

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL KONVÜLZİYON OLGULARINDA
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

UZMANLIK TEZİ

Dr. HUSSAM ELSHANA
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MERAL ÖZMEN)

İSTANBUL, 2010

Bu tez İstanbul Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:2009-1806).

1 ÖNSÖZ

Beş yıllık asistanlık dönemimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tecrübeleriyle bize yol gösteren ve olaylara bakışımızda yeni ufuklar açan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU'na çok teşekkür ediyorum.

Asistanlığım süresince tüm çalışma ve eğitimimde, bilgileri ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan, disiplinli, hoşgörülü, insancıl davranışlarını ve desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meral ÖZMEN'e ve beraber çalışma imkanı bulduğum, çocuk kliniğinin tüm hocalarına, uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve klinik personeline şükranlarımı sunuyorum.

Tezimin hazırlanması sırasında çok büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. Burak TATLI'ya saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Beni yetiştirerek bu günlere getiren, yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim değerli aileme, anneme, babama, ağabeyim Usama'ya, kardeşim Ghassan'a, sevgili eşim Şura'ya ve son üç yıldır hayatımıza yeni bir anlam katan tüm şirinliği ile beni çalışmaktan alıkoyan biricik oğlumuz Kerem'e sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Hussam ELSHANA

2 İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

1	ÖNSÖZ	i
2	İÇİNDEKİLER.....	ii
3	TABLolar LİSTESİ.....	iv
4	ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
5	KISALTMALAR.....	vii
6	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
7	GENEL BİLGİLER	2
7.1	FEBRİL KONVÜLZİYON.....	2
7.1.1	TANIM.....	2
7.1.1.1	Klinik özellikler.....	3
7.1.1.2	Epidemiyoloji	4
7.1.1.3	FK için risk faktörleri	5
7.1.2	ETİYOPATOGENEZ.....	6
7.1.2.1	Yaş	6
7.1.2.2	Ateş	7
7.1.2.3	Enfeksiyonlar.....	8
7.1.2.4	Genetik.....	9
7.1.2.5	Aşılar.....	10
7.1.2.6	Diğer faktörler	11

7.1.3	LABORATUVAR	14
7.1.3.1	Kan biyokimyası, enfeksiyon göstergeleri.....	15
7.1.3.2	Lomber ponksiyon.....	15
7.1.3.3	Kraniyal görüntüleme	16
7.1.3.4	Elektroensefalografi.....	17
7.1.4	PROGNOZ	18
7.1.4.1	FK tekrarı	18
7.1.4.2	Epilepsi gelişimi	20
7.1.4.3	Mortalite ve morbidite	25
7.1.4.4	Mental-motor gelişim	25
7.1.5	TEDAVİ.....	26
7.1.5.1	Akut tedavi	26
7.1.5.2	Tekrarların önlenmesine yönelik tedavi.....	29
8	GEREÇ VE YÖNTEM	34
9	ÇALIŞMA FORMU ÖRNEĞİ.....	36
10	BULGULAR.....	38
11	TARTIŞMA.....	59
12	ÖZET	68
13	ABSTRACT.....	70
14	KAYNAKLAR	72

3 TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Febril konvülziyonların sıklığı.....	4
Tablo 2. İlk FK'lar için risk faktörleri.....	6
Tablo 3. FK ile ilgili bildirilmiş farklı mutasyonlar ve bunların ilişkileri.....	10
Tablo 4. FK'ların ayırıcı tanısı.....	13
Tablo 5. AAP'nin FK kılavuzunun özeti.....	14
Tablo 6. FK tekrarlamaları için risk faktörleri.....	19
Tablo 7. FK'da epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörleri.....	21
Tablo 8. İlk FK atağında hastaneye yatış endikasyonları.....	28
Tablo 9. FK'da profilaktik tedavi endikasyonları.....	30
Tablo 10. Olguların demografik özellikleri.....	39
Tablo 11. Olguların FK tiplerine göre dağılımı.....	40
Tablo 12. Olguların FK sürelerine göre dağılımı.....	41
Tablo 13. Olguların febril nöbet özelliklerine göre dağılımı.....	42
Tablo 14. Olguların ilk FK sırasında vücut ısısına göre dağılımı.....	42
Tablo 15. FK olgularında ateş kaynağı.....	43
Tablo 16. Olguların FK yaşı ve sayısının ortalaması.....	45
Tablo 17. Olguların febril nöbet sayısına göre dağılımı.....	46
Tablo 18. FK tekrarının diğer faktörler ile ilişkisi.....	47
Tablo 19. Olgularımızda FK tekrarı için risk faktörleri.....	48
Tablo 20. Olguların AFK gelişimine göre dağılımı.....	49

Tablo 21. Olguların epilepsi gelişimine göre dağılımı.....	49
Tablo 22. Olguların epilepsi tipine göre dağılımı	50
Tablo 23. FK sonrası gelişen epilepsinin diğer faktörlerle ilişkisi	52

4 ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tüm olguların FK tiplerine göre dağılımı	40
Şekil 2. FK geçiren olgularda enfeksiyon odağı	44
Şekil 3. Olguların nöbet yaşlarının ortalaması	45
Şekil 4. Olguların epilepsi tipine göre dağılımı	50
Şekil 5. Epilepsi ile kompleks FK arasındaki ilişki.....	51
Şekil 6. Epilepsi ile FSE arasındaki ilişki.....	51
Şekil 7. Epilepsi ile FK süresi arasındaki ilişki.....	53
Şekil 8. Epilepsi ile Todd parezisi arasındaki ilişki.....	54
Şekil 9. Epilepsi ile FK öncesi nörogelişimsel gerilik arasındaki ilişki	54
Şekil 10. Epilepsi ile aile öyküsü arasındaki ilişki	55
Şekil 11. Epilepsi gelişimi için risk faktörlerinin katkıları (Odds oranları).....	57

5 KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)

AEİ: Anti-epileptik İlaç

AFK: Afebril Konvülsiyon

AGE: Akut Gastroenterit

AOM: Akut Otitis Media

ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

AVP: Arginin-Vazopressin

BT: Beyin Tomografisi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DBT: Difteri Boğmaca Tetanoz

DGTT-2: Denver Gelişimsel Tarama Testi-2

DMH: Doğumsal Metabolik Hastalıklar

DZP: Diazepam

EEG: Elektroensefalografi

FB: Fenobarbital

FK: Febril Konvülsiyon

FSE: Febril Status Epileptikus

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

GEFS+: Generalize Epilepsi ve Febril Konvülsiyonlar Plus

GH: Gestasyon Haftası

GTK: Generalize Tonik-klonik

HHV-6: Human Herpes Virus-6

İL: İnterlökkin

ILAE: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği)

İNF: İnterferon

IV: İntravenöz

IQ: Intelligence Quotient (Zeka bölümü)

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

LP: Lomber Ponksiyon

KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTLE: Mezial Temporal Lob Epilepsisi

MTS: Mezial Temporal Skleroz

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

RSV: Respiratuvar Sinsiyal Virüs

SCN1A: Sodyum Kanalı α 1 Subünitesi

SCN1B: Sodyum Kanalı β 1 Subünitesi

SGA: Small for Gestational Age (Gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı bebek)

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TLE: Temporal Lob Epilepsisi

TNF: Tümör Nekroz Faktör

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım

6 GİRİŞ VE AMAÇ

Konvülziyonlar çocukluk çağında en sık karşılaşılan nörolojik semptomlardan biridir ve çocuk acil servislerine başvurular içinde önemli bir yer oluşturmaktadırlar. Febril konvülziyon (FK) çocukluk çağında en sık karşılaşılan konvülziyon türüdür. FK'un ateş ve yaş ile ilişkisi ilk defa milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur. Genellikle 5 ay ile 5 yaş arasında, herhangi bir intrakraniyal enfeksiyon olmaksızın, ateşle ilişkili olarak ortaya çıkan konvülziyonlardır. Beş yaşından küçük çocukların % 2-5'inde görülür. FK sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte % 2-10 arasında değişmektedir. Anne-babaları endişeye sevkeden görünümüne rağmen selim tabiatlıdır.

İlk FK'dan sonra hastaların % 30-40'ında tekrar görülmektedir. İlk nöbet bir yaştan altında geçirilmiş ise tekrar riski % 50'nin üstüne çıkmakta, üç yaşından sonra geçirilmiş ise tekrar riski % 20'ye düşmektedir. Hastaların % 60'ında FK yalnızca bir kez görülmektedir. Birçok çalışmaya göre ilk febril nöbette küçük yaş, ailede FK öyküsü, ateş derecesinin düşük ve ateş başlangıcıyla nöbet arasındaki süresinin kısa oluşu tekrar riskini artırır. Bazı çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü, FK'un kompleks tipte olmasının da tekrar riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Normal toplumda çocuklardaki epilepsi prevalansı % 0.5-1 iken FK geçirenlerde bu oran çeşitli çalışmalarda % 2-7 arasında değişmektedir. Ailede epilepsi öyküsü, nöbetin kompleks tipte olması ve önceden nörolojik bozukluk veya psikomotor gelişim sorunu olması epilepsi gelişme riskini artıran faktörlerdir. Bazı çalışmalarda nöbet öncesinde ateşli dönemin 1 saatten kısa olması, ateşin düşük derecede olması ($< 38.9^{\circ}\text{C}$), birden fazla kompleks FK ve tekrarların da epilepsi riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. İlk FK sırasında ailelerin çoğu büyük korku yaşamaktadır ve bu nedenle önleyici bir tedavi beklentisi içerisindeyler. FK'da profilaktik tedavi verilmesi tartışmalıdır.

Literatürde FK ile ilgili yayınların çok büyük bir kısmının risk faktörleri, epilepsi gelişimi, tekrarlama riski ve ilişkili faktörler üzerine olduğu görülmektedir. Ancak bazı risk faktörleri tartışmalıdır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada; 1995-2002 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine ve Genel Pediatri Acil polikliniğine başvurarak FK tanısı alan olgularımızın özelliklerini, tekrar ve epilepsi gelişimi bakımından prognozlarını ve ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

7 GENEL BİLGİLER

7.1 FEBRİL KONVÜLZİYON

7.1.1 TANIM

Febril nöbetler, çocukluk yaş grubunda en sık gözlenen konvülziyon nedeni olup çocukların % 2-5'inde görüldüğü bilinmektedir (1,2). Febril nöbet geçiren hastaların büyük çoğunluğu üç ay ile beş yaş grubu içinde olsa da nadir olarak daha küçük ve daha büyük yaşlarda da ortaya çıkabilir. İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü FK'ü bebeklik veya çocukluk çağında genellikle üç ay ile beş yaş arasında görülen, ateşle beraber olan ancak intrakraniyal enfeksiyon ve nöbet için belirli başka bir sebep yok iken ortaya çıkan bir olay olarak tarif etmektedir (3). Bu tanımlama menenjit ve ensefalite, elektrolit dengesizliğine veya toksik ensefalopatiye eşlik eden ateşli nöbetleri kapsamaz. Daha önce ateşsiz (afebril) konvülziyon öyküsü olan çocuklardaki ateşle beraber olan nöbetler de FK sayılmaz (4,5).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği [International League Against Epilepsy, (ILAE)] ise FK'ü şöyle tanımlamaktadır; daha önce yenidoğan konvülziyonu veya afebril nöbet geçirmemiş 1 aydan büyük çocuklarda, merkezi sinir sisteminin (MSS) enfeksiyonları dışında başka bir ateşli hastalıkla beraber olan nöbettir (6). Bu tanımlamada 'ateş ile ilişkili' konvülziyon ifadesi kullanılmakta; hasta nöbet anında ateşli olmasa dahi gün içinde ateş öyküsü tanı için yeterli görülmektedir. Ayrıca konvülziyona neden olan elektrolit bozukluğu gibi, başka bir durumun olmaması gerekmektedir (7,8).

Yukarıdaki her iki tanımlama da yaş sınırlaması dışında benzer özelliktedir. Yine iki tanımlama da daha öncesinde nörolojik bozuklukları olan çocukları hariç tutmamaktadır ve spesifik bir nöbet tanımı ve ateş sınırlaması getirmemektedir.

7.1.1.1 Klinik özellikler

Febril nöbetlerin çoğu generalize olmakla beraber, tonik-klonik, tonik, klonik, atonik ve nadiren myoklonik tipte olabilir. Çoğunlukla birkaç dakikada kendiliğinden durur. Nadiren parsiyel başlayıp generalize olabilir (9). Nöbetlerin çoğunluğu tonik-kloniktir (% 75-80). Sadece tonik özellikli (% 20) ve atonik ya da diğer atipik formu (% 5) nöbetler daha az sıklıkla görülür (10).

FK; basit ve kompleks olmak üzere iki tipte sınıflanır (11). Basit FK; 15 dakikadan daha az süren, takip eden 24 saat içerisinde tekrarlamayan, kendiliğinden düzelen, fokal özellikleri olmayan generalize nöbetleri kapsamaktadır. Olguların % 80-85'inde görülen nöbet tipidir. Kompleks FK ise aşağıdaki özelliklerin birine veya daha fazlasına dayanılarak tanımlanır; fokal başlangıç veya nöbet süresince fokal özellikler görülmesi, uzun sürmesi (10-15 dakikadan daha fazla), 24 saat içinde veya aynı ateşli hastalık sırasında tekrarlaması. Postiktal Todd parezisi (vücudun bir yarısında geçici felç hali) durumunda da kompleks FK sözkonusudur (12-18). İlk FK'ların % 9-35'i kompleks özelliktedir (19) ve ilk başvuruda doğru tanının konması çok önemlidir. Çünkü uzun süren FK veya çok sayıda FK geçiren çocuklar epilepsi gelişimi açısından risk altındadırlar (20).

Febril status epileptikus; otuz dakika veya daha uzun süren, ya da bilinç açılmadan tekrarlayan nöbetler serisi olarak tarif edilir (3,21,22). Çocukluk çağı status epileptikus olgularının 1/4'ünde FSE görülür ve 2/3'ü ilk 2 yılda ortaya çıkar (19,23,24). Risk faktörü olmayan FK'lu çocukların % 5'inde görülür ve genelde fokal nöbetlerdir (25,26). Altmış dakikadan daha uzun süren FK'ların klinik ve prognostik özelliklerinin diğer konvülsiyonlardan farklı olması nedeniyle FSE tanımının 60 dakikadan uzun süreli konvülsiyonlar için kullanılmasının daha rasyonel olacağını öneren çalışmalar da yayınlanmıştır (27).

7.1.1.2 Epidemiyoloji

FK çocukluk döneminin en sık görülen nörolojik sorunudur (28). Tüm dünyada FK prevalansı % 2-10 arasında değişmektedir (11,24,29-32). Prevalansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da % 2-5 (33), Hindistan'da % 5-10, Kafkasyalı çocuklarda % 2-5, Japonya'da % 8.8 ve Pasifik Ada topluluklarından Guam'da ise % 14 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (12,34,35). Prevalanstaki değişiklikler; genetiğe, kültürel faktörlere, coğrafi değişikliklere ve olgu tanımlamalarına bağlanmaktadır (29). Türkiye'de FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın (36) İstanbul Tıp Fakültesi stajyerlerinde yaptıkları bir araştırmada FK sıklığı % 5.8 bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının (37) çalışmasında 1999-2000 yılları arasında 0-9 yaş arası 502 çocukta yapılan bir saha çalışmasında FK geçiren 13 (% 2.6) olgu saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerdeki veriler çok sınırlıdır çünkü bu ülkelerde özellikle falciparum malarya enfeksiyonuna bağlı olarak görülen akut semptomatik (enfektif) nöbetin basit FK'dan ayrımını yapmak çok zordur (Tablo 1).

Cinsiyet dağılımı açısından bazı çalışmalar erkeklerde sıklığın biraz daha fazla olduğunu göstermekte; erkek/kız oranı değişik yayınlarda 1.2 ile 1.4/1 arasında değişmektedir (28,38). Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda, genel topluma göre 4 kat fazla görülür (10). FK'lar, sıklıkla 6 ay - 6 yaş arasında görülmektedir (39). En yaygın ortaya çıkma yaşı 17 ile 23. aylar arasında görülür. Zirve yaşı 18 aydır (12,40).

Tablo 1. Febril konvülsiyonların sıklığı

Ülke	FK sıklığı %
Kuzey Amerika, Avrupa	2-5
Hindistan	5-10
Japonya	8.8
Kafkasya	2-5
Guam	14
Türkiye (Gökyiğit ve Çalışkan)	5.8
(Öztürk ve ark.)	2.6

Beş-altı aydan önce görülmesi nadirdir ve olguların % 90' ı ilk FK' u 5 yaştan önce geçirmiş olur (28). Fokal ve uzamış FK' lar generalize ve kısa süreli olanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (28). FK görülme sıklığı mevsimlere göre değişmektedir. Kış aylarında en sık görüldüğü mevsim iken yaz aylarında ikinci artış olur (41). Kış aylarındaki artıştan başta influenza olmak üzere respiratuar sinsisyal virüs (RSV), parainfluenza ve adenovirüsler sorumlu iken yaz aylarındaki artıştan % 60 oranında enterovirüsler, özellikle de coxsackie virüs A enfeksiyonları sorumludur (42).

7.1.1.3 FK için risk faktörleri

FK' lar için kesin sayılabilecek risk faktörleri şunlardır (Tablo 2)(43):

- 1- Özellikle 1° akrabalarda FK öyküsünün pozitif olması: etkilenen akraba sayısı ne kadar artarsa risk de o kadar artar. FK' lu çocuklarda yapılmış kohort çalışmalarda kardeşlerde FK görülme riski % 10-45 olarak hesaplanmıştır (44).
- 2- Birçok çalışmada FK öncesi nörolojik gelişim geriliği bulunanlarda riskin arttığı bulunmuştur.
- 3- Prematür doğum, YDYB ünitesinde fazla kalma (> 30 gün) ve gelişme geriliğinin FK ile ilişkili olduğuna dair tartışmalı deliller mevcuttur (45,46).
- 4- Bazı çalışmalarda HHV-6 (Human Herpes Virus-6) enfeksiyonu geçirmenin de riski artırdığı ileri sürülmektedir (47).
- 5- Gündüz bakım evine (kreş, yuva gibi) devam etmenin de riski artırdığı ileri sürülmüştür.

Bu faktörlerden ikisine sahip olan çocukların en az bir FK geçirme riski % 28' dir (48). İlk FK' da en önemli risk faktörü 1° akrabada FK öyküsü bulunmasıdır. Prematüre doğum, yenidoğan döneminde hastanede uzun süre yatma ve gelişme geriliği, birçok çalışmada risk faktörü olarak belirtilmiştir. FK' lu çocukların % 50' sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır (43,49).

Tablo 2. İlk FK'lar için risk faktörleri

1. Birinci derecedeki akrabalarda FK öyküsünün pozitif olması.
2. FK öncesi nörolojik gelişim geriliği.
3. Prematür doğum, YDYB ünitesinde 30 günden fazla kalma.
4. HHV-6 gibi viral enfeksiyonlara maruz kalınması.
5. Gündüz bakım evine devam edilmesi.

7.1.2 ETİYOPATOGENEZ

FK'u ortaya çıkaran temel etmenler yaş (immatür beyin), ateş ile ona yol açan enfeksiyonlar ve genetik yapıdır.

7.1.2.1 Yaş

FK'lar genellikle 5 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülür (24,30,31,50,51). FK'ların çoğu 6 ay ile 3 yaş arasında ortaya çıkar, en yüksek insidans 18. aydadır (16). Olguların yaklaşık % 50'si 12 ile 30 ay arasında ve yaklaşık % 90'ı 6 ay ile 3 yaş arasında görülür, % 6-15'i 4 yaştan sonra ortaya çıkar (12,40,52,53). FK'un 6 aydan önce ve 6 yaştan sonra görülmesi nadirdir ve her iki dönem için oran % 3-4 arasındadır (12,40,52,53). Altı ay ile 3 yaş grubundaki çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye daha çok yatkındırlar. Yaşa spesifik olmanın nedeni olarak olgunlaşmakta olan beynin vücut ısısındaki artışa olan duyarlılığı gösterilmektedir. Bu artmış yatkınlığın mekanizması her ne kadar bilinmese de hayvan modellerinde normal beyin olgunlaşması sırasında nöronal uyarılabilirliğin artmış olduğu öne sürülmektedir (17).

7.1.2.2 Ateş

Hipertermi; nöron membranında kalsiyumun hücre dışından hücre içine girişini azaltarak eksitator iletileri hızlandırabilir ve sinaptik aralığa GABA salınımını azaltarak immatür hipokampusun inhibisyonunu ortadan kaldırabilir ve böylece nöbet ortaya çıkabilir (52,54,55).

Nöbetler, genellikle enfeksiyonun erken döneminde, ateş yükselme eğiliminde iken görülür. Ancak bazı aileler ateşin yükseldiğini farketmezler, çocuk hastaneye getirildiğinde ölçümle saptanabilir (5). Vücut ısısının artış hızının etkisi tartışmalıdır (28,56,57). Ayrıca hangi ısı derecesinin altındaki durumlarda ortaya çıkan konvülziyonlara FK tanısı konamayacağı da belirsizdir (12). Birçok kaynakta nöbete neden olabilecek ateşin en az rektal 38 °C olması gerektiği bildirilmiştir (12,29,54). Olguların % 60-86'sı 39 °C ve üzerindeki vücut ısılarında, % 25'i ise 40 °C ve üzerindeki vücut ısılarında FK geçirir, 37.9 °C'den daha düşük vücut ısısında konvülziyon geçiren olgular % 11'den azdır (28). Çocukların % 21'inin ya ateşten önce ya da ilk bir saat içinde; % 57'sinin ateş başladıktan sonraki 1-24 saatler arasında ve % 22'sinin ateşin başlamasından 24 saat sonra FK geçirdiği tesbit edilmiştir (58).

Göreceli olarak düşük vücut ısısında (< 38.9 °C) FK geçiren çocuklarda başlangıçtaki nöbet daha çok fokal özellikte olur veya aynı ateşli hastalık süresince tekrarlar (19). Nöbet her zaman vücut ısısının en yüksek noktaya ulaşmasıyla eş zamanda görülmez (59). FK görülme sıklığı günün dilimlerine göre farklılık gösterir; sirkadian ritme göre bazal vücut ısısının en yüksek olduğu 18:00-24:00 saatleri arasında sıklık belirgin olarak artar (60). Antipiretiklerin febril nöbet riskini azalttıkları ispatlanamamıştır (45); buna sebep olarak da FK'un tek nedeninin yüksek ateş olmaması gösterilmektedir.

