dalgası ve S dalgası) ve T dalgası olarak adlandırılır. Bu dalga oluşumları sırasında, P dalgasının başlangıcından QRS'in başlangıcına kadar geçen süreye PR intervali ve QRS'in başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre de QT aralığı olarak isimlendirilir (52,53) (Şekil 4)



Şekil 4: Normal elektrokardiyogram bileşigi

2. 2. 2. P dalgası

Her iki atriyumun depolarizasyonu sonucu P dalgası oluşmaktadır. Her bir P dalgasını QRS kompleksi izler. Genliği <0.25 mV olup süresi yaşa göre değişmekle birlikte çocuklarda 0.09 sn ve infantlarda 0.07 sn altındadır. En iyi değerlendirildiği derivasyonlar DII ve V1 derivasyonlarıdır (54,55).

Sağ atriyum, sol atriyumdan önce depolarize olur, ancak sağ ve sol atriyal depolarizasyon dalgaları birleşerek P dalgasını oluşturur. P dalgası ekstremite derivasyonlarında sıklıkla çentiklenirken V1'de genellikle bifazik olur. V1'deki ilk pozitif sapma sağ atriyal depolarizasyonu, ikinci negatif sapma ise sol atriyal depolarizasyonu temsil eder.

Atriyal hipertrofi ölçütleri:

- Sağ atriyal hipertrofi: P dalgası > 3 mm (P pulmonale).
- Sol atriyal hipertrofi: Çocukta P > 0.10 sn, süt çocuğunda P > 0.08 sn (P mitrale)
- Biatriyal hipertrofi: Genlik artışı ve süre uzaması bir arada görülür.

Atriyal repolarizasyon ise ventriküler myokardın depolarizasyonu sırasında meydana geldiğinden atriyal T dalgası QRS dalgası içinde kalarak rutin EKG'de gözlenmez.

2. 2. 3. PR intervali

PR aralığı, P dalgasının başlaması ile QRS kompleksinin başlaması arasında geçen süredir. Diğer bir ifadeyle, atriyal depolarizasyon süresi ile AV düğümdeki ileti gecikme süresinin toplamıdır. P dalgasını ve PR segmentini içerir. PR aralığı süresi yaşa ve kalp atım hızına göre değişir. Genel olarak 0.08 sn'den kısa ve 0.20 sn'den uzun süreler anormal olarak değerlendirilir. Sempatik aktivite artışının olduğu durumlarda, AV nodal ileti hızlanması ve kalp atım hızında artış nedeniyle kısalmır. Sempatik uyarının azaldığı ya da vagal uyarının arttığı durumlarda AV nodal iletimin yavaşlaması, kalp atım hızının azalmasına bağlı olarak uzar.

Birinci derece AV blok, miyokardit, dijital intoksikasyonu, hiperkalemi, iskemi ve hipoksi PR aralığını uzatırken, Wolff-Parkinson-White sendromu (WPW), Lown-Ganong-Levine sendromu ve tip 2 glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı) ise PR aralığını kısaltır. Bunun dışında gezici atriyal uyarın ve Wenckebach fenomeni (Mobitz tip 1: 2. derece AV blok) değişken PR aralığına yol açar.

2. 2. 4. QRS kompleksi

QRS kompleksi, ventriküler depolarizasyonu yansıtır. Q dalgası, R dalgası ve S dalgasını içerir. QRS kompleksinin ilk negatif dalgası Q dalgasıdır. İnterventriküler septumun depolarizasyonu gösterir ve genellikle I, aVL ve V4-V6'da

görülür. QRS kompleksinin ilk pozitif dalgası ise R dalgası olarak adlandırılır. Sol ventrikül miyokardının depolarizasyonu gösterir. Sol ventrikül miyokard kitlesi sağ ventrikülden çok daha fazla olduğundan sağ ventrikül depolarizasyonu EKG'ye yansımaz. V1'deki küçük R dalgası septal depolarizasyonun başlangıcını temsil eder. R dalgasını takip eden negatif dalgasına S dalgası denir. Yüksek lateral duvarın son kısmının depolarizasyonu gösterir. (56).

Ventriküler septum soldan sağa doğru depolarize olması nedeniyle solu gören derivasyonlarda (V5, V6'da mutlaka, DI, DII ve aVF'de genellikle) Q dalgası görülür; V4R ve V1'de Q dalgası görülmez. R dalgasının genliği, V1'den V6'ya doğru gidildikçe artar. Bu nedenle V1'de derin S dalgasına küçük genlikli R dalgası eşlik ederken V6'da daha az derinlikteki S dalgasına daha büyük genlikli R dalgası eşlik eder.

QRS süresi yaş artıkça artar. Prematürelde 0.04 sn, süt çocuğunda 0.05 sn, 1-3 yaş arası 0.06 sn, 3 yaş üstünde 0.07 sn'dir. Üst sınır çocukta 0.10 sn'dir. Genellikle 0.1 sn altında olanlar dar QRS kompleksi olarak kabul edilir ve supraventriküler (atriyal flutter, atriyal fibrilasyon vb.) kökenlidir. Çoğu zaman 0.1 sn'nin üzerinde QRS geniş QRS kompleksi olarak kabul edilir ve ventriküler iletimin uzadığını gösterir. Geniş QRS kompleksi supraventriküler veya intraventriküler nedenlerden kaynaklanabilir. Dal blokları, preeksitasyon (WPW sendromu), intraventriküler blok (hiperkalemi, fibrozis, metabolik ve iskemik miyokard disfonksiyonu) ve ventriküler kaynaklı ekstrasistollerde QRS'de uzama görülür.

Yenidoğan döneminde sağ ventrikülün sol ventriküle göre daha baskındır. Sağa ait derivasyonlarda pozitif R dalgasının genliği daha fazladır. Yaş ilerledikçe sol ventrikül hakimiyeti artar. Sağa ait derivasyonlarda R dalgasının genliği azalırken, solu gören derivasyonlarda R dalgasının genliği artar. Bu duruma R progresyonu adı verilmektedir.

2. 2. 6. ST segmenti

ST segmenti ventriküler depolarizasyondan sonra, ventriküler repolarizasyondan önce olan süreci yansıtır. QRS kompleksinin sonu ile ST segmentinin ilk bölümünün kesişimine J noktası denir. ST segmenti genellikle düz

hattadır. Yükselme ya da çökmesi TP segmentine göre değerlendirilir. Ekstremitte derivasyonlarında 1 mm, göğüs derivasyonlarında 2 mm yükselme ya da çökme normal olarak değerlendirilir. Ayrıca yukarı eğilimli ST çökmeleri normalin varyantı olarak kabul edilirken aşağı eğilimli ve horizontal ST çökmeleri genellikle anormal olarak kabul edilir. Özellikle sinüs taşikardisi gibi bazı normal durumlarda J noktası depresedir ve ST segmenti QRS kompleksinin bitiminden sonra hızla yükselerek izoelektrik hatta gelir ve yukarı eğilimli ST çökmesine sebep olur.

2. 2. 7. T dalgası

T dalgası, EKG'de ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır. Ventriküllerin repolarizasyonu depolarizasyondan daha yavaş olduğu için T dalgası geniştir. Ventriküler depolarizasyon epikarddan endokarda doğru iken, ventriküler repolarizasyon bu yönün tam tersine doğru gerçekleşir. Buna bağlı olarak EKG'de QRS kompleksi ile T dalga eksenleri aynı yöne doğrudur.

T dalga amplitüdünün en iyi değerlendirilebildiği derivasyonlar sol göğüs derivasyonlarıdır (V5-V6) (57). Postnatal 3. gün V1 de T dalgası negatifleşir. Eğer pozitif kalırsa sol ventrikül hipertrofisi akla gelmelidir (58).

Hiperkalemi, sol ventrikül hipertrofisi, posterior miyokardial enfarktüs gibi durumlarda yüksek amplitütlü T dalgaları oluşurken, hipotiroidi, hipokalemi, hiperhipoglisemi, perikardit, miyokardit, dijital kullanımı durumlarında düşük amplitütlü T dalgaları oluşur.

2. 2. 8. QT aralığı

QT aralık QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasından oluşur. QRS bileşiğinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süreyi kapsar. Ventrikül kasının elektriksel depolarizasyon ve repolarizasyon süresinin toplamını gösterir. (57)

Ventriküler repolarizasyon ölçümü için daha kesin bilgi ventriküler depolarizasyon (QRS kompleksi) içermeyen JT aralığı vermektedir ancak klinik kullanımda QT aralığı tercih edilir. QT (veya JT) aralığı, kalp atım hızına bağlı

değişkenlik gösterir. Kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc) Bazett'in formülüne göre hesaplanmaktadır:

$$QTc = QT \text{ aralığı} \div \sqrt{RR}$$

Bu formüle göre QTc: 0.44 sn normal aralık, ilk 6 ayda 0.49 sn'ye kadar olan değerler normal kabul edilir (59).

Dal bloğu olan hastalarda QRS genişlemesi nedeniyle QT aralığı artar. Bu artış ventriküler depolarizasyondan kaynaklıdır ve ventriküler repolarizasyon anormalliğini yansıtmaz. Bu sebeple ölçülen fazla QRS süresi QT mesafesinden çıkarılarak (Dal bloklı QRS süresi-normal QRS süresi). Bu hastalarda kullanılabilen diğer seçenek ise düzeltilmiş JT aralığının (JTc) ölçülmesidir: $QTc - QRS = JTc$ (60). Ancak bu formülün kalp atım hızına bağlı olması ve normal sonuçlar vermediği için rutin kullanımı yoktur.