7.1.2.3 Enfeksiyonlar

Virüsler ilk FK ile hastaneye yatırılan çocuklardaki en yaygın hastalık sebebidir. İleri virolojik yöntemlerle olguların % 47-86'sında spesifik viral etken saptanabilmektedir (61,62). HHV-6'nın FK'ların % 30'undan sorumlu olduğu ileri sürülmüş, bu virüsün tetiklediği FK'ların daha sık olarak kompleks tipte olduğu belirtilmiştir (61). İlk FK geçirerek acile başvuran çocukların % 18'inde primer HHV-6 enfeksiyonu saptanmıştır (63). HHV-6'nın özellikle ilk FK'ların etiyolojisinde rol oynadığı, tekrarlayan nöbetlerde risk faktör olmadığı ileri sürülmüştür (63). Son yıllarda herpes tip 7 enfeksiyonları ile birlikte FK da sıklıkla bildirilmektedir (64,65). FK'lu çocuklarda HHV-6 dışında birçok virüs (influenza, coxsackie virüs A, herpes simpleks virüs, RSV, adenovirüs) saptanmıştır. Bir kaç çalışmada HHV-6 ile influenza gibi spesifik virüslerle FK arasında korelasyon bildirilmiştir (66-68).

Ateşe neden olan enfeksiyon hastalıklarının % 75'ini üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve akut gastroenteritler oluşturur (54). Japonya'da 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 65'i ÜSYE, % 7'si bronşiolit veya pnömoni, % 5'i AGE, % 6'sı viral döküntülü hastalık ve % 2'si AOM olarak tespit edilmiştir. Bu serideki hastaların % 82'sinde viral, % 13'ünde bakteriyel etken saptanmıştır (69). FK'da ateşe neden olan enfeksiyon etkenlerinin % 80'lere varan oranlarda viral kaynaklı olduğunu bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (70).

Yüksek ateşin eşlik ettiği ÜSYE'ları nöbet eşliğinin göreceli olarak düşük olması ile bir araya gelince FK'un yaygın olarak ortaya çıkmasına yol açarlar. AGE'te FK insidansı daha düşük olduğundan FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir (12). AGE'e eşlik eden konvülziyonların araştırıldığı bir çalışmada 1936 ishalli olgudan 68'inde (% 3.5) konvülziyon gözlenmiştir (71). Bakteriyel etkenler (özellikle shigella ve salmonella) konvülziyonların % 19'undan, rotavirüs ise % 44'ünden sorumlu bulunmuştur. Konvülziyonların çoğunluğu ateşsiz dönemde ortaya çıkmıştır. Rota gastroenteritlere eşlik eden 'selim afebril konvülziyonlar sendromu'nun en önde gelen nedenidir (71). Shigella enfeksiyonları sık olarak ateş ve konvülziyona yol açar (72). İdrar yolu enfeksiyonlarının FK'lu çocukların % 2.2-5.9'unda saptandığı bildirilmektedir (73,74).

7.1.2.4 Genetik

FK'lar ailelerde görülme eğilimindedir ancak kalıtım şekli halen kesin olarak bilinmemektedir; otozomal dominant, polijenik ve multifaktöriyel kalıtım modelleri üzerinde durulmuştur. Büyük ailelerde FK yatkınlığı azalmış penetrans ile otozomal dominant şekilde aktarılır (30,51,53,75-79). Bu tip nöbetlere yatkınlığı gösteren genetik özellikler öteden beri bilinmektedir ve Tablo 3'te verilen birçok gendeki mutasyonlar sonucu oluşabilmektedirler (6,16-18,55,77,80-90).

FK geçiren çocukların % 24'ünün ailesinde FK öyküsü ve % 4'ünün ailesinde epilepsi öyküsü vardır (29,53). FK'lu çocukların ailelerinde AFK (% 5.6-9.7) ve epilepsi öyküsü normal toplumdan daha fazladır (91,92). Ebeveynlerinden birisinde FK hikayesi olan çocuklarda FK geçirme riski 3 ile 4 kat artmaktadır, ebeveynlerinin her ikisi de çocukluk döneminde FK geçirmişler ise risk 20 kat artar ve eğer çocuğun ikizi FK geçirmişse risk 3 ile 4 kat artar (24,62). Ailenin bir çocuğunda FK ortaya çıkmış ise ikinci çocukta olma olasılığı % 10-20 olarak bildirilmektedir. Hem anne ve babası hem de bir önceki kardeşi FK geçirmiş olanda bu risk 1/3 oranındadır (38). 2° akrabasında FK hikayesi olan hastada FK geçirme riski 2.7 kat artmaktadır (54). Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre uyum oranını yüksek bulan çalışmalar bir genetik ilişkiyi de kanıtlamaktadır. Genetik çalışmalar henüz aday genleri belirleme aşamasındadır ve genetik analizlerin uygulamada henüz yeri yoktur.

Tablo 3. FK ile ilgili bildirilmiş farklı mutasyonlar ve bunların ilişkileri

Mutasyonlar	Kromozomlar	Klinik sendromlar	Yorumlar
FEB1	8q13-q21	FK	
FEB2	19p13.3	FK	
FEB3	2q23- q24	FK	
FEB4	Kromozom 2, 8, 19, 5q14-q15	FK	FK ailelerinde en yaygın görülen bağlantı lokusu
SCN1B	19p13.1	FK ile birlikte olan generalize epilepsi plus (GEFS+)	Voltaj kapılı sodyum kanalı beta 1 alt ünitesi geninde mutasyon
SCN1A	2q24	Basit FK	Alfa 1 alt ünitesi geninde mutasyon
FEB5 AKAP18	6q22-q24.	Basit FK	
FEB6	18p11.2	FK	
FEB7	21q22	FK	
FEB8	5q31.1-q33.1	Epilepsi ile beraber olan veya olmayan FK	GABA (A) reseptörü gama 2 alt ünitesini kodlayan GABRG2 geninde mutasyon
FEB9	3p24.2-p23	FK	
FEB10	3q26.2-q26.33	FK	

7.1.2.5 Aşılar

Aile öyküsü olan FK'lu çocukların % 1.4'ünde FK geçirmeden önceki 2 hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır. Aşılamalardan sonra; özellikle difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) aşısından sonraki 24-48 saat ve kızamık aşısından sonraki 7-14 gün sonra ortaya çıkan nöbetler febril olma eğilimindedirler ve ısı yükselmesine yanıt olarak

görülürler (92,93). Asellüler DBT aşısı ile bu risk azalmaktadır. DBT aşılmasının 4 aylığa kadar tamamlanmasının FK riskini 4 kat azalttığı, KKK aşılmasından 6-11 gün sonra geçirilen FK nedeniyle hastaneye yatırılan olguların % 67'sinde konvülziyonun aşının kızamık komponentine bağlı olduğu bilinmektedir (94,95).

7.1.2.6 Diğer faktörler

FK patogenezinde ileri sürülen bir teori; MSS olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı santral termoregülasyon bozukluğunun ateşli nöbete eğilim yarattığıdır (69,96). Çinko, beyinde özellikle hipokampus ve hipotalamusta yoğunlaşmış olarak bulunmaktadır. Nöronal fonksiyonlarda, membran stabilitesi ve sinaptik eksitabilitenin düzenlenmesinde çinkonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. FK'lu çocukların serumlarında ve beyin-omurilik sıvılarında (BOS) GABA'in kofaktörü olan çinko düzeyleri azalmış bulunmuş ve çinko eksikliğinin FK patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (97,98). Demir eksikliği anemisi de FK'lu çocuklarda kontrol gruplarına göre daha yaygın bulunmuştur ve bunun da FK ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (99). Serum sodyum değerleri FK'lu çocuklarda rölatif olarak düşüktür. Hiponatreminin ortaya çıkışında arginin-vazopressin'in (AVP) rol oynadığı düşünülmektedir. AVP serum ve BOS ozmolaritesini azaltarak konvülziyonlara yatkınlığı arttırabileceği gibi kendisinin de prekonvülzif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (100). Ateşin yol açtığı hiperventilasyon ve respiratuar alkalozun iyonize kalsiyum konsantrasyonunu düşürerek prekonvülzif etki gösterebileceği tahmin edilmektedirler (101). Ancak FK'lu olgularda hipokalsemi sıklığı çok düşüktür (102).

FK geçiren çocukların üzerinde yapılan bir çalışmada bazı hastaların serum immünglobülin A düzeyleri düşük saptanmış, immünglobülin A'nın kan beyin bariyerinde önemli bir koruyucu rol oynadığı ve eksikliğinin ateşli nöbetlere neden olabileceği öne sürülmüştür (103). Proenflamatuvar sitokinler [IL-1 β , tümör nekroz faktör, TNF- α ve interlökin-6 (IL-6)] enfeksiyon sırasında akut faz reaksiyonuna katılıp hipotalamik reseptörlerle termoregulator merkezdeki prostaglandinlerin sentezini uyararak ateşe neden olmaktadır. FK'lu çocukların BOS'larında hücrel immünite aktivasyonu için bir gösterge

olan neopterinin düzeyi yüksek saptanmış ve FK etyopatogenezinde MSS'ndeki immün sistem aktivasyonunun rolü üzerinde durulmuştur (104).

Nöron harabiyetini gösteren bir belirteç olan nöron spesifik enolazın (NSE), parsiyel nöbeti olan FK'lu çocuklarda anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmektedir (57). Yapılan çalışmalarda FK'lu çocuklarda prolaktin, tiroid stimüle edici hormon, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, eksitator aminoasitlerde artma tespit edilmiştir, fakat FK patogenezindeki rolleri tartışmalıdır (4,9). FK'ların oluşumunda katkısı olduğu düşünülen diğer faktörler arasında MSS'nde önemli etkileri olduğu bilinen B6 vitamininin rölatif eksikliği, inhibitör bir nöromediatör olan GABA'nın düşük MSS düzeyleri, yine GABA reseptörlerinden tip A reseptörü $\gamma 2$ subünitesinin geni ile ilgili polimorfizmler sayılabilir (105). Prenatal dönemde annede kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi ve alkol kullanması da bazı çalışmalara göre FK riskini arttırmaktadır, doğum sırasındaki komplikasyonlar ise FK üzerinde daha az etkili olmaktadır (75).

FK'ların ayırıcı tanısı: İlaç zehirlenmeleri, aspirasyonlar, bilinç bozuklukları, katılma nöbetleri (ağlarken nefes tutma ve refleks anoksik nöbetler), apne ve süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi (Dravet's sendromu) akla gelmelidir (Tablo 4)(9,24,29,30,106).

Tablo 4. FK'ların ayırıcı tanısı

1) Akut semptomatik konvülziyonlar

- A. MSS enfeksiyonları (menenjit, ensefalit gibi)
- B. Hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi
- C. Şigella, salmonella enfeksiyonları
- D. İntoksikasyon
- E. Konvülziyon yapan ajanlar (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar v.s)

2) Konvülziyon dışı nörolojik durumlar

- A. MSS enfeksiyonu sırasında koreatetoz
- B. Hareket bozuklukları (kore, tik, tremor)
- C. İrkilme atakları: 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda kasılma şeklindeki ataklar

3) Nörolojik olmayan nedenler

- A. Rigor: Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilir. Genellikle bakteriyemi ile bağlantılıdır. Ateşli çocuklarda rigor görülmesi çoğu kez FK ile karıştırılabilir. Rigorda bilinç kaybı görülmez.
- B. Refleks anoksik ataklar: Ateşin tetiklediği bu vagal senkop FK ile karıştırılabilir. Ancak bu tip ataklar FK yaş grubunda nadirdir.

7.1.3 LABORATUVAR

FK'la başvuran bir çocukta yapılacak laboratuvar tetkikleri öykü ve fizik muayene bulgularına göre belirlenmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda FK ile acil polikliniğe başvuran hastalarda yapılması gereken tetkiklerin altta yatan hastalığı veya bu hastalığın ciddiyetini saptamaya yönelik istenmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (24,29,31,39,48,70,107). Yapılan çalışmalarda ilk kez FK geçiren çocuklardaki menenjit insidansı % 2-5 olarak bildirilmektedir (35).

FK'a yaklaşımı ele alan birçok kılavuz yayınlanmıştır ancak en yaygın kabul göreni Amerikan Pediatri Akademisi'nin (American Academy of Pediatrics, AAP) 1996 yılında yayınladığı kılavuzdur. AAP'nin kılavuzunda bulunan öneriler Tablo 5'te özetlenmiştir (34).

Tablo 5. AAP'nin FK kılavuzunun özeti

Tetkik	Öneriler
LP	< 12 ay: kuvvetle düşün. 12-18 ay: düşün. > 18 ay: sadece intrakraniyal enfeksiyon şüphesi varlığında gerekir. Antibiyotik alırken: kuvvetle düşün.
Tam kan sayımı	Ateşin değerlendirilmesinde faydalı olabilir.
Serum elektrolitleri	Belirli durumlar dışında rutin olarak gerekmez.
EEG	Nörolojik veya gelişimsel sorunlar yokluğunda rutin olarak gerekmez.
Kraniyal görüntüleme	Rutin olarak gerekmez.

7.1.3.1 Kan biyokimyası, enfeksiyon göstergeleri

FK'lu çocuklarda rutin tetkikler genellikle endike olmasa da, ateş odağının anamnez ve fizik muayeneye rağmen saptanamadığı ya da saptanan enfeksiyonun tanı ve tedavisi için gerekli olduğu durumlarda tam kan sayımı ve enfeksiyon göstergelerine bakılabilir (34). AAP ilk basit FK geçiren çocukta tam kan sayımı, serum glukoz düzeyi ve elektrolitlerin rutin olarak istenmesini önermemektedir (34,108-110). Başvuru sırasında FK'un devam ettiği ya da postiktal dalgınlığın uzadığı durumlarda kan şekeri bakılması önerilmektedir (62,111). Basit FK ile acile başvuran hastalardan rutin kan kültürü alınması önerilmemektedir (112). Ancak bakteriyemi şüphesi olduğunda kültür alınması faydalıdır. İki yaşın altında FK ile gelen özellikle kız hastalarda bulgu vermeyen üriner sistem enfeksiyonu sıklığı fazla olduğundan idrar kültürü yapılması göz önünde bulundurulabilir (54). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi uygun klinik örnek kombinasyonları kullanıldığında febril çocuklarda primer HHV-6, HHV-7 ve influenza virüs enfeksiyonlarını tesbit etmede kullanılabilir (66,67).

7.1.3.2 Lomber ponksiyon

Basit FK geçiren çocuklarda AAP'nin (1996) önerileri doğrultusunda lomber ponksiyon (LP) gerekli olup olmadığı son dönemde tartışılan bir konudur. Menenjit veya ensefalit şüphesi olan durumlarda uygulanabilir. Aşık FK ile gelen çocuklarda menenjit olma insidansı % 2-5 olarak bulunmuştur (34,35,113).

1996 yılında AAP'nin LP uygulamaları için önerileri Tablo 5'te özetlenmiştir; 12 aydan daha küçük çocuklarda, bu yaş grubunda bakteriyel menenjit belirti ve bulgularının çok az olabileceği veya hiç olmayabileceği göz önünde bulundurularak LP yapılması mutlaka düşünülmelidir. LP 12-18 ay yaş grubundaki çocuklarda da menenjit bulguları karışık olabileceğinden düşünülmelidir. 18 aydan büyük çocuklarda LP yapma kararı meningeal bulguların varlığına ve hastanın genel durumuna bakılarak alınır. FK ile başvurudan önce antibiyotik kullanılması hikayesi olan hastalarda yaşı ne olursa olsun,

meninks irritasyon bulgularını baskılamış olabileceğinden LP yapılması kuvvetle düşünölmelidir.

Yapılan prospektif çalışmalarda FSE geçiren hastalarda bakteriyel menenjit oranı % 18 bulunmuştur (40,114). Dolayısı ile FSE geçiren çocuklarda LP klinik durum güvenli olduğı zaman yapılmalı ve ardından parenteral antibiyoterapi başlanmalıdır (114). Britanya Pediatri Birliğı 12 ayın üzerindeki çocuklarda uzamış FK göröldüğü durumlarda LP yapılmasını önermektedir (50,115). Birçok çalışma akademinin önerileri ile uyumlu bulgular ortaya çıkarmıştır ve benzer önerilerde bulunulmuştur (31,62,109,113,116,117). Ancak tüm bu önerilere karşın hekimin kendi klinik deneyimleri doğrultusunda çocuğun genel durumu ve ailesinin durumunu da göz önüne alarak hastasına LP yapıp yapmayacağına karar vermesi gerektiğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (24,50,118,119).

7.1.3.3 Kraniyal görüntöleme

AAP ilk basit FK'lu hastalarda kraniyal görüntöleme önermemektedir (24,31,34,106,109,110). Ancak kafa travması şüphesi, fizik muayenede yapısal beyin lezyonu bulgusu (mikrosefali, spastisite gibi), uzayan postiktal huzursuzluk veya dalgınlık, tekrarlayan kusmalar, fontanel dolgunluğu ve diğör intrakraniyal basınç artışı bulguları (15,120), ayrıca FSE veya fokal komponenti olan kompleks FK'larda görüntöleme gerekebilir (40,62,121). Kompleks FK geçiren ancak herhangi bir nörolojik anomalisi olmayan 71 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada yapılan nörolojik görüntöleme yöntemleriyle hiçbir hastada acil cerrahi veya medikal girişim gerektirebilecek hidrocefali, serebral ödem, intrakraniyal kitle, kanama, abse gibi önemli patolojik bulgu saptanmamıştır (122).

Mezial temporal skleroz (MTS) ve mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) etiyolojisinde yer aldıkları için kompleks FK'larda manyetik rezonans görüntöleme (MRG) incelemesi önerilmiştir, ancak bunun hastaların tedavisine katkısı henüz belirsiz (123). Altta yatan enflamatuvar (herpes simpleks ve Rasmussen ensefaliti gibi) veya yapısal

(serebral disgenezi, tümörler, vasküler malformasyonlar gibi) bir neden düşünülüyorsa MRG BT'den daha üstündür. LP'a sekonder serebral herniasyon endişesi ile LP öncesinde sıklıkla kraniyal görüntülemeye başvurulmaktadır (124). Ancak BT bu konuda hassas değildir. LP sonrası herniasyon görülen olguların önemli bir kısmında kraniyal BT normal bulunmuştur (125). İntrakraniyal basınç artışının tespitinde en duyarlı yöntem fizik muayenedir. Bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular veya bradikardi ile birlikte hipertansiyon saptandığında LP ertelenmeli ve hemokültür alınıp uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (124). Papil ödem intrakraniyal basınç artışının geç oluşan bir bulgusudur ve papil ödem yokluğu LP'un emniyetle yapılabileceğini göstermez (125).

7.1.3.4 Elektroensefalografi

AAP, tedaviye katkısı olmadığı ve tekrar veya epilepsi riskini belirlemede prognostik değeri bulunmadığı için ilk basit FK'da elektroensefalografi (EEG) önermemektedir (31,34,126-128).

Yayınlanmış çalışmalar göstermiştir ki bu çocukların büyük kısmında EEG normal çıkmaktadır. Ayrıca EEG'si anormal olanların bir kısmı takip edildikleri süre içerisinde nöbet geçirmemişlerdir. Öte yandan başlangıç EEG'si normal olan çocukların bazıları EEG'den sonra bir veya daha fazla FK geçirmişlerdir. FK'dan sonraki ilk hafta içinde çekilen EEG olguların üçte birinde anormal sonuçlanır. Geçici olarak bioksipital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, generalize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi bozukluklar görülebilir. Bu nedenle eğer endikasyon görülürse genellikle 20 gün sonrasında istenmektedir. Nadir durumlarda erken EEG isteminde bulunulması doktorun inisiyatifindedir. Bilateral veya unilateral olabilen posterior yavaş dalga aktivitesi daha sonra olacak epilepsinin habercisi değildir. Epilepsi geliştirme riski olan, nöbeti uzun süren ve unilateral olan çocukta EEG endikasyonu vardır (127). Anormal EEG daha sonra epilepsi görülebilecek çocukları saptamada kullanılmayacağından buna dayanarak hangi çocuğa antikonvülzan ilaç başlanacağına karar vermede de kullanılmamalıdır (2,33).

7.1.4 PROGNOZ

FK genellikle selim bir durum olup prognozu iyidir. FK'a bağlı ölüm, zihinsel işlevlerde azalma, davranışsal farklılıklar, kalıcı motor bozukluk beklenmemektedir. İlk FK'dan sonra hastaların % 30-40'ında tekrar görülmektedir. Normal toplumda çocuklardaki epilepsi prevalansı % 0.5-1 iken FK geçirenlerde bu oran çeşitli çalışmalarda % 2-7 arasında değişmektedir. FK tekrar riskini arttıran en önemli faktör; FK'un başlama yaşı, epilepsi riskini arttıran en önemli faktör ise kompleks FK'dur.

7.1.4.1 FK tekrarı

Bir kez FK geçiren çocukların yaklaşık % 30'unda 2 yıl içinde tekrarlama olur, oysa bu oran üçüncü nöbetten sonra % 90'a çıkmaktadır. Sadece % 10'unda üçten daha fazla epizod görülür. İlk FK'dan sonra tekrarlama riski çoğunlukla ilk altı ay içerisinde (24,30). Tekrarların % 75'i bir yıl içinde (24), % 90'ı ise iki yıl içinde görülür (24,30,53). Eğer ilk iki yıl içinde FK tekrar etmiyorsa tekrarlama riski % 10-15 oranlarına düşer (24,30). Risk faktörü sayısı arttıkça tekrarlama riski de artar. Risk sayısı 1-2 ise % 25-30, 3'ten fazla risk faktörü varsa % 50-60 tekrarlar. Bu risk faktörlerinin hepsine sahip olan çocuklarda FK'un tekrarlama riski % 74 iken hiçbir risk faktörünü taşımayan çocuklarda tekrarlama oranı % 4-14 olarak saptanmıştır (9-12,18,84).

Kompleks FK ile tekrarlar arasında ilişki birkaç çalışma dışındaki (Knudsen, Bessiso çalışmaları gibi) araştırmalarda gösterilememiştir. Ancak eğer ilk FK uzun sürmüştü tekrarlama nöbetleri de uzun sürme eğilimindedir (11,18,19). Bununla beraber sağlıklı bir çocuktaki FSE'un ileride febril nöbet oluşumunu veya epilepsi geliştirme riskini belirgin şekilde artırma özelliği bulunmamaktadır.

FK tekrarlama için çeşitli çalışmalarda kabul görmüş risk faktörleri; ailede FK öyküsü bulunması, ilk nöbet yaşının 12 aydan küçük olması (bazı çalışmalarda < 18 ay),

ateşin düşük derecede olması ($< 38.9^{\circ}\text{C}$) ve nöbet öncesinde ateşli dönemin 1 saatten kısa olması olarak tanımlanır (Tablo 6)(12,18,20,24,25,49,58,107,129,130).

Tablo 6. FK tekrarlamaları için risk faktörleri

1. Ailede FK öyküsü bulunması.
2. İlk nöbet yaşının 12 aydan küçük olması (bazı çalışmalarda < 18 ay).
3. Ateşin düşük derecede olması ($< 38.9^{\circ}\text{C}$).
4. Ateşle nöbet arasındaki sürenin 1 saatten kısa olması.

Knudsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FK tekrarlama için risk faktörleri; ilk FK'unu 15 aylıktan küçükken geçirmek, 1° akrabada FK veya epilepsi hikayesi, sık ateşli hastalık atakları ve FK tipinin kompleks olması olarak tanımlanmıştır (129). Offringa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada FK tekrarlama için risk faktörlerini ilk FK'unu 12 aylıktan küçükken geçirmek, 1° akrabada FK veya AFK hikayesi ve FK esnasında çok yüksek olmayan ateş olarak saptamışlardır (53). Berg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, ateş başlangıcı ile nöbet arasındaki süreyle ilk FK'dan sonraki bir yılda tekrar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (20). Buna göre nöbet başlayana kadar geçen ateşli süre 1 saatten az ise tekrarlama riski % 44, eğer 1 ile 24 saat arasında ise tekrarlama riski % 23 ve eğer 24 saatten fazla ise bu risk % 13 olarak değerlendirilmiştir (20). Başka bir çalışmada; ilk nöbetin çok sayıda, ateşin 40°C 'nin altında olması ve aile öyküsünün bulunması tekrarlama riskini arttırmaktadır (12,13,18,53,58,107). İlk FK'u takip eden 6 ayda geçirilen her ateşli hastalık, riski 1.8 kat arttırmaktadır; daha büyük çocuklara göre daha sık ateşli hastalık geçiren sütçocuklarında FK'ların tekrarlama eğilimi bu şekilde de açıklanabilir (131).

FK'un başlama yaşı tekrarını etkileyen en önemli faktördür. FK'un tekrarlama yatkınlığı yaşla birlikte değişir. İlk FK'da çocuk ne kadar küçükse tekrarlama olasılığı da o kadar fazladır. İlk nöbeti bir yaştan altındayken olan çocukların yarısında en az bir kez tekrarlama olurken bir yaştan üzerinde olanların ise % 30'unda en az bir kez FK tekrarı

görülür (31). Eğer ilk FK'da yaşı 12 ayın üzerinde olan çocuklar ikinci FK'ı geçirmişlerse bu oran % 50'ye yükselir (31). İlk FK'unu 3 yaşından sonra geçiren çocuklarda bu oran % 10-20'dir. Hastaların % 60'ında FK yalnızca bir kez ortaya çıkmaktadır. Bir kez tekrar görülen çocukta ikinci tekrar riski % 50'dir (120). Yapılan başka bir çalışmada 15 aylıktan küçük çocuklar daha büyük çocuklar ile karşılaştırıldıklarında, FK tekrar riski küçük çocuklarda % 48.4, büyüklerde ise % 29.6 bulunmuştur. Ailede epilepsi öyküsünün olması, konvülziyonun kompleks tipte olması ve nörogelişimsel bozukluk olması birçok çalışmaya göre tekrarlama riskini artırmaz. Ancak bazı çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü, FK'un kompleks tipte olmasının tekrar riskini arttırdığı ileri sürülmüştür.

FSE geçiren ve nörolojik bozukluğu olmayan bir hastada statusun tekrarlama riski % 3 saptanmıştır ve hastanın başka bir FK atağı yaşama olasılığı basit FK geçiren çocuklardan farklı bulunmamıştır (24). Ancak ateş düşük ve kısa sürüyorsa, 18 aydan küçükse, nöbet parsiyel tipte ise, nörolojik bozukluk ve ailede AFK öyküsü varsa ilk FSE atağını takiben status tekrarlama riski % 60-72'lere kadar artmaktadır ve bu hastalar profilaktik antikonvülzan tedavi başlanması için aday hastalardır (10,12,24,84,132,133).

7.1.4.2 Epilepsi gelişimi

1980 yılında yapılan Konsensus Geliştirme Konferans'ında FK'da artmış epilepsi riski olduğu bildirilmiştir. FK'un epilepsiye dönüşme riski en çok tartışılan konulardan biridir. Tek basit FK'ı olan çocuklarda epilepsi riski çok düşük ve genel toplumdan farklı değildir (% 0.5-1). İlk FK'ı takiben çocukların % 2-4'ünde en az bir kez AFK geçirme olasılığı vardır ki bu genel topluma göre 4 kat fazla risk demektir. Epilepsi gelişmesinde FK sayısı değil risk sayısı önemlidir. Risk faktörleri arttıkça oran % 2-10'a kadar çıkabilmektedir. Tek risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski % 2, iki veya üç risk faktörü varsa epilepsi gelişme riski % 10'dur (10,12).

FK'lı çocukların 25 yaşına kadar takip edildiklerinde % 7'sinin en az bir kez AFK geçirdikleri bildirilmektedir (11,16,134). Hiçbir risk faktörü taşımayan ve FK geçiren çocuklarda 25 yaşına kadar AFK geçirme olasılığı % 2.4 saptanmış olup genel toplumun

oranından (% 1.4) çok da farklı değildir (16,31,49,50,62). Başka bir çalışmada FK'dan sonra 2 senelik izlemde AFK olasılığı % 6.1 olarak saptanmıştır (25).

Kompleks FK özelliklerinden herhangi birisi, nörogelişimsel sorunlar ve ailede epilepsi hikayesi gibi risk faktörlerinden en az bir tanesini taşıyan çocuklarda 7 yaşında epilepsi gelişmesi oranı % 10 olarak saptanmıştır (11,24). Bazı çalışmalarda uzamış febril nöbetler epilepsi görülme oranını % 21'e kadar yükseltmiştir (29). Basit FK'larda risk % 1-1.5 iken kompleks FK'larda % 4-15 olarak bildirilmiştir (84,135). Kompleks FK özelliklerinin hepsini taşıyan çocuklarda risk % 49'a kadar yükselir (16).

Febril nöbeti takiben AFK gelişme riskini artırdığı her çalışmada bulunan kesinleşmiş faktörler; ailede epilepsi hikayesinin olması, febril nöbetin kompleks özellikler taşıması, erken dönemde gelişmiş nörogelişimsel sorunların varlığı olarak tanımlanır (Tablo 7)(10,11,13,16,19,24,25,29,135,136). FK tekrarı ve FK'dan sonra epilepsi gelişmesinde ortak olan risk faktörü, nöbet öncesindeki kısa ateş süresidir (25). Bazı çalışmalarda rolatif olarak düşük vücut ısı ile FK geçirmek de epilepsi gelişimi için risk faktör olarak saptanmıştır (25). Çok sayıda FK geçirme ve FSE da bu riski arttırmaktadır (10,12,135).

Tablo 7. FK'da epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörleri

Kesin risk faktörleri	➤ Erken dönemde gelişmiş nörogelişimsel sorunların varlığı. ➤ Kompleks FK (ilk nöbet kompleks, FSE, fokal, > 15 dk, 24 saat içinde birden fazla olması). ➤ Ailede epilepsi öyküsü. ➤ Ateş saptanması ile nöbet arasındaki süre (< 1 saat).
Olası risk faktörleri	➤ Birden fazla kompleks FK. ➤ Ateş yüksekliği (ters ilişki). ➤ FK tekrarı.
Risk faktörü olmayanlar	➤ Ailede FK öyküsü. ➤ İlk FK yaşı. ➤ Cins ve ırk.

Ateşli nöbet ile epilepsi arasındaki bağlantı komplekstir. 2 farklı örnek göze alınmaya değerdir. Birincisi epilepsi sendromunun ateşli nöbetle başlamasıdır. Buna en iyi örnek 6 ay civarı sütçocuğunda FSE ile başvuran ciddi infantıl myoklonik epilepsidir (Dravet Sendromu). Bebek afebril nöbet geçirene kadar bu sendromun tanısı çok açık değildir. Diğer örnek de 5 yaşına kadar ateşli nöbetlerin devam etmesi ve arada afebril nöbetlerin de görülebildiği “Febril konvülziyon Plus”dır. Bu çocuklarda epilepsi mevcuttur ve FK tanısına uymaz. Fakat benzer iyi prognoza sahiptirler (137).

Toplum kaynaklı üç çalışmada epilepsi hastalarının % 15’inin AFK öncesinde ateş ile tetiklenen konvülziyonlar geçirdiği gösterilmiştir (138-140). Yine başka bir çalışmada özellikle generalize epilepsisi olan hastaların önceden % 22 oranında ateş ile tetiklenen konvülziyon atakları geçirdiği gösterilmiştir (141). FK’lu çocuklarda düşük de olsa AFK geçirme riski vardır. Son yıllarda FK öyküsü olan ve gen mutasyonu gösterilen epileptik sendrom tanımlanmıştır. Generalize epilepsi ve febril konvülziyonlar +, kısaca GEFS+ olarak tanımlanan bu sendromun özelliği FK’un 6 yaştan sonra da devam etmesi ve/veya FK ile birlikte GTK AFK’ların olmasıdır. Bu çocukların ailelerinde 19q 13.1 ve Na kanal subunit mutasyonları (SCN1A, SCN1B) saptanmıştır (77,142-145).

FK’da gelişen epilepsi türleri

Epilepsi sendromları ile ilgili genleri tanımlamada elde edilen ilerlemelerin ışığında febril nöbetlerden sonra gelişme riski olan epilepsi sendromları kabaca iki gruba ayrılabilir. Birincisi kuvvetli ancak çok karmaşık bir genetik temeli olduğu tarif edilmiş olan idiyopatik generalize epilepsilerdir. İkinci grup ise hali hazırda daha zayıf bir genetik temeli olduğu düşünülen, MTLE’ni de içeren parsiyel (fokal) epilepsilerdir. FK hikayesi idiyopatik generalize epilepsisi olan hastaların % 11’inde, parsiyel epilepsilerin % 5-6’sında, temporal lob epilepsili (TLE) hastaların % 25’inde vardır (31,55,70). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde yapılan bir çalışmada parsiyel epilepsi geliştiren hastalarda FK’ların, generalize epilepsi geliştirenlere göre daha erken, özellikle de ilk altı ayda başladığı tespit edilmiştir. TLE geliştiren hastaların hepsinde ilk FK’un 2 yaşından önce başladığı gösterilmiş ve FK ne kadar erken başlarsa epilepsi gelişme riskinin o kadar arttığı sonucuna varılmıştır (146).

Kompleks parsiyel epilepsi: Retrospektif çalışmalarda MTLE'nin uzamış ve/veya fokal FK'larla ilişkili olduğu görülmekle (55,136) beraber MTLE'nin genetik olarak daha önceden var olduğu yönündeki deliller de giderek artmaktadır. MRG'de MTS saptanan erişkinlerde çocukluk döneminde uzamış FK öyküsü saptandığı için MTS ile FK arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ancak toplum çalışmalarında çocuklarda bu ilişki gösterilememiştir. Uzamış parsiyel FK'lu çocuklarda bile MTS gelişmediği görülmektedir. Ayrıca MTS'un FK öyküsü olmayanlarda da görüldüğü ve multipl etiyoloji gösterdiği (altta yatan migrasyon anomalisi gibi) için neden mi sonuç mu olduğu anlaşılamamıştır (75).

Yapılan çalışmalarda kompleks FK'larla parsiyel epilepsi arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ancak kompleks FK geçiren hastalarda TLE insidansında artış saptanmamıştır (11,16,25). TLE olan hastaların % 80'inde ise FK'ların kompleks tipte olduğu gösterilmiştir (20,106,135,147).

İdiyopatik generalize epilepsi: Ailesinde epilepsi öyküsü pozitif olan çocuklarda, tekrarlayan, kısa süreli generalize FK'lardan sonra gelişme riski yüksektir. Generalize epilepsisi olan hastaların % 68'inde FK'ların basit tipte olduğu gösterilmiştir (20,106,135,147).

Febril konvülziyon, temporal lob epilepsisi ve mezial hipokampal skleroz: Uzun süren (15-30 dakikadan) ya da 24 saat içinde tekrarlayan FK'ların temporal lob ve limbik bölgedeki beyin hücrelerinde hasar oluşturduğu öne sürülmekte ve hipokampustaki bu patolojik değişiklikler mezial temporal sklerozis adıyla tanımlanmaktadır (148,149).

Uzamış FK'lardan sonra hipokampal skleroz veya TLE gelişme riski her zaman tartışmalı bir konu olmuştur. Uzamış FK'lardan sonra kompleks parsiyel epilepsi gelişmesi için öngörülen risk 1: 75000 çocuk/yıldır. Bu oldukça nadir görülen bir durumdur. Örneğin uzamış FK'lu 24 çocukta yapılan 12 yıllık prospektif bir çalışmada hipokampal skleroz saptanmamıştır (25). Ancak FK'ların sık görüldüğü seçilmiş ailelerde yapılmış çalışmalarda; FK'lu olanlarda % 13 oranında TLE görülmüştür (135). Kontrol altına alınamayan TLE'li erişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalarda % 40 hastanın hikayesinde çocukluk çağında geçirilmiş uzamış FK tespit edilmiştir (150). Kuks ve arkadaşları'nın hipokampal atrofi 107 hastada yapmış olduğu çalışmada hastaların %

64'ünün hikayesinde FK tespit edilmemiştir (151). Bununla birlikte dirençli TLE'li 33 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada 21 hastada kortikal displazi (% 66) bulunurken, bu hastalardan öyküsünde FK hikayesi olan 15 hastadan 11'inde (% 73) kortikal displazi bulunmuştur (152). İmmatür fareler ile yapılan video elektroensefalografi kontrollü deneylerde ateşle indüklenmiş uzamış nöbetlerin hipokampal hasara ve spontan TLE'ne yol açtığı gösterilmiştir (148,153). İnsan çalışmalarında da uzamış nöbet ile hipokampal hasar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (29,148,149,153,154). Yakın zamanda Trinko ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda TLE gelişimi ile geçirilmiş uzamış veya fokal FK arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır (136). Bu bulgular çocukluk çağında uzamış FK'u olan çocukların MR görüntülemesinde hipokampal skleroz ve atrofi gösterilmesi ile doğrulanmıştır (155). Uzamış FK'lar sonrasında ölmüş nadir çocuklarda yapılan otopsi çalışmalarında hipokampus, neokorteks, talamus ve serebellumda anoksik değişiklikler saptanmıştır. Uzamış FK'larda BOS'ta nöronal hasarın göstergesi olarak NSE düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (99).

Birçok retrospektif çalışmada, özellikle epilepsi cerrahisinin yapıldığı merkezlerde yapılan çalışmalarda her ne kadar kesin olmasa da uzamış FK ile TLE arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiş ve bunların cerrahi tedaviye iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (150). Bunun aksine; spesifik çalışmalarda uzamış FK'da ilk 48 saatte (ya da FSE sırasında) çekilen kraniyal MRG'de aşık temporal lob (hipokampal) ödemi tespit edilmiştir. Bunu takip eden 12 ay içinde çekilen kraniyal MRG'de ödemin rezolüsyonu gösterilmiş fakat bu bölgede hipokampal atrofi ya da MTS tespit edilmemiştir (153). Son zamanlarda FK'lu 329 hastada MR görüntüleme ile yapılan çalışmada FK ile MTS arasında ilişki bulunamamıştır. Hipokampal atrofisinin sekonder GTK konvülziyonla ya da epilepsi süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bu bulgunun FK'dan ziyade çocukluk çağında sık geçirilen AFK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Yapılan bazı çalışmalarda ailesel FK'lara ve sonuçta hipokampal skleroza neden olabilecek önceden var olan çok küçük bir hipokampal malformasyonun varlığından bahsedilmektedir. Hipokampal sklerozun nöbetlerin hem sebebi hem de sonucu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (149,154,157).

Sonuç olarak; epidemiyolojik, nöroradyolojik ve patolojik çalışmalarda kompleks FK ile hipokampal atrofi ve TLE arasında ilişki bulunmuştur. Fakat hipokampal atrofi ve

TLE gelişiminin genetik ve çevresel faktörlerin dahil olduğu kompleks etkileşimler sonucu olduğu bildirilmektedir (99,150,156,158).

7.1.4.3 Mortalite ve morbidite

FK'da prognoz iyidir. Prospektif kohort çalışmalarında ölüm bildirilmemiştir. FSE'da bile mortalite çok düşüktür, uygun tedavi ile sıfıra yakındır (9,12,13,22,24,31).

7.1.4.4 Mental-motor gelişim

FK'un çocukların zihinsel işlevlerde azalma, okuldaki başarılarında da kayıp yaptığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Prospektif kohort çalışmalarında kalıcı motor bozukluk bildirilmemiştir. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi çalışmasında (British National Child Development Study) FK hikayesi olan çocuklarla toplumun geri kalanı arasında belirgin davranışsal farklılıklar görülmemiştir (3,12,13,16,92,148). Tayvanda yapılan toplum kökenli olgu kontrollü prospektif çalışmalarda, kontrol grubuyla FK'lu çocuklar arasında zeka, davranış ve hafıza olarak fark saptanmamıştır (159). Yapılan çalışmalarda FK'ların kompleks özellikte olması, sık tekrarlama veya FSE bile bunu değiştirmemektedir (12,16,148,160).

FK'ların, hatta FSE'un kalıcı nörolojik hasara yol açtığına dair kanıt bulunmadığı (6,19,24), geçici karakterde motor-mental işlev sorunları, nöbetin şiddeti ile orantılı olarak da dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği ve biraz daha yüksek epilepsi riski taşıdığı bildirilmektedir (22). Başka bir çalışmada; uzamış FK'ı olan çocuklarda basit FK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile kıyaslandığında verbal olmayan zekanın belirgin olarak daha az olduğu, çok sayıda FK tekrarlama olan çocuklar bir kez FK geçirmiş olanlar ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında zeka testlerinde daha kötü performans sergiledikleri saptanmıştır (161). Hastane ve toplum bazlı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Yeni nörolojik ve motor bozukluklar hastane çalışmalarında değerlendirildiğinde % 5 tespit

edilirken, toplum çalışmalarında hiç bulunmamıştır. Hastane çalışmalarında % 8-22 arasında değişen zeka geriliği bulunurken, toplum çalışmalarında tekrarlayan ya da 30 dakikadan uzun süren FK’larda bile IQ düşüklüğü tespit edilmemiştir (162).

Serum ve BOS NSE düzeylerinin ölçülmesi ile FK sonrası nöron hasarını değerlendiren bir çalışmada sadece FK ile ilgili herhangi bir nöronal hasar saptanmamıştır, ancak sadece FK’la ilişkisiz uzamış parsiyel nöbetlerin sonrasında hafifçe artmış nöron hasarı tespit edilmiştir (57).

7.1.5 TEDAVİ

FK’ların tedavisi; konvülziyonun akut sonlandırılması, ateş odağının araştırılması, ailenin bilgilendirilmesi (163) ve profilaktik ya da akut tedavi yöntemlerinin gerekliliğinin belirlenmesi olarak özetlenebilir (9).

7.1.5.1 Akut tedavi

Evde tedavi; nöbet geçirir iken sakin olunmalı, nöbetin öldürücü ve hasar bırakma ihtimalinin çok düşük olduğu bilinmeli, ocuk sol yanına çevrilmeli (başı ile birlikte) böylece rahat nefes alması sağlanmalı, ağzını açmak için zorlanmamalı, ateşin düşürülmesine çalışılmalı, nöbet 5 dakikadan uzun sürer ise rektal diazepam (DZP) ile uygun dozda araya girilmelidir. Evde rektal DZP bulundurulması bile birçok ailenin kaygısını azaltabilir (12).

Hastanede tedavi; konvülziyon geçiren her hasta için geçerli olmakla birlikte nöbet 5 dakikadan uzun sürmüşse acil olarak konvülziyonu durdurma girişimleri başlanmalıdır. Damar yolu açılırken yaşamsal işlevlerin devamını sağlamak temel kuraldır. Hastaya hava yolu açık kalacak şekilde pozisyon verilmeli, hava yolu, nazal kanül, oksijen maskesi gibi araçlar kullanarak gerekirse oksijen verilmelidir. FK sırasında olası solunum problemi

varsa ya da oksijenasyon sağlanamıyorsa entübasyon kaçınılmazdır. Ancak FK geçiren çocuklarda çok nadiren entübasyon gerekir. Yine de FK ile hastaneye başvuran bir hastaya acil girişim sırasında resüsitasyon için gerekli olabilecek eldeki tüm materyal hazır bulunmalıdır (164).

Uzamış FK’larda hasta monitorize edilmelidir. Hastanın kardiopulmoner monitorizasyonu sağlanırken çok sıkı tespitler yapılmamalı, ani kasılmalar sırasında oluşabilecek “karşı kuvvet” oluşumuna, dolayısıyla hastanın hareket kısıtlılığı sonucu kendisine zarar vermesine (kemik kırıkları, yumuşak doku travmaları gibi) engel olunmalıdır (10). FK’ların % 90’ı spontan olarak sonlanmaktadır. Ancak 5 ile 10 dakikadan uzun süren tüm konvülziyonlara anti-epileptik kullanımını önerilmektedir (21,62). Kısa etkili benzodiazepinler (DZP, lorazepam) FK’ların büyük çoğunluğunu sonlandırır (165). Damar yolu sağlanamadığı durumlarda rektal DZP, intramusküler midazolam ve ailelere tedavi amaçlı evde kullanmak üzere önerilen rektal DZP ve intranazal midazolam kullanılabilir (21,166). FSE tablosu olan hastalara benzodiazepinler, fenitoin ve fenobarbital (FB) gibi rutin nöbet ilaçları verilebilir. Nöbet anında intravenöz (IV) yoldan verilen benzodiazepinler acil durumlarda ilk tercih edilen ilaçlardır. Ancak küçük çocuklarda IV girişimin genellikle başarısız olduğu düşünüldüğünde sıvı DZP içeren rektal tüpler güvenli, etkili ve mantıklı bir alternatiftir. Rektal yoldan uygulanan sıvı DZP’nin emilimi çok hızlıdır. Etkinliği neredeyse IV etkinliğe eşittir. Dakikalar içinde (2-4 dakika) antikonvülzan plazma konsantrasyonu elde edilir ve akut nöbet kontrolünde oldukça etkilidir. Bir diğer avantajı da aileler tarafından evde uygulananının kolay olmasıdır (48,106).

Acil tedavide en çok tercih edilen ilaç olan DZP; miyorelaksan, anksiyolitik, sedatif bazen de hipnotik amaçla kullanılabilecek bir ilaçtır. Toksisite aralığı çok geniştir. Konvülziyon tedavisinde en etkili veriliş yolu IV yoldur. Acil tedavide 0.3-0.5 mg/kg dozunda 1 mg/dk hızında olacak şekilde kullanılır. Doza bağlı olarak ataksi, sedasyon, bazen eksitasyon ve hiperkinezi gibi etkilerin yanı sıra çok hızlı verildiğinde solunum depresyonuna yol açabilir (164). Acil tedavide rektal, oral veya IV lorazepam, rektal klonazepam, nazal midazolam daha düşük oranlarda da olsa kullanılmıştır (106). DZP ve lorazepamın acil nöbet tedavisinde etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada; iki ilacın da etkilerinin hızlı olduğu ancak lorazepamın DZP’den daha etkili olduğu ve etki süresinin

daha uzun olduğu görülmüştür (106). Midazolam nazal yoldan sıvı formda ve IV uygulanabilen, suda çözünen, kısa etkili bir benzodiazepindir. FK'larda intranazal midazolam tedavisi ile IV DZP tedavisinin eşit etkinlikte nöbet kontrolü sağladığı gösterilmiştir (166).