Tablo 1: Uzun ve Kısa QT nedenleri

Uzun QT nedenleri	Kısa QT nedenleri
Hipokalemi	Hiperkalsemi
Myokardit	Dijital kullanımı
Uzun QT sendromu	
Kardiyomyopatiler	
Obezite	
İlaçlar (kinidin, prokainamid, fenotiazinler, antihistaminikler, eritromisin, ampisilin)	

2. 2. 9. QT dispersiyonu

QT dispersiyon (QTd) EKG de en kısa ve en uzun QT aralık süreleri arasındaki farkı hesaplayarak ortaya konulan parametredir ($QT_{max} - QT_{min}$). Ayrıca QTc dispersiyonu da $QTc_{max} - QTc_{min}$ formülüyle hesaplanır. QT dispersiyonu (QTd) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun (QTcd) miyokardın

aritmilere duyarlılığı ve ani kardiyak ölüm riskini ortaya koyacak önemli parametrelerden biridir (67). QT dispersiyondaki artış ventrikül kasındaki repolarizasyon farklılıklarının arttığını gösterir (68). Artmış QT dispersiyon süresinin disritmi ile ilişkili olabileceği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (69).

Yapılan araştırmalarda, iskemik miyokard hasarı, hipertrofik kardiyomiyopati, ventriküler aritmi, uzun QT sendromu, diyabetes mellitus ve otonom nöropati gibi çeşitli hastalıklarda ve dofetilid, profenon, kinidin, sotolol ve terfenadin gibi ilaç kullanımlarında QT dispersiyonunda artma olduğu gösterilmiştir (79-80)

2. 2. 10. Tpeak-end aralığı

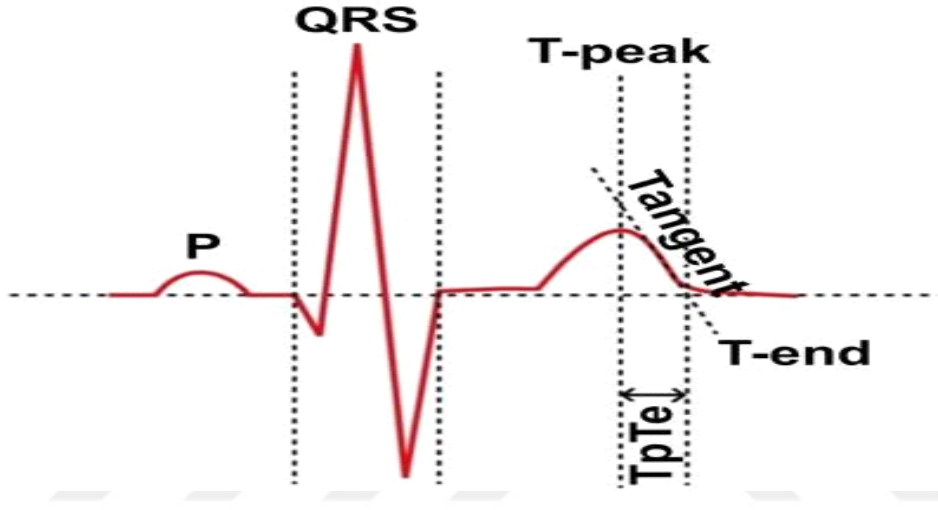
T dalgasının maksimum amplitüde ulaştığı nokta ile T dalgasının bitimi arasındaki süre Tp-e aralık olarak adlandırılmaktadır. Ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımını gösterir. Tp-e aralığının sol ventrikül transmural aksisini en iyi yansıtan derivasyon olan V6'dan hesaplanması en uygun olanıdır (81). (Şekil 5).

2. 2. 11. Tpeak-end / QT ve Tpeak-end / QTc oranı

Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı, kardiyak aritmilerin tahmin edilmesini sağlayan yeni parametrelerdendir. Tp-e/QT oranı, ventriküllerin repolarizasyonunda boyutsal (QT) ve transmural (Tp-e) değerleri ifade eder. Vücut ağırlığı ile birlikte Tp-e aralığı ve QT aynı oranda artarken Tp-e/QT oranı sürekli sabit kalmaktadır. Tp-e aralığı kalp hızının artması ile azalırken, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranını kalp hızı değiştirmedikinden daha doğru ve güvenilir sonuçlar vermektedir (82). Ayrıca bu değerler ventriküler depolarizasyonu da daha iyi yansıtır (72)

Tp-e ve Tp-e/QT oranının normal değerlerini gösteren fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada Tp-e aralık 40-110 msn (ort. 76.1 ±1.7 msn), Tp-e/QT oranı 0.15-0.25 (ort. 0.21 ± 0.003) olarak bulunmuştur. Değişik hayvan gruplarında yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda Tp-e/QT oranı 0.17-0.23 arasında bulunmuştur (72)

Koroner arter hastalıkları, miyokard iskemisi, mitral valv prolapsusu, yapısal kardiyak hastalıklar, hipertrofik kardiyomiyopati, Brugada sendromu, uzun QT sendromu ve diğer kanallopatiler ventriküler repolarizasyonu bozarak ventriküler aritmilere yol açmaktadır. Bu hastalarda hesaplanan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri ile olası ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski belirlenebilir.



Şekil 5: T peak- T end intervali

2. 3. TROMBOSİTLER

2. 3. 1. Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları

Trombositler 2 mikron çapında, gri-mavi sitoplazmalı, çekirdeksiz, granül içeren kan hücreleridir. Kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alırlar. Üretimlerinde trombopoetin, GM-CSF, IL-6 ve IL-11 rol oynar. Trombositlerin yapısında bulunan granüller ve organeller fonksiyonlarını sürdürmesinde önemlidir. Trombositlerde yoğun cisimcikler (dense bodies), alfa granüller ve lizozomlar bulunmaktadır.(83)

Endotel hasarı sonrasında subendoteldeki kollajen ile trombositlerdeki glikoprotein 1a'nın VWF aracılığıyla hasar bölgesine yapışmasına adezyon denir. Trombositler aktive olduklarında şekil değiştirir ve hacmi artar. Aktive olan trombositlerin hücre membranı ile yoğun granülleri ATP bağımlı olarak füzyona uğrar ve sonuçta granüllerin içeriği salınır ve membran proteinleri hücre yüzeyinde eksprese edilir. Trombositlerin granüllerinden serotonin, TxA2, PAF, PDGF gibi vazokonstrüktör etkili maddeler salgılanır. Bu maddeler trombositlerin aktivasyonunu artırarak fibrinojen aracılığıyla yüzey glikoproteinlerinin (glikoprotein 2b/3a) birbirine bağlanmasına neden olur. Bu olaya da agregasyon denir. Agregasyon trombosit aktivasyonun son basamağıdır (84).

2. 3. 2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombosit büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan bir parametre olan ortalama trombosit hacmi ayrıca trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun da dolaylı bir göstergesidir (85, 86, 87). Ortalama trombosit hacim değerleri açısından infant ve çocuk yaş grupları arasında anlamlı farklılık yoktur.

Trombositlerin şekli ve yapısı, otomatik sayıcı tarafından kan örnekleme yapılrken, kullanılan metod, antikoagülan madde çeşidi ve ortam ısısı gibi değerlere göre değişkenlik gösterir. Literatürde etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanılarak yapılan sayımda trombositlerin zamanla şişmesine bağlı olarak MPV'nin daha yüksek saptandığı ve bu durumun 24 saat kadar devam ettiği belirtilirken yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat kullanılarak yapılam sayımda zamanla MPV'de değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Normal MPV değeri 4.5-8.5 fL iken, EDTA ile bu değer 7-13 fL olmaktadır (88,89). Bu nedenle MPV ölçümü için sitratlı kan kullanılması önerilmektedir (90). Dastjerdi ve arkadaşları (91,92) MPV değeri kan alımından en geç 1 saat içinde çalışılması halinde antikoagülan olarak EDTA ve sitrat kullanımının fark oluşturmayacağını belirtmişlerdir.

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik açıdan farklılıklar gösteren diskoid hücrelerdir (93) Kemik iliğinde megakaryositlerin farklı dönemlerde ayrışması trombosit hacmindeki farklılığı meydana getiren ana nedendir (94). Kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımda iken değişmediği

gösterilmiştir. IL-3, IL-6, IL-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetin aracılığıyla megakaryositlerin daha reaktif, geniş trombosit üretmesine yol açarlar. Ortalama trombosit hacmi, dolaşımda bulunan trombositlerin yıkımında artış ile giden immün trombositopenik purpura (İTP), yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) gibi durumlarda, Bernard-Soulier sendromu ve May-Hegglin anomalisi gibi konjenital bozukluklarda artarken, trombosit yapımının bozulduğu aplastik anemi ve lösemide azalır (85, 96). Genç trombositlerin daha büyük olması ve agregasyonlarının daha fazla olması daha aktif olduklarını gösterir (97) Trombosit hacim ve yapısal farklılıkları çeşitli durumlarda ayırıcı tanı açısından klinisyeni yönlendirebilir (85). Ortalama trombosit hacmi, trombositopeninin etiolojisinde üretim azlığı mı yıkım fazlalığı mı olduğunu belirleyebilir (98). Yapılan çalışmalarda diyabet (99), hiperkolesterolemi (100) aterosklerotik renal arter stenozu (101) iskemik inme (102) sigara kullanımı (103), derin ven trombozu (104) reynaud fenomeni (105) ailevi akdeniz ateşi (106) İTP (107) gibi çeşitli durumlarda MPV'nin yüksek olduğu bulunmuştur. İnflamasyon durumunda dolaşımdaki trombositlerin tüketilmesi genç, büyük trombositlerin üretimine neden olmakta bu durum da ortalama trombosit hacminde artışa neden olmaktadır. Aplastik anemide (92) kistik fibroziste (108) akut apandisitte (109) ise MPV azalmış olarak bulunmuştur. Kistik fibroziste gram negatif enfeksiyonlar ve üriner tromboksan atılımına yanıt olarak IL-6 etkisiyle trombosit aktivasyonunun artmış olabileceği sonuç olarak da trombosit üretiminde bozulmaya bağlı MPV' nin düşük saptandığı ileri sürülmüştür. Aplastik anemide de aynı mekanizma ile üretim bozukluğu MPV de azalmaya neden olmuştur. Akut apandisitte ise MPV' nin azalmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır.