Hastanın değerlendirilmesi

Basit ve kompleks FK ayrımını yapabilmek için nöbetin tipi (fokal veya generalize) ve süresi hakkında bilgi alınmalıdır. Ateşin ne zaman başladığı ve olası enfeksiyon kaynakları ve derecesi de öğrenilmelidir. Tedavisi yarım kalmış bir menenjit olasılığı için yakın zamanda antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır. Yine hastanın geçmişte nöbet geçirip geçirmediği, nörolojik gelişimi, gelişme geriliği olup olmadığı, nöbete sebep olabilecek diğer faktörler (travma, zehirlenme gibi) hakkında da bilgi alınmalıdır. Fizik muayenede rutin uygulamanın dışında hastanın nörolojik durumunun hızlıca değerlendirilmesi, meningeal irritasyon bulgularının aranması, travma veya toksik bir tablonun olup olmadığına bakılması öncelikli konulardır.

Hastaneye yatış

Çoğu uzman FK'lu çocukların ayaktan tedavi edilmesi gerektiğini düşünmektedir; bu çocukların rutin olarak yatırılması sıklıkla gereksiz tetkiklerin yapılması ile sonuçlanır (120). Aşağıdaki faktörlerden biri veya daha fazlası mevcutsa ilk FK atağında çocuğun hastaneye yatırılması düşünülmelidir (Tablo 8)(7,167-170).

Tablo 8. İlk FK atağında hastaneye yatış endikasyonları

- 18 aydan daha küçük yaş.
- Menenjit bulgularının varlığı.
- Çocuk uykuya meyilli, huzursuz, sistemik olarak iyi değil veya toksik görünümdeyse.
- Yakın zamanda antibiyotik tedavisi almışsa / alıyorsa.
- Kompleks FK ise.
- Ev ortamı uygun değilse.

Antipiretikler

Febril dönemde ateşi düşürmek için sıklıkla kullanılan parasetamol ve ibuprofen gibi antipiretiklerin ailenin ateş anksiyetesi nedeni ile suistimal edilmesi, gereksiz yere ve gereğinden fazla miktarda kullanmaları sık karşılaşılan bir durumdur (29). Antipiretiklerin febril nöbetlerin tekrarını engelleme olasılığı ispatlanmamıştır (12,14,29,31,59,120,167,171-176). Ancak çocuğun ateşini düşürmek ve şikayetlerini gidermek için kullanılabilir.

1. Asetaminofen: Hipotalamik ısı regülasyon merkezini doğrudan etkileyip vücut ısısının vazodilatasyon ve terleme yoluyla azaltılmasını sağlar. Pediatrik dozu 10-15 mg/kg'dır. Ağızdan veya rektal yoldan 4-6 saatte bir verilebilir.

2. İbuprofen: Prostaglandin oluşumunu inhibe ederek etkisini gösterir. Pediarik dozu 5-10 mg/kg'dır. 6-8 saat arayla ağızdan verilir, günlük olarak 40 mg/kg total doz aşılmamalıdır.

7.1.5.2 Tekrarların önlenmesine yönelik tedavi

Hekimler uzamış FK'lar ile MTS ve TLE arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamadığı için, aynı zamanda FSE'un MSS'ne potansiyel olarak zarar verebilecek pediatrik acil durumlar arasında olması nedeniyle profilaktik tedavi vermeyi tercih etmektedirler. Ancak tekrarlayan FK'ı önlemek için uzun süreli antikonvülzan profilaksi yapılması artık önerilmemektedir (2,177).

Davranışsal ve kognitif yan etki sıklığının yüksek olmasından (% 30-50) dolayı FB artık eskisi kadar tercih edilmemektedir (2). Farwell ve arkadaşları, uzun süre FB kullanan çocuklarda plasebo alanlara göre bilişsel işlevlerin etkilendiğini ve IQ düzeyinin birkaç puan düştüğünü saptamışlar (178). Aynı hasta grubu 3-5 yıl sonra bilişsel fonksiyonlar okul başarısı açısından yeniden değerlendirildiğinde, anlamlı fark bulunamadı. Ancak tedavi sırasında gelişimsel becerilerin kazanıldığı yaşlarda dil gelişimi ve sözel becerilerin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (179). Bu nedenle uzun süreli FB profilaksisi risk faktörleri fazla olan çocuklarda yarar ve zarar oranı dikkate alınarak önerilmelidir (9).

Sodyum valproat yapılan çalışmalarda FK tekrarını önlemede FB'e eş ya da FB'den daha etkili bulunmuştur (179,180). Ancak ciddi hepatotoksisite, Reye ensefalopatisi, pankreatit, renal ve hematolojik toksisite riski olması ve sıkı takip gerektirdiğinden bebeklerde tehlikeli olabilir.

Bu ilaçların nöbet kontrolündeki etkinlikleri % 85-86 olarak bulunmasına karşın, tekrarlamaları önlemek için verilen tedavinin daha sonra gelişecek epilepsiyi engellediğini gösteren kanıt yoktur (12,30,31,134,181-183). Bu nedenle İngiliz Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji (50) ile AAP (39,171) basit veya kompleks FK geçiren çocuklara profilaktik anti-epileptik ilaç (AEİ) verilmesini önermemektedirler. FK'da profilaktik tedavi endikasyonları konusunda görüş birliği olmamasına karşın genel olarak kabul edilen endikasyonlar Tablo 9'da görülmektedir (12,48,184). Tekrar eden uzamış FK hikayesi olan ve coğrafik olarak profesyonel tıbbi yardım alabileceği merkezlere uzak bir yerde yaşayan çocuklarda profilaktik antikonvülzan ilaç tedavisi düşünülebilir (24,177).

Tablo 9. FK'da profilaktik tedavi endikasyonları

1) Basit FK'da profilaksi gereksizdir.
2) Aşağıdaki risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlası varsa önerilebilir. A. İlk FK'un 1 yaş altında geçirilmesi. B. Kompleks FK özelliği gösterenler (uzun ve fokal nöbet gibi). C. Ailede FK öyküsü. D. Öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği. E. Sık tekrarlama (3'ten fazla).

İntermittan diazepam profilaksisi

Diazepam bir benzodiazepin türevidir ve bu grubun özelliklerinin hemen hepsini gösterir. Etkisini MSS'nde major inhibitör nörotransmitter olan GABA üzerinden gösterir. GABA'erjik nörotransmisyonu omurilik, hipotalamus, hipokampus, substantia nigra, serebellar ve serebral korteks dahil olmak üzere, bütün MSS düzeylerinde potansiyalize ettiği gösterilmiştir. DZP GABA'erjik sinaptik inhibisyonun etkisini arttırarak beynin pek çok bölgesinde kritik nöronların ateşlenmesini azaltır (48,106). Gastrointestinal sistemden hızlı ve tama yakın emilimi ile 2-4 dakikada antikonvülzan plazma konsantrasyonu elde edilir. DZP zirve konsantrasyonlara ulaştıktan yaklaşık 15 dakika sonra antikonvülzan etkisini kaybeder. Karaciğerde metabolize olur. Aktif ve kendisinden daha uzun ömürlü metabolitleri vardır. Metabolitleriyle birlikte vücuttan tümüyle atılması uzun zaman alır. Bu nedenle akut toksisite riski çok az olmakla birlikte az da olsa karaciğere toksik etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Yağda eriyebilirliği yüksek bir ilaç olduğu için alımdan kısa süre sonra özellikle yağdan zengin dokulara hızla yayılır ve birikim gösterir. Kan beyin bariyerini çabuk geçer ve beyindeki reseptörlere hızla bağlanır (48,106,171).

Ateşli dönemlerde uygulanan intermittan DZP profilaksisinin, uzun süreli tedaviye göre birçok avantajı vardır. Bu tedavi FK'lu çocuğun yaşamı boyunca birkaç defadan daha fazla uygulanmasını gerektirmez. DZP tercih edilen farmakokinetik etkinlikleri ve düşük toksisitesi nedeniyle uygun bir ilaçtır. Çocuğun günlük yaşamı üzerine etkisi olmadığı gibi davranış ya da uyku bozukluğu gibi yan etkileri yoktur ve bilişsel işlevleri bozmaz (48,106,171,185). DZP'nin rektal solüsyon formu dışında profilakside kullanılan oral ve suppozituar formları da bulunmaktadır. Hem oral hem de rektal yoldan yapılabilen aralıklı DZP profilaksisi FK'dan korumada etkilidir (186,187). Oral yoldan 0.2 mg/kg/gün verilen DZP'nin profilakside etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Oral yoldan 0.33 mg/kg/gün kullanımının ise tekrarları önlemede etkili olmasına rağmen; irritabilite, somnolans ve ataksi gibi ciddi MSS bulgularını taklit edebilen ya da baskılayabilen yan etkileri vardır. Suppozituar formun emilimi ise rektal solüsyona göre daha uzundur. Bu nedenle FK profilaksisinde rektal solüsyon formları daha çok tercih edilmektedir. DZP'nin rektal uygulaması; basit, güvenli, pratik ve profesyonel olmayan personel ve ailelerce kullanılabilir bir yöntemdir (48,106,171). İntermittan rektal DZP profilaksi FK'lu

hastalarda Tablo 9’da görülen endikasyonlarda ve ailenin kaygılı olduğu hastaneden uzakta olan çocuklara önerilir (48,185).

Kısa süreli intermittan DZP profilaksisi, uzun süreli tedavinin potansiyel pek çok yan etkisi olmaksızın FK tekrarını azaltmaktadır. Bu uygulamanın konvülziyon oranını % 27’den % 12’ye düşürdüğü bildirilmiştir (2). Tekrarlamayı önlemek için ateşli hastalık süresince (2-3 gün) 0.3 mg/kg dozunda DZP’nin 8 saat arayla oral olarak verilmesi önerilmektedir (80,186). Bu uygulama ile uzayan FK’lara sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülen TLE’nin görülme sıklığında azalma beklenebilir (188). DZP profilaksisinin iyi prognozlu olmasına rağmen basit FK’larda da kullanılması gerektiğini savunanlar vardır. Profilaksi ile FK tekrarı % 90 oranında azaltılırken epilepsi gelişimi önlenememiştir (48,106,171). Yan etkileri genellikle çok azdır, fakat dozu ayarlamak suretiyle letarji, ataksi ve huzursuzluk semptomları azaltılabilir (3). Aile solunum depresyonu açısından uyarılmalıdır.

Karbamazepin ve fenitoin FK’da etkili değildir ve lamotijin, topiramet ve diğer yeni AEİ’ların FK üzerinde etkinliğine dair yayınlanmış veri bulunmamaktadır (80).

Ailenin eğitimi

FK’un selim karakterine karşın nöbet esnasında hastanın görünümü ebeveynlerini aşırı derecede strese sokmaktadır (24,132,189-191). Aileler nöbet esnasında çocuklarının öldüğünü, nöbetten sonra bir daha asla aynı olmayacağını, komaya girdiğini düşünebilirler (24,189-191). Sadece bu anksiyete nedeni ile normal aile yaşamları etkilenebilir ve FK’un tekrarlama olasılığı ailelerin gereğinden fazla önlem almalarına, hastayı değerlendiren hekime profilaktik ilaç tedavisi başlaması için baskı yapmalarına ve antipiretikleri gereksiz yere kullanmalarına neden olabilir (29,172,189,191). Hekimler arasında yapılan bir araştırmada FK için profilaksi başlanması nedenleri arasında bu iddia ile uyumlu olarak ilk sırayı ailenin anksiyetesi almıştır (192,193).

İsviçre’de yapılan bir çalışmada ailelerin % 69’unun FK sırasında çocuklarının ölmekte olduğunu veya öldüğünü düşündükleri saptanmıştır, aynı çalışmada aile fertlerinin çocuklarına kalp mesajı (% 5) ve ağızdan ağza solunum (% 16) uyguladıkları

belirlenmektedir (194). Tayvan’da yapılan diğerk bir çalışmada ise ailelerin sadece % 15’i konvulziyon sırasında çocuğu yan yatırırken üçte birinden fazlası çocuğun ağzına bir cisim sokmaya çalışmıştır (195). Bu nedenle FK geçiren çocukların tedavisinde ilk ve en önemli basamak ebeveynlerin hastalık hakkında bilgilendirilmeleri ve çocuklarının nöbet geçirmesi halinde ne yapacakları konusunda ayrıntılı olarak eğitilmeleridir (31,52). Bu sayede ebeveynler FK’un selim doğası olduğunu, çocuğun ölümüne, kalıcı nörolojik hasara ve zeka azalmasına yol açmayacağını öğrenerek anksiyetelerini yenebilirler (24,31,52).

Bilgilendirmeye rağmen ailelerin önerilenleri uygulamamakta, aksine çocuğa zarar verebilecek yöntemlere sıklıkla başvurmaktadır. Ebeveynlerin bu davranış biçimleri ayrıntılı, özellikle de yazılı bilgilendirmenin önemini yansıtmaktadır.

8 GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçilmesi

Ocak 1995-Ocak 2002 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Genel Pediatri Acil Birimine FK geçirerek başvuran çocukların bilgisayar kayıtları taranarak 196 çocuk tespit edildi. Bu olguların dosyaları incelenip kaydedildi. Aşağıdaki belirtilen FK tanımına uygun nöbet geçirmeyen, ebeveynlerine telefonla ulaşılamayan hastalar dışlandı. Böylece bu olguların içerisinde araştırma kriterlerini taşıyan 191 hasta çalışmamıza dahil edildi ve 1. grubu oluşturdular. Aynı tarihler arasında, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvuran bütün hastaların dosyaları taranarak FK geçiren 568 çocuk saptanıp ele alındı. Bu olguların dosyaları incelenip kaydedildi, FK tanımına uygun nöbet geçirmeyen veya FK tanımına uygun nöbet geçirmiş ancak AFK veya epilepsi nedeniyle ilk başvuran, kontrole düzenli gelmeyen ve ebeveynlerine telefonla ulaşılamayan hasta grubu dışlandıktan sonra araştırma kriterlerini taşıyan 441 hasta çalışmamıza dahil edildi ve 2. grubu oluşturdular. 1. ve 2. grubun olgularının ebeveynleriyle telefonla görüşülerek bilgileri doğrulanıp eksik bilgiler tamamlanıp 'microsoft office excel 2007' programına kaydedildi.

FK geçirme kriterleri; üç ay ile beş yaş arasında görülen, yenidoğan nöbetleri veya afebril nöbet öyküsü olmayan ve diğer akut nöbet nedenleri bulunmayan, MSS'nin enfeksiyonları dışında başka bir ateşli hastalıkla beraber olan nöbetler FK olarak kabul edildi (3,6).

Olguların değerlendirilmesi

Hastaların dosyaları bilim dallarının onayı ile geriye dönük olarak tarandı. FK kriterlerine uyan çocukların demografik özellikleri, tıbbi öykü ile ilgili bilgileri, prenatal, perinatal, neonatal risk faktörleri, fizik muayene bulguları, nöbetlerin ve ateşin özellikleri, ateş nedenleri, anti-epileptik kullanılıp kullanılmadığı, ilaç tedavisi altında nöbet olup olmadığı, FK dışı tanıları, FK tanısının zamanla değişip değişmediği, AFK olup olmadığı,

varsa sıklığı, süresi, türü, zihinsel işlevlerde bozulma, davranış sorunları, motor bozukluk, ölüm olup olmadığı, bazı olgularda çekilen kraniyal BT, MRG, metabolik tarama sonuçları, FK veya AFK sonrasında çekilen EEG bulguları, Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-2), zeka testi sonuçları Ç. Nöroloji polikliniği ve Acil Birimi dosyalarından ayrı olarak kaydedildi. Ayrıca bütün hastaların ebeveynleriyle telefonla görüşülerek bilgileri doğrulanıp, eksik bilgiler tamamlandı.

On beş dakikadan kısa süren, generalize olan, 24 saat içinde tekrarlamayan ve nöbet sonrasında nörolojik bulgu yaratmayan FK'lar basit, diğerleri ise kompleks olarak sınıflandırıldı. Otuz dakikadan uzun süren konvülsiyonlar, kompleks konvülsiyonlara dahil edilmekle birlikte, ayrıca FSE olarak kaydedildi. En az iki spontan AFK geçirenler epilepsi olarak kabul edildi, tek AFK geçirenler ise epilepsi grubunun dışında ayrı bir grupta değerlendirildi.

Verilerin analizi

Hastaların verilerinin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin analizinde Student-t testi kullanıldı. Katogerik verilerin analizinde Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Verilerin arasında ilişkileri saptamak için Spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu 24.06.2009 tarihli, 06 sayılı toplantı değerlendirme sonucunda etik açıdan bir sakıncası olmadığı ve çalışmanın yürütülebileceğine karar verildi (Etik kurul dosya no: 2009/1806).

9 ÇALIŞMA FORMU ÖRNEĞİ

FEBRİL KONVÜLZİYON OLGULARINDA PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME ADLI TEZİN ÇALIŞMA FORMU.

KİMLİK BİLGİLERİ	
➤ HASTANIN ADI SOYADI:	➤ DOĞUM TARİHİ:
➤ BAŞVURU TARİHİ:	➤ PROTOKOL NO:
➤ TELEFON:	➤ CİNSİYET: ERKEK (), KIZ ()

FEBRİL NÖBET ÖZELLİKLERİ	
➤ İLK NÖBET YAŞI:	➤ NÖBET SAYISI:
➤ NÖBETLERİN ARASINDAKİ SÜRE:	
➤ NÖBET TİPİ: GTK (), TONİK (), KLONİK (), ATONİK (), MYOKLONİK (), FOKAL ()	
➤ STATUS: VAR (), YOK ()	➤ STATUS YAŞI:
➤ NÖBET SÜRESİ: < 5 DK (), 5-10 DK (), 10-15 DK (), > 15 DK ()	
➤ ATEŞ SAPTANMASI İLE NÖBET ARASINDAKİ ZAMAN:	
➤ ATEŞ NEDENİ:	➤ ATEŞ DERECEŚİ: 38-38.5 (), 38.5-39 (), > 39 ()
➤ ANTİ-EPİLEPTİK KULLANIMI: YOK (), VAR ()	
➤ İLAÇ ALTINDA NÖBET: ()	➤ EN SON NÖBET YAŞI:

ÖZGEÇMİŞ		
➤ RİSK FAKTÖRLER: PRENATAL	PERİNATAL	NEONATAL
➤ FEBRİL KONVÜLZİYON DIŞI TANILAR: GELİŞİM GERİLİĞİ (), DİĞER		

SOYGEÇMİŞ	
➤ AİLEDE FEBRİL NÖBET ÖYKÜSÜ: ANNE (), BABA (), KARDEŞ (), DİĞER	
➤ AİLEDE EPİLEPSİ ÖYKÜSÜ: VAR (), YOK ()	

TETKİKLER
EEG: (FK)
EEG: (AFEBRİL K.)
KR. BT:
KR. MRG:
DMH:
DENVER TESTİ VEYA IQ SONUCU:

➤ AFEBRİL NÖBET: VAR (), YOK (), VARSA SIKLIĞI:	SÜRESİ:
➤ NÖBET TİPİ: GENERALİZE (), PARSİYEL ()	
➤ GENERALİZE: ABSANS (), KLONİK (), TONİK (), TONİK KLONİK (), MYOKLONİK (), DİĞER ()	
➤ PARSİYEL: TEMPORAL LOP EPİLEPSİSİ (), ROLANDİK (), OKSİPİTAL (), DİĞER ()	

HASTANIN SON DURUMU
➤ ZİHİNSEL FONKSİYONLARDA BOZULMA: (), DAVRANIŞ SORUNLARI: (), ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ: (), DİĞER : ()
➤ FEBRİL KONVÜLZİYONA BAĞLI MOTOR BOZUKLUK:
➤ FEBRİL KONVÜLZİYONA BAĞLI ÖLÜM:
➤ NÖBET DURUMU:

10 BULGULAR

Ocak 1995-Ocak 2002 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Acil Birimine FK geçirerek başvuran 196, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğine FK geçirip başvuran 568 çocuk saptandı. Acil Birime başvuranlardan 191 olgu (1. grup) ve Ç. Nörolojisi polikliniğine başvuranlardan 441 olgu (2. grup) araştırma kriterlerini taşıyordu ve esas iki çalışma grubunu oluşturdu.

Demografik özellikler

Olguların demografik bulguları Tablo 10'da özetlenmiştir. Birinci gruptaki olguların yaşları 4-19 yaş arasında (ortalama 11.2 yaş) ve 116'sı (% 60.7) erkek, 75'i (% 39.3) kız, erkek/kız oranı 1.54/1 idi. İkinci gruptaki olguların yaşları 4-23 yaş (ortalama 13.4 yaş) ve 270'i (% 61.2) erkek, 171'i (% 38.8) kız, erkek/kız oranı 1.57/1 idi. İki grup arasında erkek-kız dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p=0.907$).

Prenatal (gestasyonel diyabet, preeklampsi, SGA, erken membran rüptürü, düşük tehdidi gibi) sorunlar 1. grupta 3 (% 1.6) olguda, 2. grupta ise 23 (% 5.2) olguda saptandı, her iki grup arasında prenatal sorunlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.034$). Perinatal-neonatal (prematürite, makat geliş, kordon dolanması, fetal distres, bradikardi, mekonyum aspirasyonu, perinatal asfiksi, solumum sıkıntısı, hiperbilirubinemi, neonatal sepsis şüphesi gibi) sorunlar 1. grupta 23 (% 12) olguda, 2. grupta ise 81 (% 18.4) olguda saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.049$). Birinci grupta 3 (% 1.6) olgu, 2. grupta 27 (% 6.1) olgu preterm doğmuştu, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.013$). FK öncesi nörogelişimsel sorunlar 1. grupta 19 (% 9.9) olguda, 2. grupta 80 (% 18.1) olguda vardı ve fark yine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.009$).

Birinci grupta olguların 14'ünde (% 7.3), 2. grupta ise 88'inde (% 20) 1° akrabalarında FK öyküsü vardı, iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.000$). 1. grupta olguların 22'sinde (% 11.5), 2. grupta ise 82'inde (% 18.6) 2° akrabalarında FK öyküsü vardı, fark yine anlamlı idi ($p=0.028$). 1° akrabalarında AFK öyküsü 1. grupta

olguların 4'ünde (% 2.1), 2. grupta ise 13'ünde (% 2.9) vardı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.54). 1. grupta olguların 11'inde (% 5.8), 2. grupta 38'inde (% 8.6) 2° akrabalarında AFK öyküsü saptandı, fark anlamlı bulunmadı (p=0.21).