2. 3. 3. Trombosit Dağılım Aralığı (PDW)

Bir diğer trombosit aktivasyon belirteci ise PDW' dir. Trombositlerin aktive olduklarında psödopod ile şekil değiştirmeleri PDW'nin belirteç olarak kullanılmasının nedenidir. Trombosit dağılım aralığı periferik venöz kanın EDTA'lı örneğe toplanması ile saptanır. Referans değerler impedans aralığıyla ölçümde 9,0-14,0 fL iken optik sisteme göre % 44- 56 olarak belirlenmiştir (85).

Trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artışıyla PDW artmış olarak saptanır. Artmış PDW ayrıca anizositozu gösterir ve bu da psödopod oluşumuyla ilişkili olabilir.

Trombosit dağılım aralığı MPV'ye göre daha spesifik bir trombosit aktivasyon belirteçidir (110) Literatürde çeşitli hastalıklarla PDW' nin ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlardan İTP ve aplastik anemili hastalar karşılaştırıldığında PDW değerleri bu hastalıkların ayırımında anlamlı bulunmuştur. İmmün trombositopenik purpurada trombosit yıkımına karşı artmış yapıma bağlı olarak gelişen anizositoz nedeniyle PDW artmış olarak bulunmuşken, aplastik anemide trombosit yapımının yetersiz olması nedeniyle PDW düşük olarak saptanmıştır (111) Orak hücreli anemili hastalardaki vazooklüziv krizlerde PDW artmış olarak bulunmuştur. Vazooklüziv krizlerdeki artmış koagülasyon ve megakaryosit hacmi PDW artışından sorumlu tutulmuştur (112) Kawasaki hastalarında ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PDW ve MPV daha düşük bulunmuştur. MPV ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktive trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına ve trombopoetinin inflamatuvar olaylarda hatalı üretimine bağlanmıştır (113). Bir başka çalışmada da değişik hastalık gruplarında PDW değerleri incelendiğinde en düşük değer aplastik anemide saptanmıştır (114).

2. 3. 4. Plateletkrit (PCT)

Plateletkrit (PCT), trombositlerin toplam kan hacmi içindeki yüzdesidir yani $PCT = Plt \times MPV$ dir. Trombosit sayısının düşük ancak çapının büyük olduğu hastalıklarda yararlı olabilir. Çünkü trombosit sayısı düşük olsa da daha büyük trombositler ile trombosit fonksiyonları yerine getirildiğinden bu hastalarda PCT' e bakmak daha yararlı olabilir (115). Plateletkrit, kardiyopulmoner bypass sonrası kanama nedeniyle transfüzyon yapılan hastalarda %1' den az olarak saptanmıştır. Bu PCT' nin trombositopenili hastanın kanamasında trombosit sayısı kadar önemli bir risk olduğunu göstermektedir (116). Yapılan çalışmalar trombosit sayısı ile PCT' nin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve hemostaz için platelet sayısı ve plateletkritin önemli iki unsur olduğunu göstermiştir (4).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Çalışma Tipi

Çalışma prospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

3. 2. Çalışma Evreni

Bu çalışmada Eylül 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Nöroloji Kliniğinde takipli olan, 3 ay- 6 yaş arasında katılma nöbeti tanısı almış, en az 3 atak geçirmiş 34 olgu ile yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı olarak çalışma grubu ile uyumlu Sağlam Çocuk ve Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine “masum üfürüm” nedeniyle başvuran 44 olgu araştırıldı. Power analiz ile örneklem sayısı 34 olgu olarak belirlendi. Belirleme yöntemi olarak standart sapma, güven aralığı (%95) ve hata hızı formülü kullanıldı. Örneklem tipi ardışık olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı. Çalışmaya katılmayı reddedenler, üçten az atak geçirenler, aktif enfeksiyonu olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, kronik böbrek hastalığı olanlar, kronik akciğer hastalığı olanlar, antitrombotik tedavi alan ve QT veya T süresini etkileyebilecek ilaç (diüretik, eritromisin klaritromisin) kullanan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastaların hasta bilgileri olarak yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı belirlendi. Tüm hasta ve kontrol gruplarında zaten rutin olarak bakılmış olan kan sayımında MPV, PDW, Plateletkrit, trombosit sayısı, hemoglobin değerleri belirlendi. Tüm grupların “Cardiovit AT-102 plus” marka EKG cihazı ile 12 derivasyonlu 50 mm/sn hızında 10 mm/mv ile kaydedilmiş elektrokardiyografik incelemede kalp atım hızları ile ventriküler repolarizasyon parametreleri ölçüldü.

Ventriküler repolarizasyon parametreleri olarak ; QT, QT dispersiyonu, QTc, QTc dispersiyon, T peak- T end aralığı (TP-e) , TP-e / QTmax , TP-e / QT min, TP-e / QTc max , TP-e / QTc min değerleri ölçüldü

TP-e/QT ve TP-e/QTc değerleri ölçülürken özellikle V5 derivasyonu önceki çalışmalarda olduğu gibi kullanıldı. Eğer V5 de ölçüm mümkün değil ise, V4, veya V6 kullanıldı.

Çekilen EKG de; kalp atım hızı: İki R dalgası arasındaki küçük kare sayısının 1500'e bölünmesi ile hesaplandı. R-R mesafesi: İki R dalgası arasındaki küçük karelerin 0.02 ile çarpılması ile hesaplandı. QT mesafesi: QRS'in başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre milisaniye cinsinden hesaplandı. Kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc) : Bazett'in formülüne göre $QTc = QT \text{ aralığı} \div RR \text{ aralığının kare kökü}$ şeklinde hesaplandı. QT dispersiyonu: En kısa ve en uzun QT aralık süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı. QTc dispersiyonu : En kısa ve en uzun QTc aralık süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı. T peak- T end aralığı: T dalgasının tepe noktası ile sonlandığı nokta arasında geçen süre olarak hesaplandı.

Hastalıkla ilişkili olarak çalışma grubundaki hastaların atak sıklığı ile en son ataktan beri geçen süre değerleri belirlendi. Siyanotik soluk mikst tip olarak 3 e ayrıldı.

3. 3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 istatistik programına (SPSS Inc., Chicago, IL) kaydedildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım varlığı araştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi uygulanarak analiz edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Student test veya Mann Whitney-U ve ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösterenlerde Student-t testi uygulandı. Normal dağılım olmayan parametrelerde Mann Whitney U testi uygulandı. P değerinin 0.05'den az olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler parametrik ve nonparametrik analizlerine göre, ortalama \pm SD, medyan ve aralık (minimum-maksimum) değerleri verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılma nöbeti tanısı olan 34 hasta ile aynı yaş grubunda katılma nöbeti olmayan 44 hasta dahil edildi. Katılma nöbeti geçiren hastaların 28'inin siyanotik (%82), 4'ünün soluk (%12), 2'sinin mix tipte (%6) nöbet geçirdiği belirlendi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,24$ $p=0,65$). Çalışma grubunda geçirilen atak sayısı ortalama $7,29\pm 8,86$ olarak belirlenirken maksimum 50 minimum 2 kez atak geçirildiği görüldü. Çalışmaya dahil edildiklerinden itibaren en son ataktan sonra geçen süre ortalama $53,76\pm 54,9$ gün iken bu süre maksimum 240 gün minimum 1 gün olarak belirlendi. (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hastaların hemogram ve EKG parametreleri değerlendirildi. Çalışma grubunda hemoglobin değeri ortalama $11,31\pm 1,58$ kontrol grubunda $11,67\pm 1,48$ saptanırken çalışma grubunda en yüksek ve en düşük değerler 15 ve 6,5 kontrol grubunda ise bu değerler 13,8 ve 8,3 saptandı ($p=0,31$). Platelet değeri ortalama çalışma grubunda 405.529 ± 116.470 , kontrol grubunda 382.840 ± 111.738 iken çalışma grubunda en yüksek ve en düşük değerler 612000 ve 166000 kontrol grubunda ise bu değerler 681000 ve 159000 saptandı ($p=0,38$). Plateletkrit değeri çalışma grubu için ortalama $0,31\pm 0,09$ kontrol grubu için $0,31\pm 0,08$ saptandı ($p=0,91$). Çalışma grubunda en yüksek ve en düşük PCT değerleri 0,50 ve 0,14 iken bu değerler kontrol grubunda 0,54 ve 0,12 saptandı. MPV değeri çalışma grubunda ortalama $7,91\pm 0,81$ kontrol grubunda $8,13\pm 0,8$ saptandı ($p=0,24$). Çalışma grubunda saptanan en yüksek ve en düşük MPV değerleri 9,4 ve 6,5 iken bu değerler kontrol grubunda 10,4 ve 6,8 bulundu. PDW değeri çalışma grubunda ortalama $16,55\pm 0,57$ kontrol grubunda $16,27\pm 1,02$ saptandı ($p=0,15$) Çalışma grubunda saptanan en yüksek ve en düşük PDW değerleri 18 ve 15,7 iken bu değerler kontrol grubunda 17,7 ve 12,8 bulundu. Her iki grup arasında hemogramda bakılan hemoglobin, platelet, plateletkrit, MPV ve PDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

(Tablo 3)

Tablo 2: Katılma nöbeti olan ve olmayan olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışma (N=34)	Kontrol (N=44)	P değeri
Yaş (Ay)	22,09 ± 17	27,82 ± 24,38	0,24
Cinsiyet (Kız/Erkek)	%44,1 / %55,9 (N=15, N=19)	%38,6 %61,4 (N=17,N=27)	0,65
Atak sıklığı (Ayda)	Ort±SD	Max/Min	
	7,29±8,86	50/2	
Ataktan sonra geçen süre (Gün)	53,76±54,9	240/1	
Atak tipi	Siyanotik	%82,3 (n=28)	
	Soluk	%11,7 (n=4)	
	Mikst	%6 (n=2)	

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunda hemoglobin, trombosit sayısı ve trombosit aktivasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	Çalışma (N=34)	Kontrol (N=44)	P değeri*
Hemoglobin (g/dl)	11,31 ± 1,58	11,67 ± 1,48	0,31
Platelet (/uL)	405.529 ± 116.470	382.840 ± 111.738	0,38
Plateletkrit (%)	0,31 ± 0,09	0,31 ± 0,08	0,91
MPV (fL)	7,91 ± 0,81	8,13 ± 0,8	0,24
PDW (%)	16,55 ± 0,57	16,27 ± 1,02	0,15

* Student t testi uygulanmıştır.

Kalp hızı çalışma grubunda ortalama $130,5 \pm 25,3$ saptanırken kontrol grubunda $130,5 \pm 25,7$ olup çalışma grubunda bulunan en yüksek ve en düşük kalp hızı değerleri 200 ve 83 iken bu değerler kontrol grubu için 187 ve 75 saptanmıştır ($p=0,82$). RR mesafesi çalışma grubunda ortalama $0,47 \pm 0,08$ ve kontrol grubunda ortalama $0,47 \pm 0,1$ saptandı ($p=0,85$). Çalışma grubunda ölçülen en yüksek ve en düşük RR mesafesi 0,72 ve 0,30 iken bu değerler kontrol grubu için 0,8 ve 0,32 bulundu. QT dispersiyonu çalışma grubunda ortalama $72,4 \pm 23,5$ kontrol grubunda ortalama $57,73 \pm 24,4$ olup çalışma grubu için ölçülen en yüksek ve en düşük değerler 120 ve 40, kontrol grubu için bu değerler 120 ve 20 saptanmıştır (**$p=0,006$**). QTc dispersiyonu çalışma grubunda ortalama $106,5 \pm 33,6$ ve kontrol grubunda ortalama $83,7 \pm 33,6$ iken çalışma grubunda ölçülen en yüksek ve en düşük QTc dispersiyonu değerleri 189,7 ve 54,4 olup bu değerler kontrol grubunda 160,3 ve 27,7 saptandı (**$p=0,007$**). V5 derivasyonunda bakılan QTc değeri çalışma grubunda ortalama $381,38 \pm 37,81$ olup en yüksek 442,72 en düşük 301,51 saptanmıştır. Kontrol grubunda ise ortalama QTcV5 değeri $369,75 \pm 38,79$ iken en yüksek 466,67 en düşük 300 saptanmıştır ($p=0,053$). Tpe/QTmax oranı çalışma ve kontrol grubunda ortalama $0,13 \pm 0,01$ saptanmış olup çalışma grubunda bulunan en yüksek ve en düşük değerler

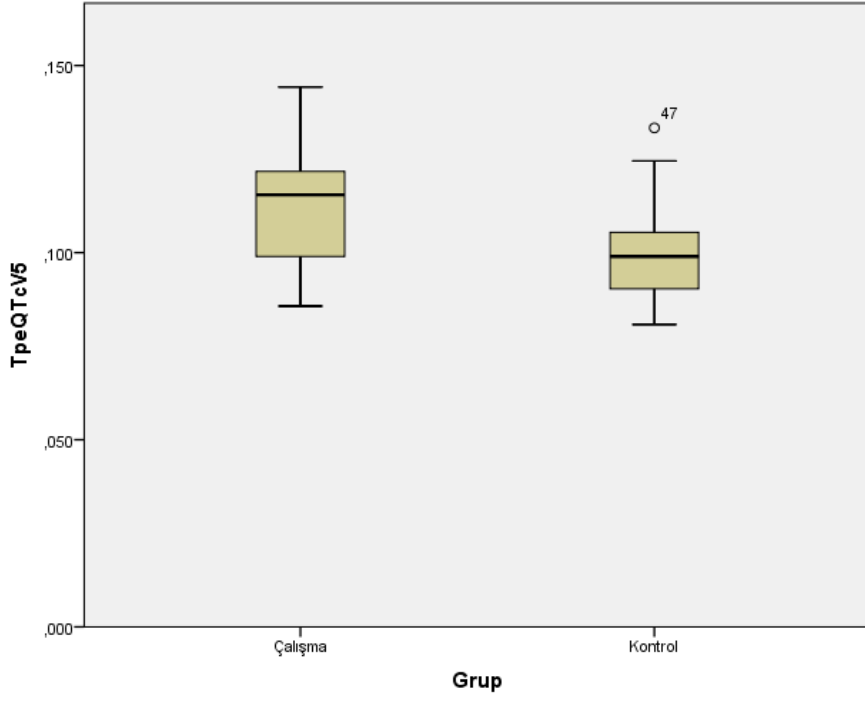
0,2 ve 0,11, kontrol grubunda ise bu değerler 0,16 ve 0,11 bulundu ($p=0,08$). Tpe/QTmin oranı çalışma grubunda ortalama $0,18\pm 0,02$ ve kontrol grubunda $0,16\pm 0,01$ saptanırken çalışma grubunda bulunan en yüksek ve en düşük değerler 0,25 ve 0,14 kontrol grubunda ise bu değerler 0,2 ve 0,12 bulundu ($p<0,001$). Tpe/QTcmax oranı çalışma grubunda ortalama $0,09\pm 0,01$ ve kontrol grubunda $0,09\pm 0,007$ saptandı ($p=0,35$). Çalışma grubunda bulunan en yüksek ve en düşük değerler 0,14 ve 0,08 iken bu değerler kontrol grubunda 0,11 ve 0,08 bulundu. Tpe/QTcmin oranı çalışma grubunda ortalama $0,11\pm 0,01$ ve kontrol grubunda $0,10\pm 0,01$ bulunurken çalışma grubunda saptanan en yüksek ve en düşük değerler 0,14 ve 0,09 ve kontrol grubu için bu değerler 0,14 ve 0,08 bulundu ($p<0,001$). Tpe/QTV5 oranı çalışma grubunda ortalama $0,16\pm 0,02$ ve kontrol grubunda $0,14\pm 0,01$ iken çalışma grubunda bulunan en yüksek ve en düşük değerler 0,22 ve 0,12 olup kontrol grubu için bu değerler 0,16 ve 0,11 saptandı ($p<0,001$). Tpe/QTcV5 oranı çalışma grubunda ortalama $0,11\pm 0,01$ ve kontrol grubunda $0,09\pm 0,01$ bulundu ($p=0,001$). Çalışma grubunda bu oran için en yüksek ve en düşük değerler 0,14 ve 0,08 iken kontrol grubu için bu değerler 0,13 ve 0,08 bulundu. Mann-Whitney *U* testine göre çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen QTd, QTcd, Tpe/QTmin, Tpe/QTcmin, Tpe/QTV5 ve Tpe/QTcV5 değerleri arasında anlamlı bir fark vardır. ($p=0,006$. $p=0,007$. $p<0,001$. $p<0,001$. $p<0,001$. $p=0,001$.) Kalp atım hızı, RR mesafesi, QTcV5, Tpe/QTmax, Tpe/QTcmax değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,82$. $p=0,85$. $p=0,053$. $p=0,08$. $p=0,35$.)

(Tablo 4), (Şekil 6), (Şekil 7), (Şekil 8).