Tablo 10. Olguların demografik özellikleri

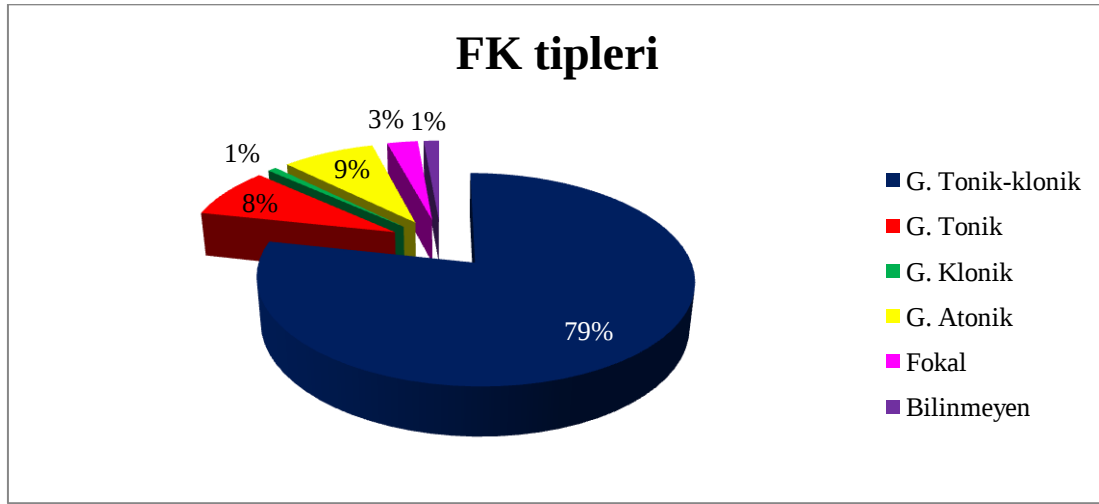
	Gruplar		p değeri	Toplam (n:632)
	1. grup (n:191)	2. grup (n:441)		
Cinsiyet; n (%)				
Erkek	116 (60.7)	270 (61.2)	0.907	386 (61.1)
Kız	75 (39.3)	171 (38.8)		246 (38.9)
Erkek/ kız	1.55	1.58		1.57
Yaş (yıl): ort ± SD	11.2 ± 2.2	13.4 ± 3.3	0.000	12.8 ± 3.2
Risk faktörleri; n (%)				
Prenatal	3 (1.6)	23 (5.2)	0.034	26 (4.1)
Perinatal-neonatal	23 (12)	81 (18.4)	0.049	104 (16.5)
Prematürite: n (%)	3 (1.6)	27 (6.1)	0.013	30 (4.7)
FK öncesi nörogelişimsel bozukluklar: n (%)	19 (9.9)	80 (18.1)	0.009	99 (15.7)
Ailede nöbet öyküsü; n (%)				
FK 1° akraba	14 (7.3)	88 (20)	0.000	102 (16.1)
2°	22 (11.5)	82 (18.6)	0.028	104 (16.5)
AFK 1° akraba	4 (2.1)	13 (2.9)	0.54	17 (2.7)
2°	11 (5.8)	38 (8.6)	0.21	49 (7.8)

FK özellikleri

Olguların FK tipi; 1. grupta 2 (% 1) olguda, 2. grupta ise 16 (% 3.6) olguda fokal olarak görülmüştür. 1. grupta 189 (% 98.9) olguda ve 2. grupta 416 (% 94.3) olguda generalize tip nöbetler görülmüştür. Olguların febril nöbet tiplerine göre dağılımı Tablo 11 ve Şekil 1'de görülmektedir. İki grupta en çok GTK nöbet tipi görülmüştür. İki grubun arasında FK tipi açısından GTK, atonik ve bilinmeyen FK durumunda istatistiksel fark anlamlı idi (sırasıyla p=0.000, p=0.028, p=0.047).

Tablo 11. Olguların FK tiplerine göre dağılımı

	Nöbet tipi					
	Generalize				Fokal n (%)	Bilinmeyen n (%)
	GTK n (%)	Tonik n (%)	Klonik n (%)	Atonik n (%)		
1. grup n: 191	169 (88.5)	11 (5.8)	0 (0)	9 (4.7)	2 (1)	0 (0)
2. grup n: 441	326 (73.9)	41 (9.3)	5 (1.1)	44 (10)	16 (3.6)	9 (2)
Toplam: 632	495 (78.3)	52 (8.2)	5 (0.8)	53 (8.4)	18 (2.8)	9 (1.4)



Şekil 1. Tüm olguların FK tiplerine göre dağılımı

Nöbet süresi 1. grupta 125 (% 65.4) olguda 5 dakikadan az, 39 (% 20.4) olguda 5-10 dakika, 5 (% 2.6) olguda 10-15 dakika, 22 (% 11.5) olguda 15 dakika ve üstünde idi. İkinci grupta ise 242 (% 54.9) olguda 5 dakikadan az, 82 (% 18.6) olguda 5-10 dakika, 35 (% 7.9) olguda 10-15 dakika, 82 (% 18.6) olguda 15 dakika ve üstünde olarak görülmüştür. Her iki grupta nöbet süresi 5-10 dakika süren olgu oranları benzer, nöbeti 5 dakikadan az süren olgu oranı 1. grupta yüksek, 10 dakikadan uzun süren olguların oranı da 2. grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12). Status epileptikus geçiren olgu sayısı 1. grupta 7 olup, ortalama yaşı 28.6 ay, medyan 19.9 aydır, 2. grupta ise 23 olup, ortalama yaşı 29.5 ay, medyan 25.3 aydır.

Tablo 12. Olguların FK sürelerine göre dağılımı

	Nöbet süresi							
	5 dk'dan az n (%)	P	5-10 dk n (%)	P	10-15 dk n (%)	P	15 dk ve üstü n (%)	P
1. grup n: 191	125 (65.4)	0.013	39 (20.4)	0.592	5 (2.6)	0.012	22 (11.5)	0.028
2. grup n: 441	242 (54.9)		82 (18.6)		35 (7.9)		82 (18.6)	
Toplam: 632	367 (58.1)		121 (19.1)		40 (6.3)		104 (16.5)	

Olgular FK sınıflamasına göre basit ve kompleks FK'lar olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta basit FK'lu olgu sayısı 160 (% 83.8), kompleks FK'lu olgu sayısı 31 (% 16.2), ilk nöbeti kompleks olan olgu sayısı 23 (% 12) olarak bulundu. Kompleks FK'lu olgular; 10 (% 5.2) olguda 24 saat içinde tekrarlaması, 22 (% 11.5) olguda 15 dakikadan uzun sürmesi, 3 (% 1.6) olguda fokal konvülziyon (1'inde Todd parezisi) geçirmesi nedeniyle kompleks tanısı almışlardır, 2. grupta ise basit FK'lu olgularımızın sayısı 283 (% 64.2), kompleks FK'lu olgu sayısı 158 (% 35.8), ilk nöbeti kompleks olgu sayısı 130 (% 29.5) olarak bulundu. Kompleks FK'lu olgular; 68 (% 15.4) olguda 24 saat içinde tekrarlaması, 82 (% 18.6) olguda 15 dakikadan uzun sürmesi, 23 (% 5.2) olguda fokal konvülziyon (2'sinde Todd parezisi) nedenleriyle kompleks tanısı almışlardır. Birinci grupta basit FK'lu olgu oranı, 2. grupta kompleks FK, fokal FK ve 24 saatte birden fazla FK geçiren olgu oranları anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0.000, p=0.000, p=0.044, p= 0.000)(Tablo 13).

İlk FK sırasında rektal bakılan vücut ısısı 1. grupta olguların 30'unda (% 15.7) 38-38.5 °C arası, 31'inde (% 16.2) 38.5-39 °C arası, 130'unda (% 68.1) ise 39 °C ve üzerindedir. İkinci grupta ise olguların 142'sinde (% 32.2) 38-38.5 °C arası, 76'sında (% 17.2) 38.5-39 °C arası, 223'ünde (% 50.6) ise 39 °C ve üzerindedir. Her iki grubun arasında sadece vücut ısısı 38-38.5 °C, 39 °C ve üzerinde olduğunda istatistiksel fark anlamlı idi (p=0.000, p=0.000)(Tablo 14). Her iki grup olgularının ateş yükseldikten ortalama 3.9 saat sonra, % 37.9'unun ilk bir saat içinde, % 61.2'sinin ateş başladıktan sonraki 1-24 saatler arasında ve % 1'inin ateşin başlamasından 24 saat sonra FK geçirdiği tespit edildi.

Tablo 13. Olguların febril nöbet özelliklerine göre dağılımı

FK		1. grup n: 191 n (%)	2. grup n: 441 n (%)	P		Toplam: 632 n (%)
Basit		160 (83.8)	283 (64.2)	0.000	0.000	443 (70.1)
Kompleks	Fokal (sadece)	1 (0.5)	14 (3.2)	0.044		15 (2.4)
	15 dakikadan uzun (sadece)	19 (9.9)	68 (15.4)	0.067		87 (13.8)
	24 saat içinde tekrar (sadece)	7 (3.7)	61 (13.8)	0.000		68 (10.8)
	Todd parezisi (sadece)	0 (0)	1 (0.2)	0.510		1 (0.2)
	Fokal + 15 dakikadan uzun	0 (0)	6 (1.4)	0.105		6 (0.9)
	Fokal + 24 saat içinde tekrar	1 (0.5)	0 (0)	0.128		1(0.2)
	Fokal + 15 dakikadan uzun + 24 saat içinde tekrar	0 (0)	1 (0.2)	0.510		1 (0.2)
	15 dakikadan uzun + 24 saat içinde tekrar	2 (1)	6 (1.4)	0.746		8 (1.3)
	15 dakikadan uzun + Todd parezisi	1 (0.5)	1 (0.2)	0.542		2 (0.3)

Tablo 14. Olguların ilk FK sırasında vücut ısısına göre dağılımı

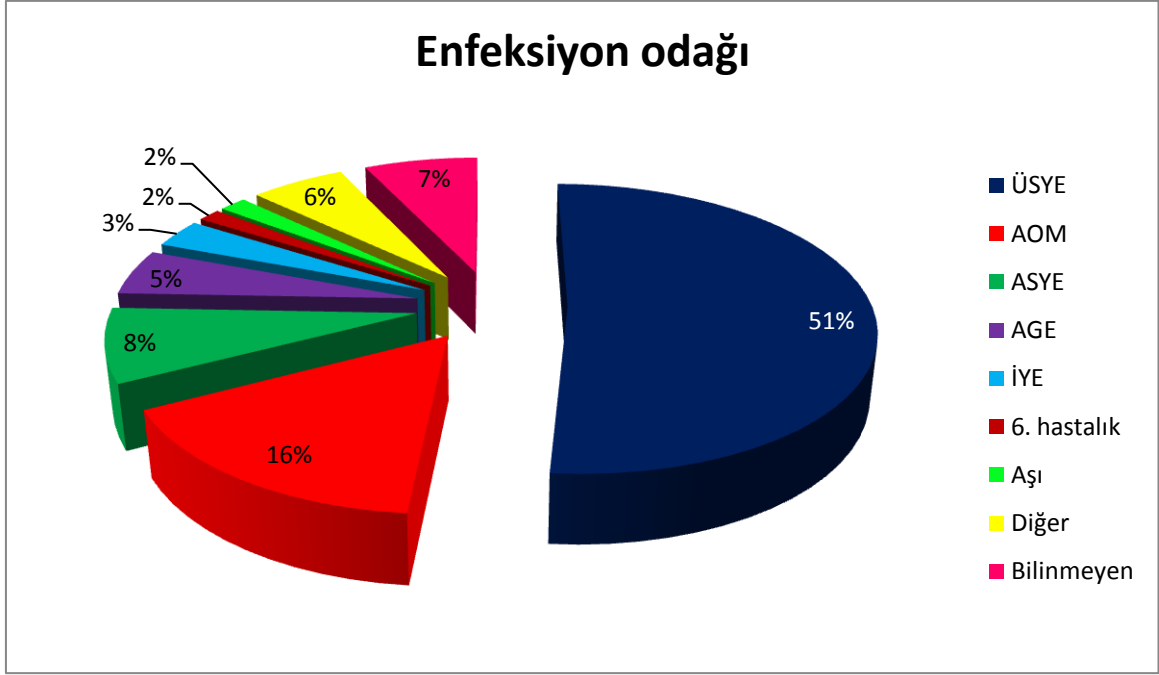
	Vücut ısısı					
	38-38.5 °C n (%)	P	38.5-39 °C n (%)	P	39 °C ve üzeri n (%)	P
1. grup n: 191	30 (15.7)	0.000	31 (16.2)	0.757	130 (68.1)	0.000
2. grup n: 441	142 (32.2)		76 (17.2)		223 (50.6)	
Toplam: 632	172 (27.2)		107 (16.9)		353 (55.9)	

FK geçiren çocuklarda enfeksiyon odağı olarak 1. grupta 91 (% 47.6) olguda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE; tonsillit, farenjit, sinüzit, krup), 26 (% 13.6) olguda akut otitis media (AOM), 12 (% 6.3) olguda alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE; pnömoni, bronkopnömoni, bronşit, bronşiolit), 10 (% 5.2) olguda akut gastroenterit (AGE), 6 (% 3.1) olguda idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 3 (% 1.6) olguda 6. hastalık, 2 (% 1)

olguda aşı sonrası, 27 (% 14.1) olguda ise ateşin nedeni bilinmemektedir. İkinci grupta 234 (% 53.1) olguda ÜS YE, 75 (% 17) olguda AOM, 40 (% 9.1) olguda AS YE, 22 (% 5) olguda AGE, 13 (% 2.9) olguda İ YE, 6 (% 1.4) olguda 6. hastalık, 9 (% 2) olguda aşı sonrası, 18 (% 4.1) olguda ise ateşin nedeni bilinmemektedir, Her iki grubun arasında enfeksiyon odağı bilinmeyenlerin dışında ($p=0.000$) istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 15)(Şekil 2).

Tablo 15. FK olgularında ateş kaynağı

		1. grup n: 191	2. grup n: 441		Toplam: 632
		n (%)	n (%)	P değeri	n (%)
Ateş nedeni	ÜS YE	91 (47.6)	234 (53.1)	0.211	325 (51.4)
	AOM	26 (13.6)	75 (17)	0.285	101 (16)
	AS YE	12 (6.3)	40 (9.1)	0.242	52 (8.2)
	AGE	10 (5.2)	22 (5)	0.897	32 (5.1)
	İ YE	6 (3.1)	13 (2.9)	0.896	19 (3)
	6. hastalık	3 (1.6)	6 (1.4)	0.838	9 (1.4)
	Aşı	2 (1)	9 (2)	0.380	11 (1.7)
	Diğer	13 (6.8)	24 (5.4)	0.502	37 (5.9)
	Bilinmeyen	27 (14.1)	18 (4.1)	0.000	45 (7.1)



Şekil 2. FK geçiren olgularda enfeksiyon odağı

FK tekrarı

Olguların ilk FK geçirme yaşı 3-72 ay olup, ortalama 20.1 ay, medyan 13.4 aydır. Son FK geçirme yaşı ise 3-192 ay, ortalama 40.6 ay, medyan 29.4 aydır (Tablo 16)(Şekil 3). İlk FK yaşı % 24.5 olguda 1 yaşın altında, % 45.1 olguda 1-2 yaş arasında, % 30.4 olguda ise 2 yaşın üzerinde saptandı. Olguların nöbet sayısı 1-10 olup, ortalama 3.4, medyan 2.5'tir (Tablo 16). Tek nöbet geçiren olgu sayısı 131 (% 20.7), 2 nöbet geçiren olgu sayısı 175 (% 27.7), 3 nöbet geçiren olgu sayısı 121 (% 19.1), 10 nöbet ve üzerinde geçiren olgu sayısı 47 (% 7.4) olarak bulundu (Tablo 17).

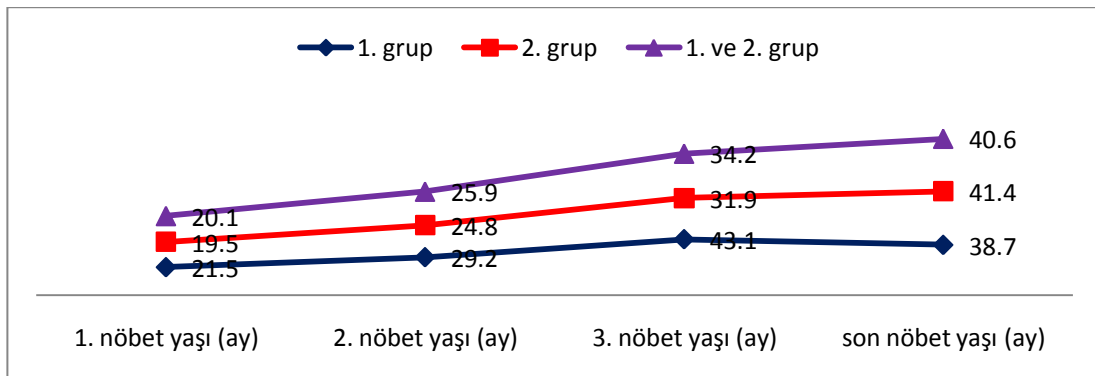
Birinci grupta 96 (% 50.3) olgu tek nöbetle, 53 (% 27.7) olgu 2. nöbetle, 42 (% 22) olgu 3 ve daha fazla nöbet geçirmiş olarak başvurmuştu. İkinci grupta ise 97 (% 22) olgu tek nöbetle, 140 (% 31.7) olgu 2. nöbetle, 204 (% 46.2) olgu 3 ve daha fazla nöbetle başvurmuştu. Tek nöbetle gelen olguların izleminde 1. grupta 66 (% 68.8) olguda tekrar görülmemiş, 19 (% 19.8) olguda 1-2 tekrar, 11 (% 11.5) olguda 3'ten fazla tekrar görülmüştür. İkinci grup olguların 65'inde (% 67) tekrar FK

görülmemiş, 23 (% 23.7) olguda 1-2 tekrar, 9 (% 9.2) olguda 3'ten fazla tekrar görülmüştür.

Tüm olguların 501'inde (% 79.2) tekrar görülmüştür. Olguların 175'inde (% 27.6) 1 tekrar, 121'inde (% 19.1) 2 tekrar, 205'inde (% 32.4) 3 ve üzeri tekrar görülmüştür. Tüm olguların 338'inde (% 53.5) 6 ay içinde, 426 olguda (% 67.4) 1 yıl içinde, 488 olguda (% 77.2) 2 yıl içinde, 13 olguda (% 2.1) 2 yıl sonra FK tekrarı görülmüştür.

Tablo 16. Olguların FK yaşı ve sayısının ortalaması

	Özellik	İlk nöbet yaşı (ay)	2. nöbet yaşı (ay)	3. nöbet yaşı (ay)	Son nöbet yaşı (ay)	Nöbet sayısı
1. grup (n:191)	Ortalama ± standart sapma	21.6 ± 12.9	29.2 ± 16	43.1 ± 22.8	38.7 ± 29.4	2.6 ± 2.1
2. grup (n:441)	Ortalama ± standart sapma	19.5 ± 13.6	24.8 ± 15.3	32 ± 20.1	41.4 ± 29.4	3.7 ± 2.6
Toplam (n:632)	Ortalama ± standart sapma	20.1 ± 13.4	25.9 ± 16	34.2 ± 21.1	40.6 ± 29.4	3.4 ± 2.5



Şekil 3. Olguların nöbet yaşlarının ortalaması

Tablo 17. Olguların febril nöbet sayısına göre dağılımı

	Nöbet sayısı									
	Tek n (%)	P	2 n (%)	P	3 n (%)	P	4-9 n (%)	P	10 ve üstü n (%)	P
1. grup n: 191	66 (34.6)	0.000	61 (31.9)	0.116	31 (16.2)	0.220	24 (12.6)	0.000	9 (4.7)	0.086
2. grup n: 441	65 (14.7)		114 (25.8)		90 (20.4)		134 (30.4)		38 (8.6)	
Toplam: 632	131(20.7)		175 (27.7)		121 (19.1)		158 (25)		47 (7.4)	

Anti-epileptik uzun süreli kullanımı ile korunma 234 olguda (% 37) uygulanmıştı, ilaç alan 186 olguda (% 79.5), ilaç almayan 315 olguda (% 79.1) tekrar olmuş, olguların aldıkları anti-epileptik ile FK tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.91).

FK tekrarı ile ilişkili faktörler

Birinci derece akrabalarında FK öyküsü bulunan 102 olgunun 89’unda (% 87.3) tekrar görülürken, 1° akrabalarında FK öyküsü olmayan 530 olgunun 412’sinde (% 77.7) tekrar görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.030)(Tablo 18). 1° akrabalarında FK öyküsü olan olguların olmayanlara göre geçirdikleri nöbet sayısı daha fazladır (p=0.003). 1° akrabalarında epilepsi öyküsü olan 17 olgunun 14’ünde (% 82.4) tekrar görülürken, epilepsi öyküsü olmayan 615 olgunun 487’sinde (% 79.2) tekrar görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.751)(Tablo 18).

İlk FK geçirme yaşı 12 ay ve altında olan 239 olgunun 203’ünde (% 84.9) tekrar görülürken, başlangıç yaşı 12 ay üzerinde olan 393 olgunun 298’inde (%75.8) tekrar görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.006)(Tablo 18). İlk FK geçirme yaşı 18 ay ve altında olan 392 olgunun 334’ünde (% 85.2) tekrar görülürken, 18 ay üzerinde olan 240 olgunun 167’sinde (% 69.6) tekrar görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000)(Tablo 18). İlk nöbet yaşı ile tekrar arasında ters ilişki saptandı, ilk nöbet yaşı küçüldükçe tekrar artmaktadır (p=0.000)(Tablo 18).

İlk FK sırasında vücut ısısı 38-38.5 °C arasında olan 172 olgunun 147’sinde (% 85.5) tekrar görülürken, vücut ısısı 38.5 °C ve üstü olan 460 olgunun 354’ünde (% 77) tekrar görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.019)(Tablo 18).

Vücut ısısı 39 °C ve üstü olan 353 olgunun 274'ünde (% 77.6) tekrar görülürken, 39 °C altı olan 279 olgunun 227'sinde (% 81.4) tekrar görülmüştür. Fark anlamlı bulunmadı (p=0.249)(Tablo 18).

Tablo 18. FK tekrarının diğer faktörler ile ilişkisi

		FK 1°	AFK 1°	İlk FK <1yaş	İlk FK <18ay	İlk nöbet yaşı	Ateş 38-38,5
FK tekrarı	Korelasyon katsayısı	0.086	0.013	0.109	0.187	- 0.155	0.093
	P değeri	0.030	0.751	0.006	0.000	0.000	0.019
		Ateş >39	Ateşle FK arası <1saat	Ateşle FK arası <3saat	Ateşle FK arası 3-24saat	Ateşle FK arası >24saat	İlk nöbet kompleks
FK tekrarı	Korelasyon katsayısı	-0.046	0.185	0.171	-0.086	0.059	0.161
	P değeri	0.249	0.004	0.008	0.188	0.370	0.000
		FK>15 DK	Aynı gün FK>1	FSE	Fokal FK	Cins	
FK tekrarı	Korelasyon katsayısı	0.143	0.182	0.077	-0.047	0.008	
	P değeri	0.000	0.000	0.052	0.243	0.842	

Ateş ile FK arasındaki süre 1 saatten az olan 93 olgunun 76'sında (% 81.7), 3 saatten az olan 159 olgunun 122'sinde (% 76.7) tekrar görülürken, 1 saatten fazla olan 144 olgunun 93'ünde (% 64.6), 3 saatten fazla olan 78 olgunun 47'sinde (% 60.3) tekrar görülmüştür. Farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004, p=0.008). Ateş ile FK arasındaki süre 3-24 ve 24 saatten üstü olanlarla tekrar arasındaki ilişki anlamlı değil idi (p=0.188, p=0.370)(Tablo 18).