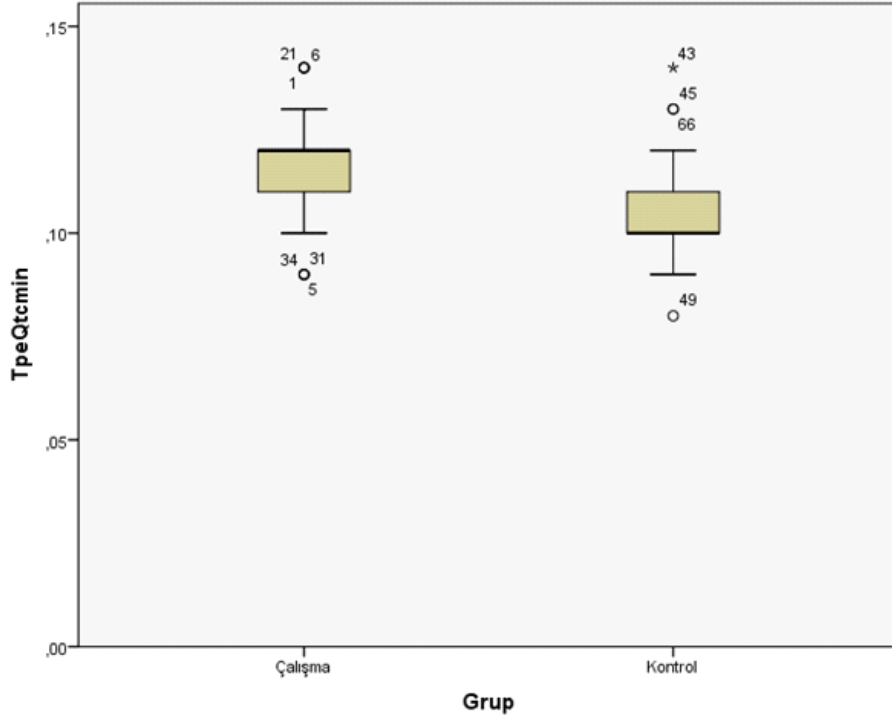
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda kalp hızı ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Çalışma (N=34)			Kontrol (N=44)			P değeri **
	Ort ± SD	Median	Max/Min	Ort ± SD	Median	Max/Min	
Kalp hızı	130,5±25,3	125	200/83	130,5±25,7	125	187/75	0,82
RR	0,47±0,08	0,48	0,72/0,30	0,47±0,1	0,48	0,80/0,32	0,85
QTd	72,9±23,5	80	120/40	57,7±24,4	40	120/20	0,006
QTcd	106,5±33,6	110,9	189,7/54,4	83,7±33,6	64,9	160,3/27,7	0,007
QTcV5	381,38±37,81	388,29	442,72/301,51	369,75±38,79	374,16	466,67/300	0,053
Tpe/QTmax	0,13±0,01	0,14	0,20/0,11	0,13±0,01	0,14	0,16/0,11	0,08
Tpe/QTmin	0,18±0,02	0,20	0,25/0,14	0,16±0,01	0,16	0,20/0,12	<0,001
Tpe/QTcmax	0,09±0,01	0,09	0,14/0,08	0,09±0,007	0,09	0,11/0,08	0,35
Tpe/QTcmin	0,11±0,01	0,12	0,14/0,09	0,10±0,01	0,10	0,14/0,08	<0,001
Tpe/QTV5	0,16±0,02	0,16	0,22/0,12	0,14±0,01	0,14	0,16/0,11	<0,001
Tpe/QTcV5	0,11±0,01	0,11	0,14/0,08	0,09±0,01	0,09	0,13/0,08	0,001

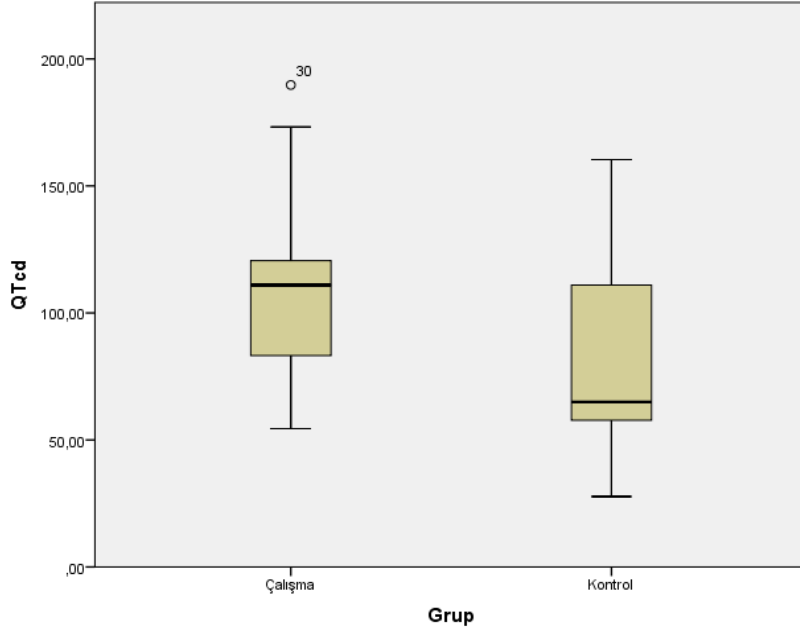
** Mann-Whitney U testi kullanılmıştır



Şekil 6: Çalışma ve kontrol grupları arasında Tpe/QTcV5 oranlarının karşılaştırılması



Şekil 7: Çalışma ve kontrol grupları arasında Tpe/QTcmin oranlarının karşılaştırılması



Şekil 8: Çalışma ve kontrol grupları arasında QTcd dispersiyonlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya Eylül 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Nöroloji Kliniğinde takipli olan, 3 ay-6 yaş arasında katılma nöbeti tanısı almış, en az 3 atak geçirmiş 34 olgu ile yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı olarak çalışma grubu ile uyumlu katılma nöbeti olmayan 44 olgu dahil edildi. Katılma nöbeti tanılı olgular ile sağlıklı çocuklarda EKG’de ventriküler repolarizasyon parametreleri ve trombosit aktivasyon belirteçleri karşılaştırıldı.

Katılma nöbeti sağlıklı çocukların yaklaşık %1 ile %4,6’sında görülür. Kızlarda ve erkeklerde hemen hemen benzer oranlarda görülse de erkeklerde hafifçe belirgin olduğunu bildiren yayınlar vardır (2,40). Işıkay ve ark. yaptıkları çalışmada 180 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların 65 (%36,1) ’i kız ve 115 (%63,9) ’i erkek ve hastaların genel yaş ortalaması 15,19±16,92 ay (1-128 ay) olarak bulunmuştur (41). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak katılma nöbeti olanların 19’u (%55,9) erkek, 15’i (%44,1) kızdı ve hastaların ortalama yaşı 22,09±17 aydı.

Çalışmamızda katılma nöbeti geçirenlerin geçirdiği nöbet sayısı min. Ayda 2 kez max. 50 kez olup, ortalama ayda 7,29±8,86 kez tespit edilmiştir. Atakların gün içerisinde birden çok da olabildiği, ayda bir veya nadir de olsa yılda bir gibi bir sıklıkta da görülebildiği gösterilmiştir. Özdemir ve ark. (42) yaptığı çalışmada katılma nöbeti geçiren olgularda ayda ortalama 8 nöbet görüldüğü belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %50 sinin haftada en az bir nöbet geçirdiği belirtilmiştir (7). Hastalarımızda ataklardan sonra geçen süre ile EKG’de ventriküler repolarizasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lambrosso ve Lerman’ın yaptığı çalışmada hastaların %62’sinin siyanotik, %19’unun soluk ve %19’unun mikst tip nöbet geçirdiği bulunmuştur (10). Çalışmamızda siyanotik tip %82,3, soluk tip %11,7 ve mikst tipin %6 oranda görüldüğü, siyanotik tip nöbetin belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın tümüne EKG çekildi. Katılma nöbetlerinin ayırıcı tanısında yer alan uzun QT sendromlarını dışlamak adına tüm olguların QTc oranları ile diğer ventriküler repolarizasyon parametrelerine bakıldı. QT aralığı ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen sürelerin toplamı olup esas olarak

ventrikül repolarizasyonu gösterir. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan kısım. İlaç kullanımı, elektrolit imbalansı, yapısal kalp hastalıkları ve otonomik tonustaki değişiklikler QT aralığının etkileyen faktörlerdendir. QT aralığı kalp atım hızına göre değişmekte olup kalp hızının arttığı durumlarda kısalmakta, kalp hızının azaldığı durumlarda uzamaktadır. Bu nedenle klinik pratikte QT aralığının düzeltilmiş değerleri daha çok tercih edilir ve daha güvenilir sonuçlar verir. Çekilen 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki farkın hesaplanması ile oluşan QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonun heterojenitesini gösterir. Yapılan çalışmalarda QT dispersiyonunun artması ile ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ventriküler aritmi riskinin kolay ve non-invaziv şekilde tanınmasının sağlanması QT dispersiyonunun en önemli avantajıdır. QT dispersiyonundaki artışlar miyokard repolarizasyon homojenitesinin bozulduğunu, heterojenitenin arttığını yansıttığından dolayı çeşitli kardiyak patolojilerde ciddi ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılmıştır. Aynı şekilde maksimum QTc ile minimum QTc süreleri arasındaki fark olan QTc dispersiyonu da ventrikül repolarizasyon heterojenitesini yansıtır ve ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılır (67,68,69). Ventriküler aritmi riskini belirten parametrelerden bir diğeri de Tp-e aralığıdır. Tp-e aralığı; T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta arasındaki mesafe olarak hesaplanır. Ventriküler repolarizasyonu gösteren diğer belirteçler Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarıdır (70). Klinik pratikte Tp-e süresi, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarıyla birlikte ventriküler aritminojenezin göstergeleri olarak yerleri vardır (71,72). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarını kalp hızı etkilemediğinden QTc ve QT dispersiyonuna göre daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilir. Ventriküler repolarizasyonu bozan mitral valv prolapsusu, koroner arter hastalıkları, miyokard iskemisi, yapısal kardiyak hastalıklar, hipertrofik kardimiyopati, Brugada sendromu, uzun QT sendromu ve diğer kanallopatilerde bu üç parametrede değişiklikler meydana gelmekte, aritmi ve ani kardiyak ölüm riski artmaktadır.

Katılma nöbetinin altta yatan nedenleri ve patogenezi halen net olarak anlaşılammıştır. Bazı çalışmalarda sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki dengesizliğin bulguların nedeni olduğu ileri sürülmüştür (7,27). Anıl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (18) katılma nöbeti olan hastalarda tespit edilen

artmış bazal kalp hızı, artmış diyastolik kan basıncı ve anormal pupil reaksiyonları dahil otonomik reflekslerin anormalliği bu çocuklarda altta yatan otonomik disfonksiyona bağlanmıştır. Sempatik aktivitenin artması siyanotik nöbetlere neden olurken parasempatik hiperaktivite soluk nöbetlere neden olmaktadır. Sempatik ve parasempatik stimülasyonun artması QT intervalı, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunu etkileyebilmektedir (43,75,76) Bradikardi ve asistolinin dahi eşlik ettiği olgular rapor edilmiştir, bradikardi ve asistolinin daha çok aşırı parasempatik aktivite ile ilişkili olduğu, bu artışın dolaylı olarak beyin hipoperfüzyonu, nöbet ve bilinç kaybına neden olduğu ileri sürülmüştür (27,63). Bradikardi ve asistolün eşlik ettiği katılma nöbetli olgulara uygulanan kardiyak pacemaker tedavisinin semptomatik olarak etkili olduğu fakat katılma nöbeti sıklığını değiştirmediği gösterilmiştir (48,50).

Southall ve ark. 1985 ve 1990 yıllarında yaptıkları iki ayrı çalışmada katılma nöbetli olgularda solunum fizyolojisini araştırmışlar ve hızlı başlaması ve hipoksemin ağırlığı nedeniyle intrapulmoner bir şant mekanizmasının olabileceğini belirtmişlerdir (26).

Kahn ve ark. tarafından 1990'da yapılan katılma nöbeti ile kardiyorespiratuar kontrol mekanizması arasındaki bağlantıyı inceleyen uyku çalışmasında hasta grubunda NREM evre III'ün daha kısa olduğu, uyanıklık zamanının daha uzun olduğu ve uyku evre değişikliklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hasta grubunda bazı olgularda tespit edilen uyku sırasındaki hava yolu obstrüksiyonun otonom sinir sistemi ile ilişkili olması nedeniyle katılma nöbetli olgularda nöbet sırasında ve uykuda olan obstrüksiyonun otonom sistem kontrol mekanizmaları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (3). Di Mario ve Burleson tarafından 1993 yılında yapılan çalışmada ise siyanotik tipli hastalarda supin pozisyondan doğrulduktan 15 saniye sonra kalp atım hızında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu ve benzer şekilde diastolik kan basıncında da anlamlı bir artışın olduğu belirtilmiştir. Soluk ataklı olgularda ise bu manevra sırasında kalp hızındaki artış yeterli olmazken kan basıncında da düşme olduğu görülmüştür. Normalde beklenen ise baroreseptörler yoluyla beyin sapına giden uyarılarla birlikte sempatik aktivitenin artarak vasokonstrüksiyona ve ortalama arteryel basıncında artmaya neden olması ve sinoatriyal düğüm üzerindeki parasempatik aktivitenin azalması ile kalp hızının

artmasıdır (27). 1967 ve 1978 yıllarında sırasıyla Lombroso ve Lerman ile Stephenson tarafından okülokardiyak refleksi tetiklemek ve vagal tonusu değerlendirmek amacıyla katılma nöbetli olgulara oküler kompresyon uygulanmış, soluk nöbetli olguların %61-78'inde 2 saniyeden uzun süren asistoli görülürken siyanotik nöbetli olguların sadece %23-26'sında asistoli görülmüştür. Ayrıca kardiyak monitorizasyon esnasında spontan nöbet geçirdiği tespit edilen olgularda da atakların vagal yolla oluştuğu ve asistoli ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Asistolinin uzaması refleks anoksik nöbetlere yol açabilir (26)

Daha önce diyabetik ve primer otonomik bozukluğu olan hastalarda yapılmış çalışmalarda otonomik disfonksiyonun QT dispersiyonunu etkilediği gösterilmiştir (73,74). Akalın ve ark. (43) yaptıkları çalışmada katılma nöbeti olan hastalarda QT ve QTc dispersiyonunun arttığını tespit etmişler ve bu durumun katılma nöbeti olan hastalardaki olası otonomik disfonksiyondan kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Dimario (44) da yaptığı çalışmada katılma nöbeti olan hastalarda QT ve QTc dispersiyonunun artmış olduğunu tespit etmiştir. Yine İran'da yapılan bir çalışmada katılma nöbetli hastalarda QTd ve QTcd çalışma grubuna göre daha yüksek saptanmış olup katılma nöbetli hastalarda uzun QT sendromu olasılığının daha fazla olma ihtimaline karşın bu hastaların ani ölüm riski nedeni ile zamanında ve doğru bir şekilde EKG ile değerlendirilmeleri gerektiği vurgusu yapılmıştır (77). Başka bir çalışmada katılma nöbetli olgularda karşılaştırılan QTd değerlerinde anlamlı farklılık saptanmaz iken QTcd değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun QTc dispersiyonunun, QT dispersiyonuna kıyasla ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin daha hassas bir belirteci olma ihtimalinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada katılma nöbeti olan hastalarda ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının bir yansıması olan Tp-e dispersiyonu da daha yüksek saptanmıştır. Ventriküler repolarizasyon parametrelerindeki bu farklılık yine otonomik disfonksiyona bağlanmıştır (78). Ancak Kolkıran ve ark. (14) yaptıkları çalışmada katılma nöbetli çocuklarda ventriküler repolarizasyon parametrelerinde farklılık gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde daha önce katılma nöbeti ile Tpe/Qt ve Tpe/QTc oranlarının karşılaştırıldığı herhangi bir yayına rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise katılma nöbeti olan grupta QT ve QTc dispersiyonları ile Tpe/QT ile Tpe/QTc oranlarının artmış olduğu fakat V5

derivasyonunda ölçülen QTc değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı gösterildi. 4 hastada uzun QTc olduğu tespit edildi ve bu hastalara ulaşılarak Çocuk Kardiyoloji birimince takibe alınması sağlandı. Uzun QT olan olguların tamamı kontrol grubundaydı.

Katılma nöbetlerinin aile ile çocuk arasında oluşan davranışsal problemlerin sonucu oluştuğuna yönelik yapılan çalışmalarda bazı ebeveynlerin çocuklarına karşı aşırı korumacı ve aşırı bağlı oldukları görülmüştür. Ayrıca, konvülziyon ve yaşamı tehdit edici olaylar ile karışabilmesi nedeniyle, katılma nöbetleri iyi huylu olmasına rağmen ailede panik ve korkuya sebep olabilmektedir. Bu ebeveynler çocuk ile bağlanma ve onu anlamada daha fazla genel stres ve bozulma yaşarlar (37,65). Özellikle katı beslenme rejimi ile beslenen veya zamanından önce tuvalet eğitimi verilen çocukların genellikle dirençli ve protestocu oldukları gösterilmiştir (66) Katılma nöbetlerinde çoğu atak korku, öfke, hayal kırıklığı gibi emosyonel faktörler ile tetiklendiğinden bazı çocukların bu atakları manipülatif araç olarak kullanması olasıdır (66). Çocuk ile ebeveyn arasında yaşanan bu davranışsal problemler sempatik sistem aktivasyonuna neden olarak ventriküler repolarizasyonu bozmuş olabilir.

Demir eksikliği anemisi ile katılma nöbeti arasındaki ilişki bugüne kadar yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur (1,9,25,38). Buna karşın bazı araştırmalarda da katılma nöbeti ve kontrol grubu arasında hemoglobin seviyesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (19,45). Çalışmamızda katılma nöbeti grubu ile kontrol grubu demir eksikliği anemisi açısından karşılaştırılmasa da her iki grup arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Katılma nöbeti ile otonom sinir sistemi disregulasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur (1, 27, 14). Otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkisini göstermek adına çalışmamızda EKG de değerlendirilen ventriküler repolarizasyon parametreleri dışında trombositlerin aktivasyonunu gösteren, hemogramda bakılan platelet, plateletkrit, PDW ve MPV değerleri incelendi. Daha önce yapılan çalışmalarda obstrüktif uyku sendromu gibi otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklarda hipoksiye sekonder trombosit aktivasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak MPV değerlerinde anlamlı farklılık bulunduğu ortaya konmuştur (46). Yine literatürde yapılan çalışmalarda MPV ve PDW'nin ailevi

akdeniz ateşi, romatoid artrit, diyabet gibi inflamatuvar hastalıklar ile olan ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmalardan çıkan sonuç MPV ve PDW değerlerinin bu hastalıkların alevlenme dönemlerinde değişkenlik gösterdiği yönündedir (47). Bizim çalışmamızda bakılan trombosit aktivasyon belirteçlerinde her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Daha önce çocuklarda katılma nöbeti olan olgularda trombosit aktivasyon parametreleri bakılmamış olduğundan bu bulgunun değerli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak, dışlanma kriterleri ve çalışmaya katılım gönüllüğü nedenlerinden dolayı hasta sayısı azdır. Bir diğer kısıtlılık, analizimiz sadece belli bir zaman dilimini kapsamakta olup hastaların uzun dönemli takipteki durumlarının incelenmemesidir. Üçüncü olarak, son katılma nöbetinden sonra geçen süre ve katılma nöbet sayıları hastalarımızda değişkenlik göstermektedir, bu durumun EKG parametrelerini değiştirip değiştirmeyeceğini ön görmek olası değildir.