İlk nöbeti kompleks olan 153 olgunun 139'ünde (% 90.8), olmayan 479 olgunun 362'sinde (% 75.6) tekrar görülmüştür. İlk nöbet kompleks FK ile tekrar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000)(Tablo 18). Kompleks FK geçiren 189 olgunun kompleks olma nedenlerinden her birinin tekrar ile ilişkisi araştırıldığında; 15 dakikadan uzun konvülziyonu olan 104 olgunun 96'sında (% 92.3), 15 dakikadan kısa konvülziyonu olan 528 olgunun 405'inde (% 76.7) tekrar görülmüştür. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000)(Tablo 18). Aynı gün içerisinde birden fazla konvülziyonu olan 78 olgunun 78'inde (% 100), olmayan 554 olgunun 423'ünde (% 76.4)

tekrar görülmüştür. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$)(Tablo 18).

FSE, fokal FK, Todd parezisi, cinsiyet, FK öncesi nörogelişimsel gerilik ile tekrar riski arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı (Tablo 18). FK tekrarı için risk faktörlerinin toplu özeti Tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19. Olgularımızda FK tekrarı için risk faktörleri

Faktörler	P değeri
Birinci derece akrabalarda FK öyküsü.	0.030
İlk nöbet yaşının 12 ve 18 aydan küçük olması.	0.006, 0.000
Ateşin düşük derecede olması ($< 38.5^{\circ}\text{C}$).	0.019
Ateş ile nöbet arasındaki sürenin kısa olması (1 ve 3 saatten).	0.004, 0.008
Kompleks FK; ilk nöbeti kompleks, 15 dakikadan uzun FK, aynı günde birden fazla FK.	0.000

Epilepsi

Çalışmamızda 44 (% 7) olgu AFK geçirmiştir (Tablo 20). AFK geçirme yaşı 8-180 ay olup, ortalama 38.7 ay, medyan 27.4 aydır, 632 olgunun en az 4 yıl izlem süresince (izlem süresi 4-8.8 yıl, ortalama 5.8 yıl) 30 (% 4.7) olguda epilepsi gelişmiştir (Tablo 21).

Epilepsi gelişen olguların 13’ü (% 43.3) kız, 17’si (% 56.6) erkek, FK yaşı 16 olguda (% 53.3) 12 ayın altında, 14 olguda (% 46.6) 12 ayın üzerindeydi. İlk FK 14 olguda basitken 16 olguda kompleks türde idi. Olguların 9’u iki, 8’i 10 ve üzerinde, 6’sı 6, 3’ü üç, 2’si 7, 1’i 4, 1’i 5 FK geçirmişti.

Tablo 20. Olguların AFK gelişimine göre dağılımı

	AFK		
	Var n (%)	Yok n (%)	P değeri
1. grup n: 191	13 (6.8)	178 (93.2)	0.9
2. grup n: 441	31 (7)	410 (93)	
Toplam: 632	44 (7)	588 (93)	

Tablo 21. Olguların epilepsi gelişimine göre dağılımı

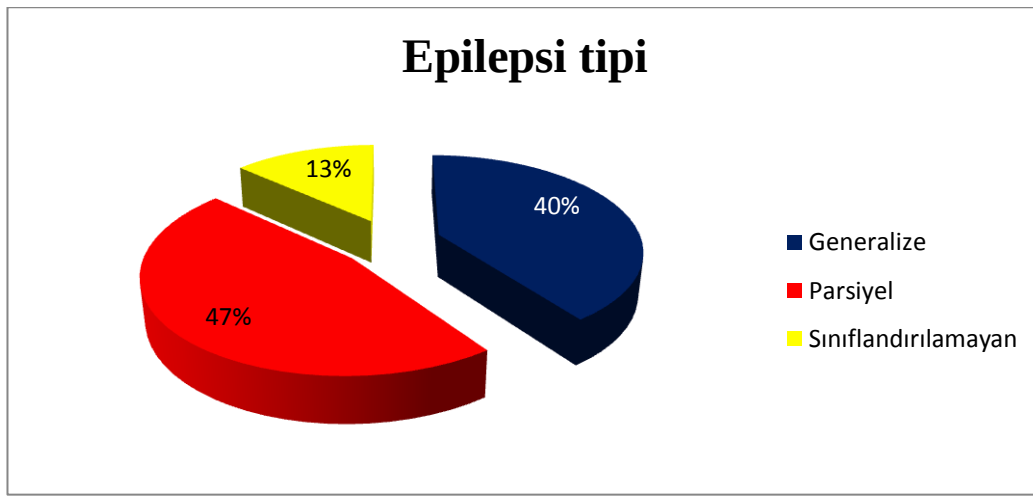
	Epilepsi		
	Var n (%)	Yok n (%)	P değeri
1. grup n: 191	9 (4.7)	182 (95.3)	0.97
2. grup n: 441	21 (4.8)	420 (95.2)	
Toplam: 632	30 (4.7)	602 (95.3)	

FK sonrası gelişen epilepsi tipleri

Çalışmamızda 30 (% 4.7) olguda epilepsi gelişmiştir. Epilepsi tipi; 12 (% 40) olguda generalize, 14 (% 46.7) olguda parsiyel, 4 (% 13.3) olguda sınıflandırılmamış idi (Tablo 22)(Şekil 4). FK olgularının 435'inde (% 68.8) EEG önceden çekilmiş ve olguların 118'inde (% 27.1) patolojik bulunmuştur. EEG'de patoloji (fokal keskin aktivite, generalize diken dalga deşarjları, multifokal diken) bulunan olguların 55'inde (% 46.6) basit FK, 63'ünde (% 53.4) ise kompleks FK, EEG'si normal olan 317 olgunun 215'inde (% 67.8) basit FK, 102'sinde (% 32.2) kompleks FK görülmüştür. EEG bozukluğu olanlarda kompleks FK görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0.000). Epilepsi olgularının 13'ünde (% 43.3) AFK geçirmeden önce, 17'sinde (% 56.7) ise AFK geçirdikten sonraki çekilen EEG'leri patolojik idi.

Tablo 22. Olguların epilepsi tipine göre dağılımı

	Epilepsi tipi					
	Generalize n (%)	P değeri	Parsiyel n (%)	P değeri	Sınıflandırılmamış n (%)	P değeri
1. grup n: 9	2 (22.2)	0.193	5 (55.6)	0.523	2 (22.2)	0.348
2. grup n: 21	10 (47.6)		9 (42.9)		2 (9.5)	
Toplam: 30	12 (40)		14 (46.7)		4 (13.3)	

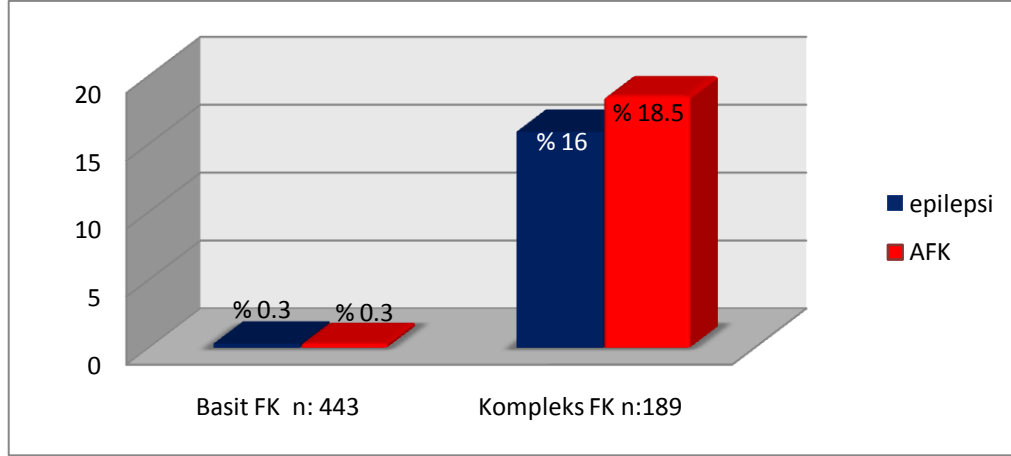


Şekil 4. Olguların epilepsi tipine göre dağılımı

FK sonrası epilepsi gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesi

1. Kompleks FK

Olguların epilepsi gelişimi ile kompleks FK arasındaki ilişkiye bakıldığında; 189 (% 29.9) olgunun kompleks FK öyküsü var idi. Epilepsi ile kompleks FK arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki saptandı [$p=0.000$, Odds oranı (OR)=51.5, güven aralığı (GA): 5.9-444.7](Tablo 23); kompleks FK geçiren çocukların epilepsi olma olasılığı geçirmeyenlere göre 51.5 kat daha fazladır (Şekil 5).



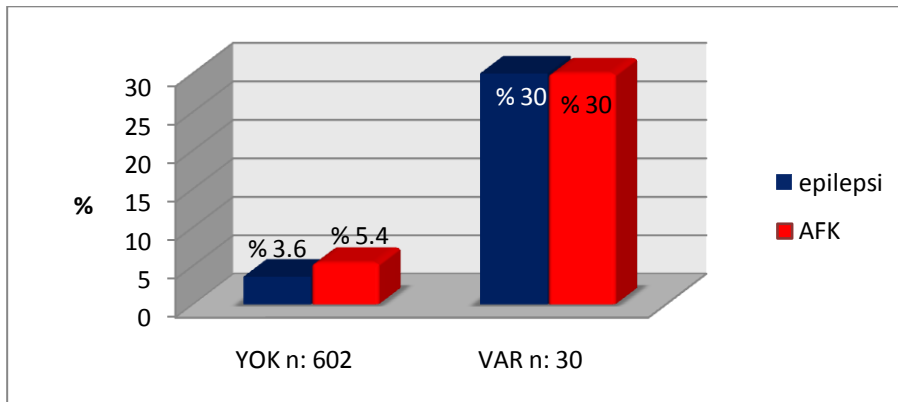
Şekil 5. Epilepsi ile kompleks FK arasındaki ilişki

a) İlk nöbet kompleks

İlk FK’u kompleks olan 153 (% 24.2) olgu vardı. Epilepsi ile ilk FK’un kompleks olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.000$, $OR=3.8$, $GA: 1.8-8.2$)(Tablo 23).

b) Febril status epileptikus

FSE 30 (% 4.7) olguda saptanmıştı. Epilepsi ile FSE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$, $OR=8.3$, $GA: 4.9-29$)(Tablo 23)(Şekil 6).



Şekil 6. Epilepsi ile FSE arasındaki ilişki

Tablo 23. FK sonrası gelişen epilepsinin diğer faktörlerle ilişkisi

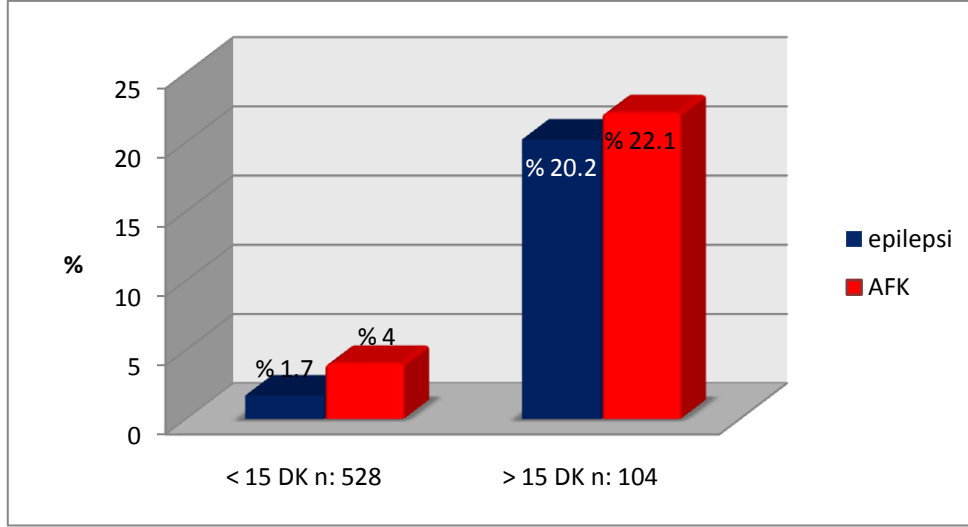
Epilepsi	Kompleks FK	İlk nöbet kompleks	FSE	Fokal FK	FK süresi >15 dk	Aynı gün FK tekrarı
Korelasyon katsayısı	0.342	0.152	0.265	-0.004	0.322	0.097
P değeri	0.000	0.000	0.000	0.927	0.000	0.014
OR değeri (GA)	51.5 (5.9-444.7)	3.8 (1.8-8.2)	8.3 (4.9-29)		11.9 (6.5-32.9)	2.6 (1.2-6.4)
Epilepsi	Todd parezisi	FK öncesi nörogelişimsel gerilik	AFK 1°	FK 1°	FK ve AFK 1°	FK tekrarı
Korelasyon katsayısı	0.201	0.170	0.101	0.064	0.093	0.079
P değeri	0.000	0.000	0.011	0.109	0.020	0.048
OR değeri (GA)	15 (3.7-478.7)	8 (2.3-28)	4 (1.3-17.2)		7.7 (0.9-117.4)	
Epilepsi	Tekrar 2 ve üstü	Tekrar 3 ve üstü	Nöbet sayısı	Ateşle FK arası < 1 saat	Ateşle FK arası < 3 saat	Ateş
Korelasyon katsayısı	0.091	0.132	0.327	0.163	0.045	0.073
P değeri	0.022	0.001	0.000	0.012	0.488	0.067
OR değeri (GA)	2.4 (1.1-5.5)	3.1 (1.6-7)		3.4 (1.3-11.1)		
Epilepsi	İlk nöbet yaşı	Prenatal risk faktörü	Perinatal-neonatal risk faktörü	Perinatal asfiksi	Prematürite	Cins
Korelasyon katsayısı	-0.119	0.179	0.162	0.100	0.160	0.020
P değeri	0.003	0.000	0.000	0.012	0.000	0.612
OR değeri (GA)		5.9 (2.7-19.8)	4.5 (2-9.1)	2.9 (1.2-8.2)	5 (2.3-16.1)	

c) Fokal FK

Fokal FK 23 (% 3.6) olguda var idi. Epilepsi ile fokal FK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.927)(Tablo 23).

d) 15 dakikadan uzun FK

Yüz dört (% 16.5) olgunun ilk geçirdiği FK süresi 15 dakikadan uzun idi. Epilepsi ile ilk FK 15 dakikadan uzun olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.000, OR=11.9, GA: 6.5-32.9)(Tablo 23)(Şekil 7).



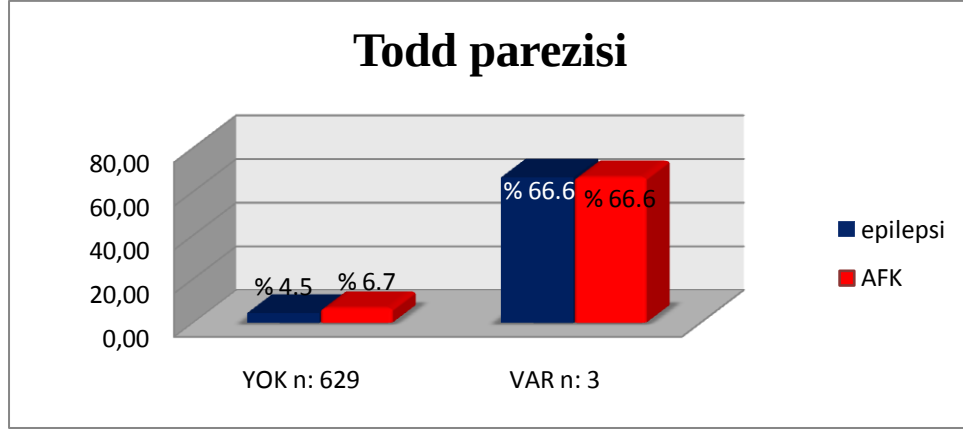
Şekil 7. Epilepsi ile FK süresi arasındaki ilişki

e) FK'un aynı günde tekrarı

Yetmiş sekiz (% 12.3) olguda FK'un aynı günde tekrarlamış idi. Epilepsi ile aynı günde FK tekrarlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.014$, $OR=2.6$, $GA: 1.2-6.4$)(Tablo 23).

f) Todd parezisi

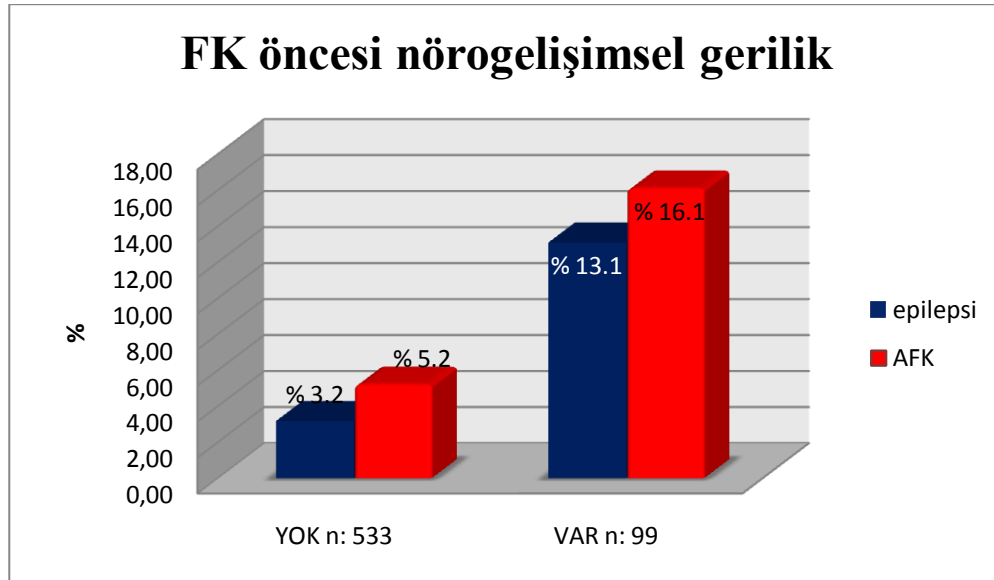
Üç (% 0.5) olguda FK sonrası Todd parezisi gelişmiş idi. Epilepsi ile Todd parezisi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.000$, $OR=15$, $GA: 3.7-478.7$)(Tablo 23)(Şekil 8).



Şekil 8. Epilepsi ile Todd parezisi arasındaki ilişki

2. FK öncesi nörogelişimsel geriliğin varlığı

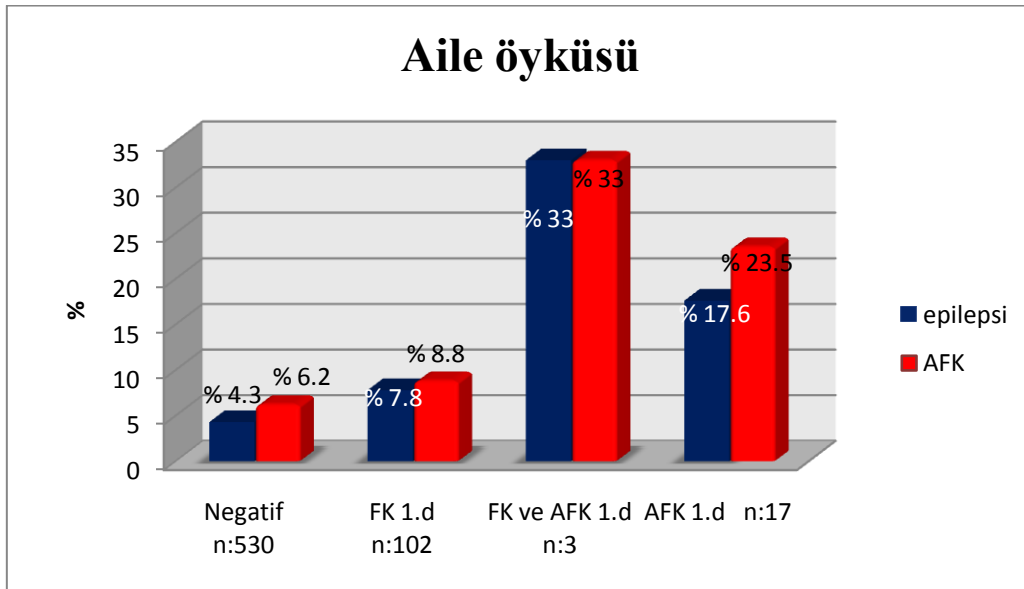
Olguların epilepsi gelişimi ile FK öncesi gelişmiş nörogelişimsel geriliğin arasındaki ilişkiye bakıldığında; 99 (% 15.7) olgunun FK öncesi nörogelişimsel geriliği var idi. Epilepsi ile FK öncesi nörogelişimsel geriliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.000$, $OR=8$, $GA: 2.3-28$)(Tablo 23)(Şekil 9).



Şekil 9. Epilepsi ile FK öncesi nörogelişimsel gerilik arasındaki ilişki

3. Aile öyküsü

Olguların epilepsi gelişimi ile aile öyküsü arasındaki ilişkiye bakıldığında; On yedi (% 2.7) olgunun 1° akrabalarında epilepsi öyküsü var idi. Epilepsi ile 1° akrabalarında epilepsi öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.011$, OR=4, GA: 1.3-17.2)(Tablo 23)(Şekil 10). 102 (% 16.1) olgunun 1° akrabalarında FK öyküsü var idi. Epilepsi ile 1° akrabalarında FK öyküsü arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ($p=0.109$, OR=1.8)(Tablo 23)(Şekil 10). 1° akrabalarında epilepsi ve FK öyküsü pozitif olan çocukların epilepsi olma olasılığı olmayanlara göre 7.7 kat daha fazla bulundu ($p=0.020$, OR=7.7, GA: 0.9-117.4)(Tablo 23)(Şekil 10).



Şekil 10. Epilepsi ile aile öyküsü arasındaki ilişki

4. FK tekrarı

Olguların epilepsi gelişimi ile FK tekrarı arasındaki ilişkiye bakıldığında; 501 (% 79.3) olguda tekrar gözlenmiş idi. Epilepsi riskini iki tekrar ve üstü 2.4, üç tekrar ve üstü 3.1 kat arttırmaktadır. FK tekrarı ile epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.048$)(Tablo 23). Bu ilişki FK tekrarı 2 ve üzerindeyken başlamaktadır

($p=0.022$, OR=2.4, GA: 1.1-5.5). Ayrıca nöbet sayısı ile epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.000$)(Tablo 23).

5. Ateş ile nöbet arasındaki süre

Ateş ile FK arasındaki süre 1 saatten az olan 93 olgunun 11'inde (% 11.8) epilepsi görüldü. Epilepsi ile ateş ile FK arasındaki süre 1 saatten az olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.012$, OR=3.4, GA: 1.3-11.1)(Tablo 23). Ateş ile FK arasındaki süre 3 saatten az olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.488$, OR=1.5)(Tablo 23).