6. SONUÇLAR

- Katılma nöbeti erkek cinsiyette daha fazla saptandı ve hastaların ortalama yaşı $22,09 \pm 17$ aydı.
- Katılma nöbeti geçirenlerin geçirdiği nöbet sayısı min. Ayda 2 kez max. 50 kez olup, ortalama ayda $7,29 \pm 8,86$ kez olduğu saptanmıştır.
- Ataklardan sonra geçen süre ile EKG'de ventriküler repolarizasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Siyanotik tip %82,3, soluk tip %11,7 ve mikst tip %6 oranda görüldü.
- Katılma nöbeti olan grupta otonomik disfonksiyonun yansıması olarak QT ve QTc dispersiyonları ile Tpe/QT ile Tpe/QTc oranları yüksek saptandı. Bu bulguların aynı zamanda ventriküler aritmilere olan yatkınlığı da göz önüne alındığında, bu olguların gelişebilecek aritmiler açısından da izlenmesi gerekebilir.
- Her iki grup arasında kalp atım hızı ve RR mesafesi açısından farklılık saptanmadı. Ayrıca bradikardi ve asistoli gibi aşırı parasempatik aktiviteye bağlı gelişen durumlar görülmedi.
- Tamamı kontrol grubundan olan 4 hastada uzun QTc olduğu tespit edildi ve bu hastalara ulaşılarak Çocuk Kardiyoloji birimince takibe alınması sağlandı.
- Demir eksikliği anemisi ile katılma nöbeti arasındaki ilişki daha önceden gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda her iki grup arasında hemoglobin değerleri açısından farklılık saptanmadı.
- Trombosit aktivasyon belirteçleri olan MPV, PDW ve PCT değerleri her iki grupta farklı saptanmadı. Daha önce katılma nöbeti ile otonom sinir sistemi disregulasyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için trombosit aktivasyon parametreleri çalışılmamıştır.
- Katılma nöbeti patofizyolojisinde ön planda otonomik disfonksiyon olup ebeveyn ile çocuk arasındaki davranışsal problemler de bunun bir kaynağı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Am J Dis Child*, 146:125-131, 1992.
2. Evans OB. Breath holding spells. *Pediatr Ann*, 26(7):410-4, 1997.
3. Kahn A, Grosswasser J. Brief airway obstructions during sleep in infants with breath holding spells. *J Pediatr*, 117(2):188-193, 1990.
4. Threatte, G.A., *Usefulness of the mean platelet volume*. Clinics in laboratory medicine, 1993. (4): p. 937-50.
5. Insulin resistance is associated with longitudinal changes of cardiac repolarization heterogeneity in apparently healthy subjects . *Cardiol Ther* (2019) 8:239–251 (3)
6. Roddy MS, Ashwal S, Schneider S. Venipuncture fits: a form of reflex anoxic seizures. *Pediatrics*, 72:715-718, 1983
7. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breathholding spells. *Pediatrics*, 107:265–269, 2001.
8. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath holding spells. *J Pediatr*, 130:547-550, 1997.
9. Mocan H, Yildiran A, Orhan F, Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child*, 81:261-262, 1999.
10. Lambrosso CT., et al., Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics*, 1967 Apr. 39(4):p.563-81.
11. Breningstall GN. Breath-holding spells. *Pediatr Neurol*, 1996. p.14:91.
12. Gauk EW., et al. Mechanism of seizures associated with breath-holding spells. *N Engl J Med*, 1963 Jun 27. 268:p.1436-41.
13. Southall, DP., et al., Recurrent cyanotic episodes with severe arterial hypoxaemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden death. *Arch Dis Child*, Sep 1990. 65(9):p.953–961.
14. Kolkiran A., et al., Autonomic nervous system functions in children with breath holding spells and effects of iron deficiency. *Acta Paediatr*, 2005. 94:p.1227
15. Kotagal P., et al., Paroxysmal Nonepileptic Events in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 2002; 110:e46 DOI: 10.1542/peds.110.4.e46.
16. American Academy of Pediatrics. (2017). *Pediatric clinical practice guidelines & policies*. American Academy of Pediatrics.
17. Hay, W. W., Levin, M. J., Deterding, R. R., Abzug, M. J., & Sondheimer, J. M. (Eds.). (2009). *Current diagnosis & treatment: Pediatrics*. McGraw-Hill Medical.
18. Anil, B. G., Nedunchezian, K., Jayanthini, V., & Pathmanabhan, M. (2005). Breath holding spells: evaluation of autonomic nervous system function. *Indian pediatrics*, 42(9), 923.
19. Laxdal T., et al., Cyanotic and pallid syncopal attacks in children (breath-holding spells). *Dev Med Child Neurol*. 1969 Dec. 11(6):p.755-63.
20. Brown, L. J., Collier, R. J., Miller, L. T. (2018). *Pediatrics*. Wolters Kluwer (second edition)

21. Daroff, R. B., & Aminoff, M. J. (2014). *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic press (second edition).
22. Holowach J., et al., Breath-holding spells and anemia. *N Engl J Med*, 1963 Jan 3. 268:p.21-3.
23. Yager JY., et al., Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol*, 2002. 27:p.85-92.
24. Ghai, O. P. (2001). *GHAI Essential Pediatrics*. Mehta Publishers.
25. Orii, K. E., Kato, Z., Osamu, F., Funato, M., Kubodera, K., Inoue, R., ... & Kondo, (2002). Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *Journal of child neurology*, 17(5), 337-340.
26. Roddy MS. Breath holding spells and reflex anoxic seizures. *Pediatric Neurology, Part 7(Non epileptiform Paroxysmal Disorders and Disorders of Sleep)*, Chapter 49:759-762, 2001.
27. DiMario FJ, Burleson JA. Clinical and laboratory observations: Behavior profile of children with severe breath holding spells. *J Pediatr*, 122:488- 491,1993.
28. Haverkamp F., et al., Traditional view empirically revisited: normal intellectual functioning in breath holding spells. *Eur J Pediatr*, 1998 Apr. 157(4):p.354.
29. Olsen AL., et al., Long-term prognosis for children with breath-holding spells. *Dan Med Bull*, 2010 Nov. 57(11):p. A4217.
30. Moorjani, Bl., et al., Breath-holding spells and prolonged seizures. *Ann Neurol* 1995. 38:p.512.
31. Kuhle S., et al., Prolonged generalized epileptic seizures triggered by breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 2000;23:p.271-273.
32. Mahloudji M., Clinical neurological aspects of familial dysautonomia. *J Neurol Sci*, 1970. 11:p.383-95
33. Axelrod FB., et al., Familial dysautonomia:Diagnosis, pathogenesis and management. *Adv Pediatr*, 1973. 21:p.75-96
34. Emery ES., et al., Status epilepticus secondary to breath-holding and pallid syncopal spells. *Neurology*, 1990 May. 40(5):p. 859.
35. Allan WC, et al., Seizures, syncope, or breath-holding presenting to the pediatric neurologist--when is the etiology a life-threatening arrhythmia?. *Semin Pediatr Neurol*, 2005 Mar. 12(1):p.2-9.
36. Boon R., et al., Does iron have a place in the management of breathe holding spells *Arch Dis Child Neurol*, 2001. 16:p.697
37. Mattie-Luksic M, DiMario FJ. Assessment of stress in mothers of children with severe breath-holding spells. *Pediatrics*. 2000 Jul. 106(1 Pt 1):1-5.
38. DiMario FJ Jr1, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breathholding spells. *J Pediatr*, 1997 Apr. 130(4):p.647-51.
39. Horrocks IA., et al., Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch Dis Child*. 2005, Dec. 90(12):p. 1283-7.
40. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr*, 29:281-300, 1999.
41. Işıkkay, S. (2014). Katılma Nöbeti Olan 180 Çocuk Hastanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 23 (2), 53-58.

- 42.Özdemir Ö, Çalışkan Can S, Semizel E, Okan MS. Clinical and laboratory findings of patients with breath holding spells. *Güncel Pediatr Derg*, 7(2):68-75, 2009.
- 43.Akalın F, Turan S, Gu'ran T, Ayabakan C, Yılmaz Y. Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr*, 93:770–774, 2004
44. DiMario FJ. Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr* 93:728–730, 2004.
45. Maulsby R, Kelleway P. Transient hypoxic crisis in children. In *Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy*. Ed:P Kelleway. New York, Grune and Stratton, 1964. p.349-360.
- 46.Erden E , Yengil E , Tunce E. Et al. Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4 (4): 492-496
47. Akarsu, S., A.N.Ç. Kurt, A. Kurt, ve ark., *Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri*. *Turkish Archives of Pediatrics*, 2006. 41: p. 208-13.
48. Kelly AM., et al., Breath-holding spells associated with significant bradycardia: successful treatment with permanent pacemaker implantation. *Pediatrics*, 2001 Sep;108(3):p. 698-702.
49. Carano N., et al., Glycopyrrolate and theophylline for the treatment of severe pallid breath-holding spells. *Pediatrics*, 2013 Apr. 131(4):e1280-3. doi:10.1542/peds.2012-0182. Epub 2013 Mar 18
50. Kohyama J., et al., Rapid eye movement sleep in breath holders. *J Child Neurol*, 2000 Jul. 15(7):p. 449-52.
51. Guillemainault C., et al., Cyanotic breath-holding spells in children respond to adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing. *J Sleep Res*, 2007 Dec.16(4):p. 406-13.
- 52.Wagner GS. *Marriott's Practical Electrocardiography*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.22-353.Park MK, Guntheroth WG. *How to read pediatric ECGs*. 2nd ed. Chicago- London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.1-6.
- 54.Park MK, Guntheroth WG. *How to read pediatric ECGs*. 2nd ed. Chicago-London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.50-9.
- 55.Wagner GS. *Marriott's Practical Electrocardiography*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.72-90.
- 56- Guyton AC, Hall JE. Rhythmical excitation of the heart. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006: 116- 22.
- 57.Park MK, Guntheroth G. *Normal ECG Values and Deviations from Normal*. In: Park MK, Guntheroth G, editors. *How to read pediatric ECGs*. 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book 1992: 1-54.
- 58.. Park MK, Guntheroth WG. *How to read pedi- atric ECGs*. 2nd ed. Chicago-London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.29-36.
- 59.Funk-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72:17B.
- 60.Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004; 93:1017.

61. Carey, W. B., Crocker, A. C., Elias, E. R., Feldman, H. M., & Coleman, W. L. (2009). *Developmental Behavioral Pediatrics E-Book*. Elsevier Health Sciences.
62. Donma MM., et al., Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. *Pediatr Neurol*, 1998 Jan. 18(1):p. 41-5.
63. Tsikouris JP, Klugger J, Song J, et al. Changes in p-wave dispersion and p wave duration after openheart surgery are associated with peak incidence of atrial fibrillation. *Heart Lung* 2001;30(6):466-
64. Calik M, Oguz E, Sarikaya S, Kandemir H, Yoldas TK. Melatonin can be used to treat childhood breath-holding spells. *J Child Neurol* 2015; 30(8): 1089.
65. Eliacik K, Bolat N, Kanik A, et al. Parental attitude, depression, anxiety in mothers, family functioning and breath-holding spells: A case control study. *J Paediatr Child Health* 2016; 52(5): 561-5.
66. Leung AK. Breath-holding spells. In: Leung AK, Ed. *Common problems in ambulatory pediatrics: Anticipatory guidance and behavioral pediatrics*. New York: Nova Science Publishers, Inc.,2011, 97-102
- 67.Tutar HE, Öcaı B, imamođlu A, Atalay S: Dispersion of the QT and QTc interval in healthy children, and effect of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 1998;80: 11 -9
- 68.Day CP, Mc Comb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patient with long QT interval. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
- 69.Lee KW, Okin PM, Kligfield P. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134: 1005-1013.
- 70.Masayuki F, Tadayoshi H, Marina K, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1268–72.
- 71.Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41:575–580.
- 72.Gupta P, Patel C, PatelH, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT,et al. T(p-e) ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41:567–574.
73. Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJ, Robertson RM. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of the autonomic failure. *Am Heart J* 1998; 136: 664
74. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients withdiabetes mellitus. *J Am Col Cardiol* 1995; 26: 859–63
75. Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 93–8
76. Kautzner J, Hartikainen JEK, Heald S, Camm AJ, Malik M. The effects of reflex parasympathetic stimulation on the QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1229–3
77. Movahedian AH, Heidarzadeh Arani M, Motaharizad M, Mousavi GA, Mosayebi Z. Evaluation of QT Dispersion in Children with Breath Holding Spells. *Iran J Child Neurol*. Winter 2016; 10(1):25-30.

78. Hamid Amoozgar¹, MD; Fazl Saleh¹, MD; Nahal Farhani¹, MD; Mohammad Rafiei², MD; Soroor Inaloo², MD; Ali-Akbar Asadipooya², MD. Cardiac Repolarization Changes in the Children with Breath-Holding Spells Iran J Pediatr. 2013 Dec;23(6):687-92.
79. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. J Electrocardiol 2004;37 suppl: 81-90.
80. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. Nord J Psychiatry 1993;30: 41-47.
81. Antzelevitch C. Tpeak–Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. European journal of clinical investigation 2001;31: 555-7.
82. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo X, Camm AJ, Malik M. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak–T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy . Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:2376
83. Greer, J.P., M.M. Wintrobe, *Wintrobe's clinical hematology*. Vol. 1. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
84. Davi, G., P. Gresele, F. Violi, *ve ark., Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease*. Circulation, 1997. 96(1): p. 69-75.
85. Dow, R., *The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters*. Aust J Med Sci, 1994. : p. 118-125.
86. Park, Y., N. Schoene, W. Harris, *Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues*. Platelets, 2002. (5-6): p. 301-306.
87. Wiwanitkit, V., *Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2004. 10(2): p. 175-8.
88. Giles, C., *The platelet count and mean platelet volume*. British journal of haematology, 1981. 48(1): p. 31-7.
89. Bath, P.M., *The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant*. Thrombosis and haemostasis, 1993. 70(4): p. 687-90.
90. Brummitt, D.R., H.F. Barker, *The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA120 full blood count analyser*. Clinical and laboratory haematology, 2000. 22(2): p. 103-7.
91. Dastjerdi, M.S., T. Emami, A. Najafian, *ve ark., Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate?* Hematology, 2006. 11(5): p. 317-9.
92. Lee, W.S., T.Y. Kim, *Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC, 2010. 48(11): p. 1675-6.
93. Thompson, C.B., J.A. Jakubowski, *The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity*. Blood, 1988. 72(1): p. 1-8.

94. Graham, S.S., B. Traub, I.B. Mink, *Automated platelet-sizing parameters on a normal population*. American journal of clinical pathology, 1987. 87(3): p. 365-9.
95. Thompson, C.B., D.G. Love, P.G. Quinn, *ve ark., Platelet size does not correlate with platelet age*. Blood, 1983. 62(2): p. 487-494.
96. ŞENARAN, H., M. Ileri, A. Altınbaş, *ve ark., Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease*. Clinical cardiology, 2001. 24(5): p. 405-408.
97. Mannucci, P.M., A.A. Sharp, *Platelet volume and shape in relation to aggregation and adhesion*. British journal of haematology, 1967. 13(4): p. 604-17.
98. Bessman, J., P. Gilmer, F. Gardner, *Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders*. Blood Cells, 1985. 11(1): p. 127.
99. Tschoepe, D., P. Roesen, J. Esser, *ve ark., Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus*. Seminars in thrombosis and hemostasis, 1991. 17(4): p. 433-8.
100. Kario, K., T. Matsuo, K. Nakao, *Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis*. Clinical and laboratory haematology, 1992. 14(4): p. 281-7.
101. Bath, P.M., C.G. Missouriis, T. Buckenham, *ve ark., Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis*. Clinical science, 1994. 87(2): p. 253-7.
102. Sahin Balcik, O., S. Bilen, E.K. Ulusoy, *ve ark., Thrombopoietin and Mean Platelet Volume in Patients With Ischemic Stroke*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
103. Varol, E., A. Icli, S. Kocyigit, *ve ark., Effect of Smoking Cessation on Mean Platelet Volume*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
104. Cil, H., C. Yavuz, Y. Islamoglu, *ve ark., Platelet Count and Mean Platelet Volume in Patients With In-Hospital Deep Venous Thrombosis*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
105. Shemirani, A.H., B. Nagy, A.T. Takats, *ve ark., Increased mean platelet volume in primary Raynaud's phenomenon*. Platelets, 2011.
106. Arica, S., C. Ozer, V. Arica, *ve ark., Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2011.
107. Ntaios, G., A. Papadopoulos, A. Chatzinikolaou, *ve ark., Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura*. Acta Haematologica, 2008. 119(3): p. 173-177.
108. Uysal, P., T. Tuncel, D. Olmez, *ve ark., The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children*. Annals of thoracic medicine, 2011. 6(4): p. 227-230.
109. Bilici, S., T. Sekmenli, M. Goksu, *ve ark., Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children*. African health sciences, 2011. 11(3): p. 427-32.
110. Vagdatli, E., E. Gounari, E. Lazaridou, *ve ark., Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation*. Hippokratia, 2010. 14(1): p. 28.

111. Farias, M.G., E.G. Schunck, S. Dal Bo, *ve ark.*, *Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need.* Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC, 2010. 48(2): p. 255-7.
112. Amin, M.A., A.P. Amin, H.R. Kulkarni, *Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease.* Annals of hematology, 2004. 83(6): p. 331-335
113. Liu, R., F. Gao, J. Huo, *ve ark.*, *Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease.* Platelets, 2011(0): p. 1-6.
114. Akarsu, S., A.N.Ç. Kurt, A. Kurt, *ve ark.*, *Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri.*
115. Wiwanitkit, V., *Plateletkrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters.* Clinical and applied thrombosis/hemostasis, 2004. 10(2): p. 175-178.
116. Mohr, R., U. Martinowitz, M. Golan, *ve ark.*, *Platelet size and mass as an indicator for platelet transfusion after cardiopulmonary bypass.* Circulation, 1986. 74(5 Pt 2): p. III153.
117. Rudolph, C. D. (2003). Rudolph's Pediatrics. Norwalk, CT: Appleton & Lange.