6. Ateş

Epilepsi ile düşük ateş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.067$)(Tablo 23). FK geçiren 172 (% 27.2) olguda ateş 38.5°C 'nin altında, 279 (% 44.1) olguda ateş 39°C 'nin altında ölçülmüştür. Ateşi 38.5°C ve 39°C 'nin altında ölçülen çocukların epilepsi riski diğerlerine göre farklı bulunmadı.

7. Diğer faktörler

a) Yaş

İlk FK 1 yaşın altında geçiren çocukların diğerlerine göre epilepsi 3.5 kat daha fazladır (OR=3.5, GA: 1.2-5.5). İlk FK 18 ay altında geçiren çocukların diğerlerine göre epilepsi 2 kat daha fazladır (OR=2, GA: 1-6.3).

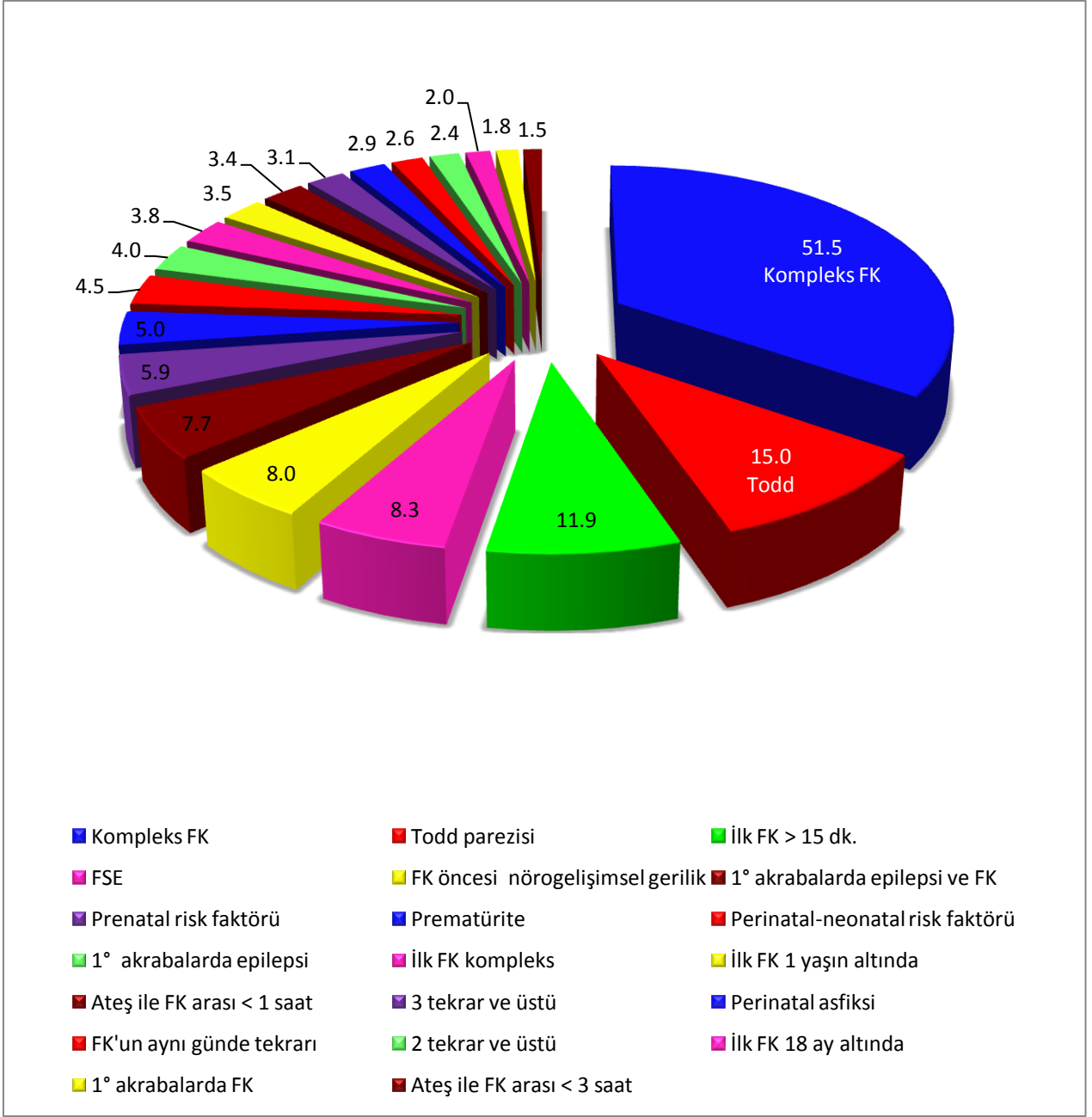
b) Prenatal risk faktörü

Prenatal risk faktörü olan çocukların diğerlerine göre epilepsi riski 5.9 kat daha fazladır (OR=5.9, GA: 2.7-19.8).

c) Perinatal-neonatal risk faktörü

Perinatal-neonatal risk faktörü olan çocukların diğerlerine göre epilepsi riski 4.5 kat daha fazladır (OR=4.5, GA: 2-9.1).

Epilepsi gelişimi için risk faktörlerinin katkıları (Odds oranları) Şekil 11'de toplu olarak özetlenmiştir.



Şekil 11. Epilepsi gelişimi için risk faktörlerinin katkıları (Odds oranları)

Mortalite ve morbidite

FK'a bağlı ölüm hiç saptanmamıştır, 1 (% 0.2) olguda FK'e bağlı olmayan ölüm saptanmıştır. Ölen olgu; 1000 gr ağırlığında 32 GH'sında ağır SGA prematüre olarak doğmuş olan, 2.5 yaşında ilk FK atağı status epileptikus şeklinde geçiren, FK geçirmeye başlamadan önce zeka geriliği olan bir hastaydı. 9 yaşındayken aspirasyon pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda yatışı sırasında ölmüştür.

Mental-motor gelişim

Çalışmamızda FK geçirdikten sonra Todd parezisi 3 (% 0.5) olguda saptanmıştır. Ancak FK'a bağlı kalıcı motor bozukluk hiç saptanmadı. Okul başarısı ebeveynlere sorularak kaydedildi. Olguların 555'inde (% 87.8) okul başarısı normal olduğu saptandı. 78 olguda davranış sorunları (32 olguda dikkat eksikliği, 14 olguda hiperaktivite, 12 olguda ie kapanıklık, 4 olguda agresif davranışlar, 4 olguda panik atak, 6 olguda obsesyon) saptandı. Bu olguların 25'inde (% 32) FK ncesi nörogelişimsel gerilik var idi.

11 TARTIŞMA

FK çocukluk çağının en sık görülen nörolojik sorunu ve en sık karşılaşılan konvülziyon tipidir. FK'lar genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen tekrarlayabilme ve afebril nöbetlere yol açabilme gibi sonuçları sebebiyle önem taşırlar (10).

FK görülme sıklığı Batı Avrupa ve Amerika'da % 2-5, Japonya'da % 8.8, Hindistan'da % 5-10 olarak bildirilirken Pasifik Ada topluluklarından Guam'da yapılan bir çalışmada FK insidansı % 14 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili Gökyiğit ve Çalışkan'ın yaptığı araştırmada FK sıklığı % 5.8, Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise % 2.6 olarak bulunmuştur (36,37).

Birinci dereceden akrabada FK öyküsü olan, öncesinde nörolojik gelişim geriliği bulunan, yuvaya devam eden, yenidoğan döneminde 30 günden fazla süreli hastaneye yatma öyküsü olan veya prematüre doğmuş olan çocuklarda ilk FK geçirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (43). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için ilk FK için risk faktörleri belirlenemedi.

FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve arkadaşlarının 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada erkek/kız oranı 1.3/1 (196), Knudsen'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1.4/1 (48). Ülkemizde Özmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 1.3/1 olarak bulunmuştur (197). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek/kız oranı 1.57/1 olarak bulundu.

FK'da genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak genetik geçiş tam açıklık kazanmamıştır. Wallace ve arkadaşlarının çalışmasında (38) 1° akrabalarda FK öyküsü % 17, Kolfen'in çalışmasında (161) % 16.3, Ling'in çalışmasında (165) % 26.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 1° akrabalarda FK görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak % 16.1 bulundu. FK'lu çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı normal toplumdan fazladır. Shinnar ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ailede epilepsi öyküsü % 9.7, Kolfen'in (161) çalışmasında ise % 7.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü % 2.7 olarak bulundu.

FK'ların çoğu kısa süreli, generalize tonik-klonik, tonik, klonik, atonik nöbetler olmakla birlikte nadiren parsiyel nöbetler de görülebilir. Nöbetlerin çoğunluğu tonik-kloniktir (10). Okumura'nın (196) çalışmasında konvülziyon tipi % 99.5 generalize, % 0.5 fokal bulunmuştur. Offringa'nın (53) çalışmasında % 97 oranında generalize, % 3 parsiyel nöbet, Ling'in (165) çalışmasında % 81.5 GTK, % 13.8 generalize tonik, % 4.7 atonik nöbet bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların % 78.3'ünde GTK, % 8.2'sinde generalize tonik, % 0.8'inde klonik, % 8.4'ünde atonik, % 2.8'inde fokal olarak görülmüştür. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık generalize nöbet görüldü.

FK'lar nöbet özelliklerine göre basit ve kompleks olmak üzere iki tipte görülür. Kompleks FK'lar; 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, parsiyel ya da unilateral özellikler gösteren ve postiktal Todd parezisi kriterlerinin bir ya da daha fazlasını taşıyan konvülziyonlardır. Nelson ve arkadaşları (13) çalışmalarında kompleks FK oranını % 28 olarak bulmuşlar ve hastaların kompleks özelliklerini değerlendirdiklerinde; % 4'ünün fokal, % 8'inin 15 dakikadan uzun, % 16'sının da 24 saat içinde tekrar ettiğini saptamışlardır. Shinnar ve arkadaşlarının (198) 428 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmasında % 35, Verrotti ve arkadaşlarının (199) çalışmasında % 27.2, Kolfen'in (161) çalışmasında ise % 22.5 oranında kompleks FK tespit edilmiştir. Ling'in (165) çalışmasında nöbetlerin % 90'ı, Knugsen'in (48) çalışmasında % 96'sı 15 dakikadan kısa olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kompleks FK geçirmiş olgularımızın oranı 1. grupta % 16.2, 2. grupta ise % 35.8, ilk nöbeti kompleks olan olgularımızın oranı 1. grupta % 12, 2. grupta ise % 29.5 olarak bulundu. İkinci grupta kompleks FK olgularının oranı klinik çalışmaların sonuçlarına uygun, 1. gruptaki oran ise topluma dayalı çalışmaların sonuçlarına yakın bulundu. Kompleks FK olgularının 2. grupta 1. gruba göre daha yüksek olması, bu olguların Çocuk Nörolojisi polikliniğine izlem ve tedavi amaçla yönlendirilmesine bağlandı. Kompleks FK'lu olguların % 12.3'ü 24 saat içinde tekrarlaması, % 16.5'i 15 dakikadan uzun sürmesi, % 4.1'i fokal konvülziyon (% 1.6'sında Todd parezisi) geçirmesi nedenleri ile kompleks FK tanısı almışlardır. Olgularımızın % 83.5'inde konvülziyon 15 dakikadan kısa sürmüştür. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

FK'da kabul edilen ateş sınırı bazı çalışmalarda 38 °C, bazılarında ise 38.5 °C ve üzeri olarak belirtilmiştir. FK'lar genellikle ateş yükseldikten 1-2 saat içerisinde gelişir (20). Okumura ve arkadaşlarının (196) çalışmasında ortalama vücut ısı 39.4 °C olarak,

Knudsen'in (48) çalışmasında 39.5 °C olarak belirtilmiştir. Çocukların % 21'inin ilk bir saat içinde, % 57'sinin ateş başladıktan sonraki 1-24 saatler arasında ve % 22'sinin ateşin başlamasından 24 saat sonra konvülsiyon geçirdiği tesbit edilmiştir (58). Çalışmamızda rektal ölçülen ateş sınırı en az 38 °C olarak kabul edildi. FK'lar ateş yükseldikten ortalama 3.9 saat sonra saptandı. FK sırasında rektal vücut ısısı olguların % 27.2'sinde 38-38.5 °C arası, % 16.9'unda 38.5-39 °C arası, % 55.9'unda ise 39 °C ve üzerinde bulundu. Ateş en sık 39 °C ve üstü görülmektedir, bu bulgular literatürle uyumlu bulundu. Çalışmamızda olguların % 37.9'unun ilk bir saat içinde, % 61.2'sinin ateş başladıktan sonraki 1-24 saatler arasında ve % 1'inin ateşin başlamasından 24 saat sonra FK geçirdiği tespit edildi. Olgularımızın % 61.2'sinin ateş başladıktan sonraki 1-24 saatler arasında FK geçirmesi literatürle uyumlu bulundu.

FK'da ateş sıklıkla viral enfeksiyonlara bağlıdır; ÜS YE, AOM, İYE, roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan durumlar gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir (12,64). Abuekteish ve arkadaşlarının (200) 203 olgu üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada FK'da ateş odağı olarak ÜS YE % 53 oranında bulunmuştur. Ranthala ve arkadaşlarının (201) çalışmasında ise % 54 oranında ÜS YE tespit edilmiştir. Çalışmamızda ateş kaynağı olarak en sık % 51.4 oranında ÜS YE tespit edildi. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

FK tekrarı

FK'lar genellikle 3 ay-5 yaş arasında görülürler. İlk nöbetin 3 ayın altında ve 5 yaşın üzerinde görülmesi nadirdir. Okumura ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (202) FK için yaş aralığı 7-69 ay, ortalama 25 ay, Ling'in çalışmasında (165) ise yaş aralığı 1-77 ay, medyan yaş 19.8 ay olarak bulunmuştur. Kolfen ve arkadaşlarının (161) çalışmasında ilk FK yaşı % 25 olguda 1 yaş altı, % 46 olguda 1-2 yaş arası, % 29 olguda 2 yaşın üstünde tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilk FK geçirme yaşı 3-72 ay olup, ortalama 20.1 ay idi. İlk FK yaşı % 24.5 olguda bir yaşın altında, % 45.1 olguda 1-2 yaş arasında, % 30.4 olguda ise 2 yaşın üzerinde bulundu. Bu bulgularımız literatürle uyumlu bulundu.

FK geçiren çocukların % 30-40'ında tekrar FK görülmekte, sadece % 9'u üçten fazla FK geçirmektedir (10,13,20,53,58,84). Olgularımızın 1. grubunun % 65.4'ü 2 kez, %

33.5'i 3 ve daha fazla FK, 2. grubun % 84.8'i 2 kez ve % 59.3'ü 3 ve daha fazla FK geçirmişti. Bu sonuçlar literatürdeki oranlardan yüksek bulundu. Bu yükseklik olgularımızın çoğunun zaten 2 veya daha fazla nöbet geçirmiş olarak başvurması ile açıklandı. Birinci grupta % 27.7 olgu 2, % 22 olgu 3 ve daha fazla nöbetle, 2. grupta ise % 31.7 olgu 2, % 46.2 olgu 3 ve daha fazla nöbetle başvurmuştu. Tek nöbetle başvuran olgularımızın izlemine bakıldığında literatürle uyumlu olarak 1. grupta % 31.3 olguda 2. nöbet, % 11.5'inde 3 ve daha fazla ve 2. grupta % 33 olguda 2. nöbet, % 9.2 olguda 3'ten fazla nöbet görülmüştür.

Tekrarların % 75'inin bir yıl içinde (24), % 90'ının ise iki yıl içinde görüldüğü bildirilir (24,30,53). Eğer ilk iki yıl içinde FK tekrar etmiyorsa tekrarlama riski % 10 ile % 15 oranlarına düşer (24,30). Çalışmamızda tekrarların % 53.5'i 6 ay içinde, % 67.4'ü bir yıl içinde, % 77.2'si iki yıl içinde, % 2.1'i ise 2 yıl sonra görülmüştür. Bu bulgular literatürle uyumludur.

FK tekrarı ile ilişkili faktörler

FK tekrarlama için çeşitli çalışmalarda kabul görmüş risk faktörleri; ailede FK öyküsü bulunması, ilk nöbet yaşının 12 aydan küçük olması (bazı çalışmalarda < 18 ay), ateşin düşük derecede olması (< 38.9 °C) ve nöbet öncesinde ateşli dönemin 1 saatten kısa olmasıdır (12,18,20,24,25,49,58,107,129,130).

Van Esch ve arkadaşları (203) 1° akrabalarında FK öyküsü olan çocuklarda tekrar riskini % 52 olarak bulmuşlardır. Berg ve arkadaşları ise 1° akrabalarında FK öyküsü olanlarda tekrar riskini % 45.5, olmayanlarda ise % 26.3 olarak belirtmişlerdir (20). Çalışmamızda 1° akrabalarında FK öyküsü olanlarda tekrar riski % 87.3, olmayanlarda ise % 77.7 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bessisso ve arkadaşları ailede epilepsi olması ile tekrarlar arasında ilişki saptamamışlardır (204). Knudsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1° akrabada FK veya epilepsi hikayesi FK tekrarı için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (129). Çalışmamızda 1° akrabalarında epilepsi öyküsü olanlarda tekrar riski % 82.4, olmayanlarda ise % 79.2 olarak saptandı ve fark anlamlı bulunmadı. Bu bulgu Bessisso çalışmasıyla uyumlu bulundu.

Çoğu çalışmada FK başlama yaşı ne kadar düşükse FK riskinin o derece arttığı belirtilmektedir. Offringa ve arkadaşları FK tekrarı için risk faktörlerini inceledikleri çalışmada; başlangıç yaşının 1 yaştan altında olmasının tekrar riskini arttırdığını bulmuşlardır (53). İlk nöbeti bir yaştan altında olan çocukların yarısında, bir yaştan üzerinde olanların ise % 30'unda en az bir kez FK tekrarı görülür (31). Berg ve arkadaşları ise ilk FK'ı 1 yaştan altında olanlarda % 39.2, 18 ayın altında % 48.4 ve 12 ayın üstünde % 29.6, 18 ayın üstünde ise % 22.5 bulmuşlardır (20). İlk FK'ı yaşamın ilk 24 ayında geçiren çocuklarda tekrar % 22 oranında görülürken, 2 yıldan sonra geçirenlerde bu oran % 4 olarak bulunmuştur (199). Çalışmamızda ilk nöbeti bir yaştan altında olan çocukların % 84.9'unda, bir yaştan üzerinde % 75.8'inde, 18 ayın altında % 85.2'sinde, 18 ayın üzerinde % 69.6'sında en az bir kez FK tekrarı görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İlk FK yaşı ile tekrar arasında ters ilişki saptandı, ilk FK yaşı küçüldükçe tekrar arttığı gözlemlendi.

El Radhi ve arkadaşlarının (205) 154 çocuk üzerinde ateşin tekrarlarla ilişkisini araştırmak için yaptığı çalışmada ilk FK'unda vücut ısı 40 °C'nin altında olanlarda tekrar riskini % 66, 40 °C olanlarda % 10 olarak bulmuşlardır. Shinnar ve Glauser'in (12) yaptığı çalışmada, ilk FK'ı sırasında 40.5 °C ve üzerinde ateş olanlarda tekrar riski % 12, 39.5 °C olanlarda bu risk % 29, 38.3 °C ile geçirenlerde ise % 42 olarak bulunmuştur. Ateşin 40 °C nin altında olması tekrarlama riskini arttırmaktadır (12,13,18,53,58,107). Çalışmamızda ilk FK sırasında vücut ısı 38-38.5 °C arasında olan olgularda tekrar riski % 85.5, 38.5 °C ve üzerinde olanlarda ise % 76.9 olarak saptanmıştır. Aradaki fark anlamlı bulundu. Vücut ısı 39 °C ve üstü olan olgularda tekrar riski % 77.6, 39 °C altı olanlarda ise % 81.4 olarak saptanmıştır. Fark anlamlı bulunmadı.

Berg ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ateş ile FK arasındaki süre ile tekrarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (20). Nöbet başlayıncaya kadar geçen ateşli süre 1 saatten az ise tekrarlama riski % 44, 1 ile 24 saat arasında ise tekrarlama riski % 23 ve eğer 24 saatten fazlaysa tekrarlama riski % 13 olarak değerlendirilmiştir (20). Çalışmamızda ateş ile FK arasındaki süre 1 saatten az olanların % 81.7'sinde, 3 saatten az olanların % 76.7'sinde, 1 saatten fazla olanların % 64.6'sında, 3 saatten fazla olanların % 60.3'ünde tekrar görülmüştür. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ateş ile FK arasındaki süre 3-24 ve 24 saatten uzun olanlarla tekrar arasındaki ilişki anlamlı değil idi.

Yapılan çalışmaların çoğunda FK tekrarı ile ilk FK'un basit ya da kompleks olması ve her bir kompleks özellik ile (fokal, 15 dakikadan uzun, 24 saat içinde tekrarlayan) arasında ilişki saptanmamıştır (13,92,198). Knudsen ve Bessisso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise konvülziyon tipinin kompleks olması FK tekrarlama için risk faktör olarak bulunmuştur (129). Başka bir çalışmada ilk FK'un 24 saatte birden fazla tekrarlamasının tekrar riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (131). Bizim çalışmamızda ilk nöbeti kompleks olanların % 90.8'inde, ilk nöbeti basit olanların % 75.6'sında tekrar görülmüştür. İlk nöbet kompleks olması ile tekrar arasında anlamlı ilişki bulundu. Bulgularımız Knudsen ve Bessisso çalışmalarıyla uyumlu idi. Kompleks FK geçiren 189 olgunun kompleks olma nedenlerinden her birinin tekrar ile ilişkisi araştırıldığında; 15 dakikadan uzun konvülziyonu olanların % 92.3'ünde, 15 dakikadan kısa konvülziyonu olanların % 76.7'sinde, aynı gün içerisinde birden fazla FK'u olanların % 100'ünde, aynı günde tek FK geçirenlerin % 76.4'ünde tekrar görülmüştür. Aynı gün içerisinde birden fazla konvülziyon ile tekrar arasındaki anlamlı ilişki Van Stuijvenberg çalışmasıyla uyumlu bulundu. Çalışmamızda FSE, fokal FK, Todd parezisi ile tekrar riski arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.

Bessisso ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyeti FK tekrar ile ilişkili olduğu saptamışlardır (204). Çalışmamızda cinsiyet tekrar ile ilişkili bulunmadı. FK öncesi nörogelişimsel gerilik ile tekrarlar arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

Çalışmamızda FK tekrarı için risk faktörleri şöyle özetlenebilir; 1° akrabalarda FK öyküsü, ilk nöbet yaşının 12 ve 18 aydan küçük olması (ilk nöbet yaşı küçüldükçe tekrar artmaktadır), ateşin düşük derecede olması (< 38.5 °C), Ateş ile nöbet arasındaki sürenin (1 ve 3 saat) kısa olması ve kompleks FK'dur (ilk nöbeti kompleks, 15 dakikadan uzun FK, aynı günde birden fazla FK).

Epilepsi

FK'lu çocuklarda epilepsi riski en çok tartışılan konulardan biridir. Bu olgularda epilepsi gelişme riski genel topluma göre hafif artmıştır. Çeşitli çalışmalarda FK'larda

epilepsi riski % 2-7 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Basit FK'larda bu oran % 1-1.5 iken kompleks FK'larda % 4-15 olarak bildirilmiştir (10,84,135). Annegers ve arkadaşlarının çalışmasında basit FK sonrası epilepsi riski % 2-4, bir kompleks özellik varlığında % 6-8, iki kompleks özellik varlığında % 17-22 ve üç kompleks özelliğin birlikte varlığında riskin % 49'a yükseldiği belirtilmiştir (16). Çalışmamızda 44 (% 7) olguda AFK, 30 (% 4.7) olguda epilepsi gelişti. Epilepsi gelişen olguların % 43.4'ü kız, % 56.6'sı erkek idi. Bu olguların 14'ünde ilk FK basit, 16'sında kompleks türde idi. İlk febril nöbeti basit olan olguların % 2.2'sinde, kompleks olanların % 15.9'unda epilepsi geliştiği bulundu. Bu bulgular literatürle uyumlu bulundu.

FK'lardan sonra gelişen epilepsilerin çoğunluğu idiyopatik generalize nöbetlerdir. Knudsen'in 12 yıl izlediği 289 FK'lu çocuktan 6'sında (% 2) epilepsi geliştiği ve bunların hepsinin idiyopatik generalize olduğu bildirilmiştir (48). Ülkemizde Saltık ve arkadaşlarının öyküsünde FK olan 109 epilepsili hastayı içeren çalışmalarında; generalize epilepsili olgularda tek FK geçirme, kısa interval ve ailede epilepsi öyküsü saptanmıştır. Parsiyel epilepsili olguların ise erken yaşta FK geçirdiği, fokal bulguların olduğu ve ailede FK öyküsü olduğu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda epilepsi gelişen 30 olgunun 12'sinde (% 40) nöbetler generalize, 14'ünde (% 46.7) parsiyel tipte, 4'ünde ise (% 13.3) sınıflandırılmamış idi.

FK'lu çocuklarda sıklıkla EEG çekilmesine karşın tanı değeri sınırlıdır. Basit FK'da EEG % 60 normaldir. Ancak yapılan çalışmalarda FK'da EEG bozukluğu % 2-86 sıklığında bildirilmektedir (127). Sofianov ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 22'sinde EEG bozukluğu saptanmış ve kompleks FK'larda EEG bozukluğunun sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (126). Çalışmamızda FK olgularının 435'inde (% 68.8) EEG önceden çekilmiş ve olguların 118'inde (% 27.1) patolojik bulunmuştur. EEG'de patoloji (fokal keskin aktivite, generalize diken dalga deşarjları, multifokal diken) bulunan olguların % 46.6'sı basit FK, % 53.4'ü ise kompleks FK olguları idi. Epilepsi olgularının 13'ünde (% 43.3) AFK geçirmeden önce, 17'sinde (% 56.7) ise AFK geçirdikten sonraki çekilen EEG'leri patolojik idi.

FK'lu olgularda AFK gelişme riskini arttırdığı her çalışmada bulunan faktörler; ailede epilepsi hikayesinin olması, febril nöbetin kompleks özellikler taşıması, erken

dönemde gelişmiş nörogelişimsel sorunların varlığı olarak tanımlanır (10,11,13,16,19,24,25,29,135,136). FK tekrarı ve FK'dan sonra epilepsi gelişmesinde ortak olan risk faktörü, nöbet öncesindeki kısa ateş süresidir (25). Rolatif olarak düşük vücut ısı ile konvülziyon geçirmek de epilepsi gelişimi için risk faktör olarak saptanmıştır (25). Çok sayıda FK geçirme ve FSE da bu riski arttırmaktadır (10,12,135). Çalışmamızda epilepsi riskini arttıran faktörler katkı sırasına göre şöyle özetlenebilir; kompleks FK (51.5 kat), Todd parezisi (15 kat), ilk FK'un 15 dakikadan uzun olması (11.9 kat), FSE (8.3 kat), FK öncesi nörogelişimsel gerilik (8 kat), 1° akrabalarda epilepsi ve FK öyküsü (7.7 kat), prenatal risk faktörü (5.9 kat), prematürite (5 kat), perinatal-neonatal risk faktörü (4.5 kat), 1° akrabalarda epilepsi öyküsü (4 kat), ilk FK'un kompleks olması (3.8 kat), ilk FK'un 1 yaşın altında olması (3.5 kat), ateş ile FK arasındaki sürenin 1 saatten kısa olması (3.4 kat), FK'un aynı günde tekrarı (2.6 kat), 2 tekrar ve üstü (2.4 kat), ilk FK'un 18 ay altında olması (2 kat), 1° akrabalarda FK öyküsü (1.8 kat), ateş ile FK arasındaki sürenin 3 saatten kısa olmasıdır (1.5 kat). Olgularımızda epilepsi gelişimi ile yaş, cinsiyet, fokal nöbet, düşük ateş, 1° akrabalarında FK olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Mortalite ve morbidite

Prospektif kohort çalışmalarında ölüm bildirilmemiştir. FSE'da bile mortalite çok düşüktür, uygun tedavi ile sifıra yakındır (9,12,13,22,24,31). Çalışmamızda FK'a bağlı ölüm hiç saptanmadı. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu. Bir (% 0.2) olgu FK'e bağlı olmayan bir nedenle kaybedildi. Ölen olgu; 1000 gr ağırlığında 32 GH'sında ağır SGA prematüre olarak doğmuş olan, 2.5 yaşında ilk FK atağı FSE şeklinde geçiren, FK geçirmeye başlamadan önce zeka geriliği olan bir hastaydı. 9 yaşındayken aspirasyon pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda yatışı sırasında ölmüştür.

Mental-motor gelişim

Prospektif kohort çalışmalarında FK'a bağlı kalıcı motor bozukluk bildirilmemiştir. Çalışmamızda FK geçirdikten sonra Todd parezisi 3 (% 0.5) olguda saptandı, kalıcı motor bozukluk hiç saptanmadı. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

FK'un çocukların zihinsel işlevlerde azalma, okuldaki başarılarında da kayıp yaptığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. İngiliz Ulusal Çocuk Gelişimi çalışmasında FK hikayesi olan çocuklarla toplumun geri kalanı arasında belirgin davranışsal farklılıklar görülmemiştir (3,12,13,16,92,148). FK'ların, hatta FSE'un kalıcı nörolojik hasara yol açtığına dair kanıt bulunmadığı (6,19,24), geçici karakterde motor-mental işlev sorunları, nöbetin şiddeti ile orantılı olarak da dil gelişiminde bazı bozukluklar olabileceği ve biraz daha yüksek epilepsi riski taşıdığı bildirilmektedir (22). Çalışmamızda okul başarısı ebeveynlere sorularak kaydedildi ve olguların % 87.8'inde normal olduğu saptandı. 78 (% 12.3) olguda davranış sorunları (32 olguda dikkat eksikliği, 14 olguda hiperaktivite, 12 olguda içe kapanıklık, 4 olguda agresif davranışlar, 4 olguda panik atak, 6 olguda obsesyon) saptandı. Bu olguların % 32'sinde FK öncesi nörogelişimsel gerilik var idi.

12 ÖZET

Febril konvülziyon (FK) 3 ay-5 yaş arası dönemde MSS'ni tutan bir enfeksiyon ya da belirlenmiş bir başka neden (elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, entoksikasyon vb) olmaksızın ateşli bir hastalık sırasında görülen konvülziyonlardır. Çocuklarda en sık görülen konvülziyon türüdür ve genellikle iyi seyirli olmasına karşın tekrarlama ve epilepsi gelişme riski nedeniyle önem taşır. Bu çalışma FK olgularımızın özelliklerini, tekrarlama ve epilepsi gelişimi bakımından prognozu ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla planlandı.

Çalışmamızda 1995-2002 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Acil Birimine başvurarak FK tanısı alan 196 (1. grup) ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine FK tanısı ile başvuran 568 olgunun (2. grup) dosyaları geriye dönük olarak incelendi, ailelerine telefonla ulaşılarak bilgileri tamamlandı ve son durumları kaydedildi. Araştırmamızın kriterlerine uyan 1. grupta 191 ve 2. grupta 441 olgu çalışmaya alındı.

Tüm olgularda erkek/kız oranı 1.57/1 idi. Ailede FK öyküsü % 16.1, epilepsi öyküsü % 2.7 olguda alındı. Olguların % 95.7'sinde generalize, % 2.8'inde fokal nöbetler görüldü. Kompleks FK geçirmiş olguların oranı 1. grupta % 16.2, 2. grupta ise % 35.8, ilk nöbeti kompleks olan olguların oranı 1. grupta % 12, 2. grupta ise % 29.5 olarak bulundu. Olguların % 12.3'ü 24 saat içinde tekrar FK geçirmesi, % 16.5'i nöbetin 15 dakikadan uzun sürmesi, % 4.1'i fokal konvülziyon geçirmesi nedeniyle kompleks FK tanısı almışlardı. FK sırasındaki rektal vücut ısı % 55.9 olguda 39 °C ve üzerindeydi. En sık ateş kaynağı olguların % 51.4'ünde ÜSYE idi.

Olguların ilk FK geçirme yaşı ortalama 20.1±13.4 ay (dağılım 3-72 ay) idi. İlk FK yaşı olguların % 24.5'inde bir yaştan altında, % 45.1'inde 1-2 yaş arasında, % 30.4'ünde ise 2 yaştan üzerinde idi. Birinci grupta olguların % 65.4'ü 2 kez, % 33.5'i 3 ve daha fazla FK, 2. grubun % 84.8'i 2 kez ve % 59.3'ü 3 ve daha fazla FK geçirmişti. Ancak tek nöbetle başvuran olguların izleminde 1. grupta % 31.3, 2. grupta ise % 33 olguda 2. nöbet görüldü. Tekrarların % 53.5'i 6 ay içinde, % 67.4'ü bir yıl içinde, % 77.2'si iki yıl içinde, % 2.1'i

ise 2 yıldan sonra görüldü. Çalışmamızda FK tekrarı için anlamlı bulunan risk faktörleri şöyle özetlenebilir; ilk nöbet yaşının 18 aydan küçük olması, 1° akrabalarda FK öyküsü, ateşin düşük derecede olması (< 38.5 °C), ateş ile nöbet arasındaki sürenin 3 saatten kısa olması ve kompleks FK'dur.

Çalışmamızda 44 (% 7) olguda AFK, 30 (% 4.7) olguda (% 43.4 erkek, % 56.6 kız) epilepsi gelişti. Epilepsi olgularının % 40'ında nöbetler generalize, % 46.7'sinde parsiyel tipte, % 13.3'ünde sınıflandırılmamış idi. Çalışmamızda epilepsi riskini arttıran en önemli faktörler katkı sırasına göre; kompleks FK (51.5 kat), Todd parezisi (15 kat), ilk FK'un 15 dakikadan uzun olması (11.9 kat), FSE (8.3 kat), FK öncesi nörogelişimsel gerilik (8 kat), 1° akrabalarda epilepsi ve FK öyküsü (7.7 kat), 1° akrabalarda epilepsi öyküsü (4 kat) idi.

FK'a bağlı ölüm hiç saptanmadı, bir (% 0.2) olgu FK'a bağlı olmayan bir nedenle kaybedildi. FK geçirdikten sonra Todd parezisi 3 (% 0.5) olguda gözlendi, kalıcı motor bozukluk hiç saptanmadı. Ebeveynlere okul başarısı sorularak kaydedildi ve % 87.8 olguda normal olduğu saptandı.

Sonuç olarak FK'ların prognozu genellikle iyidir. FK'a bağlı ölüm, zihinsel işlevlerde azalma, kalıcı motor bozukluk beklenmemektedir. Ancak FK geçiren çocuklar tekrar FK riski ve az da olsa epilepsi gelişme riski taşımaktadırlar. Sonuçlarımıza göre FK tekrarlama riskini arttıran en önemli faktör ilk nöbetin 18 aydan erken olması, epilepsi riskini arttıran en önemli faktör ise FK'un kompleks türde olmasıdır. Özellikle tekrarlama ve epilepsi gelişme riski nedeniyle ailelerin bilgilendirilmesi ve riskli olguların izlenmesi gerektiği görüşüne varıldı.

13 ABSTRACT

Febrile seizures (FS) are defined as seizures that occur in children between 3 months and 5 years of age, are associated with a febrile illness not caused by an infection of the central nervous system, occur without previous unprovoked seizures, and do not meet the criteria for other acute symptomatic seizures such as electrolyte imbalance, metabolic disturbance, intoxication or trauma. It is the most frequent type of seizures in children and while having a good prognosis demands considerable attention due to the risk of recurrence and the development of epilepsy. In this study we set out to evaluate the prognosis and correlation factors for FS patients from the standpoint of patient features, recurrences and development of epilepsy.

In our study we retrospectively reviewed the cases as well as contacted the families and inquired about the most recent status of two groups of patients: 196 (1st group) patients who were admitted to the Emergency Unit of the Department of Pediatrics at the Istanbul Faculty of Medicine and diagnosed with FS, and 568 patients (2nd group) who were admitted to and diagnosed at the outpatient clinic of the Pediatric Neurology Department, in the time period between 1995 and 2002. A total of 191 patients from the 1st group and 441 patients from the 2nd group matched our criteria and were enrolled in the study.

The male/female ratio was 1.57/1. A positive family history of FS was found in 16.1% of patients, and 2.7% had family history of epilepsy. In 95.7% of patients seizures were generalized, while 2.8% had focal seizures. The rate of complex febrile seizures was 16.2% in the 1st group and 35.8% in the 2nd. The first seizure was complex in 12.2% of patients in the 1st group and in 29.5% of patients in the 2nd group. In 12.3% of patients the diagnosis of complex febrile seizures was made based on having a second febrile seizure within 24 hours of the first one, in 16.5% - based on seizures that lasted longer than 15 minutes, and in 4.1% - based on focal seizures. Rectal body temperature during seizures was 39°C and higher in 55.9% of patients. The most common source of fever in 51.4% of patients was upper respiratory tract infection.

Average age of patients at the time of the first seizure was 20.1±13.4 months (range 3-72 months). At the time of the first seizure, 24.5% were under 1 year old, 45.1% were between 1 and 2 years old, and 30.4% were over 2 years old. In the 1st group, 65.4% of patients had 2 attacks, 33.5% had 3 or more; in the 2nd group 84.8% had 2 attacks and 59.3% - 3 attacks or more. Out of all the patients who were admitted after having had only 1 seizure, during the follow-up 31.3% in the first group and 33% in the second group had a second seizure. Out of all the recurrences that

were seen, 53.5% happened within 6 months, 67.4% - within first year, 77.2% - within 2 years and 2.1% - after 2 years. The risk factors for FS recurrence that were found to be significant are as follows: the first attack occurring before 18 months of age, history of FS in first degree relatives, low fever ($< 38.5^{\circ}\text{C}$), the interval between fever and the attack being less than 3 hours and complex febrile seizures.

Forty-four of our patients (7%) developed afebrile seizures and 30 (4.7%) developed epilepsy (43.4% male and 56.6% female). Forty percent of patients with epilepsy had generalized seizures, 46.7% had partial seizures, and in 13.3% of patients seizures were impossible to classify. The factors increasing the risk of epilepsy that found to be the most significant are as follows, in order of significance: complex FS (51.5-fold), Todd's paresis (15-fold), first FS lasting over 15 minutes (11.9-fold), febrile status epilepticus (8.3-fold), neurodevelopmental deficiencies before FS (8-fold), history of epilepsy and FS in first degree relatives (7.7-fold), and history of epilepsy in first degree relatives (4-fold).

No FS-related mortalities has been reported; one patient (0.2%) was lost due to an unrelated cause. Todd's paresis was observed in 3 patients (0.5%) after FS, while none of the patients had permanent motor impairment. Parents of 87.8% of patients reported normal school performance.

To summarize, the prognosis for febrile seizures is generally good. No FS-related mortality, mental function impairment or permanent motor impairment is to be expected. However, children who have had FS are at risk of recurrence or developing epilepsy. According to our results, the most important factor for the risk of recurrence is the first seizure occurring before 18 months of age, while complex seizures are the most important factor for the risk of developing epilepsy. In conclusion, due to the risks of recurrence and epilepsy it is necessary to inform the families of FS patients and plan a follow-up for the high risk patients.

14 KAYNAKLAR

1. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr 2008; 167: 17-27.
2. Campbell A, McIntosh C (eds). Febrile convulsions in children. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. 4th ed, Edinburgh; Churchill Livingstone, 1992: 754-5.
3. Royal College of Physician and British Pediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 1991; 303: 634-6.
4. Topçu M. Febril Konvülziyonlar. Katkı Pediatri Dergisi 1994; 15 (6): 458-63.
5. Stenklyft PH, Carmona M. Febrile seizures. Emerg Med Clin North Am 1994; 12: 989-99.
6. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34: 592-6.
7. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. Emerg Med J 2003; 20: 13-20.
8. Shinnar S, O'Dell C. Febrile seizures. Pediatr Ann 2004; 33: 394-401.
9. Yakut, A. Febril Konvülziyon. T Klin Pediatri Özel 2003; 1: 119- 26.
10. Hirtz D. Febrile seizures. Pediatr Rev 1997; 18: 5-9.
11. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med 1976; 295: 1029-33.
12. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. J Child Neurol 2002; 17: 44-52.
13. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics 1978; 61: 720-7.

14. Nelson KB. Febrile seizures. In: Dodson EW, Pellock JM (eds), *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and Treatment*. New York; Demos Publications, 1993: 129-33.
15. Rosman NP. Evaluation of child who convulses with fever. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 457-61.
16. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
17. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S (eds), *Febrile seizures*. San Diego; Academic Press, 2002: 153-68.
18. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
19. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126-33.
20. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Eng J Med* 1992; 327: 1122-7.
21. Freedman SB, Powell EC. Pediatric seizures and their management in the emergency department. *Clin Pediatr Emerg Med* 2003; 4: 195-206.
22. Metsaranta P, Koivikko M, Peltola J, et al. Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 4-8.
23. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, et al. In whom does status epilepticus occur: age related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38: 907-14.
24. Freeman JM, Vinig EP. Decision making and the child with febrile seizures. *Pediatr Rev* 1992; 13 (8): 298-304.
25. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short term outcome. *Neurology* 1996; 47: 562-8.

26. Ayata A. Febril konvülziyonda yeni yaklaşımlar. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2004; 11 (3): 27-30.
27. Fukuyama Y. Abstracts of the 19th Annual Conference on Febrile Convulsions, Tokyo, 14 December 1996. Brain Dev 1997; 19: 369-74.
28. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (eds). Febrile Convulsions. In: Aicardi's Epilepsy in Children. 3rd ed, Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 220-34.
29. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. BMJ 2007; 334: 307-11.
30. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Nelson WE (ed), Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed, Philadelphia; W.B. Saunders Company, 2004: 1993-2009.
31. Duffner PK, Baumann RJ. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameters on the evaluation and treatment of children with febrile seizures. Pediatr Rev 1999; 20: 285-7.
32. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K. Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish population-based twin study. Epilepsy Res 2002; 51: 167-7.
33. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34: 592-6.
34. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice Parameter: The neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics 1996; 97: 769-71.
35. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: evidence based management of seizures associated with fever. BMJ 2001; 323: 1111-4.
36. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der Fieberkrämpfe in Istanbuler Grundschulen. Internationale Pädiatrie 1988; 19: 69-73.

37. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y, et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in Istanbul. *Med Bull Istanbul* 2002; 35: 79-84.
38. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 2 (1): 28-33.
39. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice Parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103: 1307-9.
40. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004; 89: 751-6.
41. Hosoya M, Sato M, Honzumi K, et al. Association of nonpolio enteroviral infection in the central nervous system of children with febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 107: E12.
42. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, et al. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures . *Pediatrics* 2001; 108: E63.
43. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, et al. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology* 2002; 13: 282-7.
44. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Duijn CM, et al. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Neuropediatrics* 1998; 157: 340-4.
45. Bethune P, Gordon K, Dooley J, et al. Which child will have a febrile seizure. *Am J Dis Child* 1993; 147: 35-9.
46. Greenwood R, Golding J, Ross E, et al. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12 (suppl 1): 76-95.
47. Hall CB, Long CE, Schnabl KC, et al. Human herpes virus-6 infection in children. *N Engl J Med* 1994; 331: 432-8.
48. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain Dev* 1996; 18: 438-49.

49. Huang CC, Wang ST, Chang YC, et al. Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999; 40: 719–25.
50. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ* 1991; 303: 634-6.
51. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479–90.
52. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures . *Aust Fam Physician* 2005; 34 (12): 1021-5.
53. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-84.
54. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. *Med J Aust* 1990; 152: 183-6.
55. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-30.
56. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature. *Am J Dis Child* 1993; 147: 101-3.
57. Tanabe T, Suzuki S, Hara K, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. *Epilepsia* 2001; 42 (4): 504-7.
58. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5: 209-16.
59. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, et al. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36: 334-41.
60. Manfredini R, Vergine G, Boari B, et al. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J Pediatr* 2004; 145: 838-9.

61. Van Zeijl JH, Mullaart RA, Galama JM. The pathogenesis of febrile seizures: is there a role for specific infections?. *Rev Med Virol* 2002; 12: 93-106.
62. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, et al. Evaluation and management of febrile seizures in the out of hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 215-22.
63. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, et al. Febrile Seizures and Primary Human Herpesvirus 6 Infection. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 28-31.
64. Teach JS, Wallace LH, Evans MJ, et al. Human herpes viruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 699-703.
65. Varma RR. Febrile Seizures. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 697-700.
66. Clark DA, Kidd IM, Collingham KE, et al. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 1997; 77: 42-5.
67. Okumura A, Takemoto K, Ozaki T. Serum beta 2-microglobulin and neopterin levels in children with febrile illness: their relation to influenza and febrile seizures. *J Pediatr Neurol* 2003; 1: 35-8.
68. Lewis HM, Parry JV, Parry RP, et al. Role of viruses in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1979; 54: 869-76.
69. Lahat E, Livne M, Barr J, Katz Y. Interleukin-beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 34-6.
70. Serdaroğlu A. Febril konvülsiyonlar. *Klinik Pediatri* 2003; 2 (3): 98-100.
71. Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J Child Neurol* 2001; 16: 906-10.
72. Khan WA, Dhar U, Salam MA, et al. Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatrics* 1999; 103: E18.

73. Teach SJ, Geil PA. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 9-12.
74. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, et al. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 781-7.
75. Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990; 27: 127-31.
76. Johnson W, Kugler SL, Stenroos ES, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 1996; 61: 345-52.
77. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, et al. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 9): 32-5.
78. Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat* 2006; 27: 391-401.
79. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 75-81.
80. Mukherjee A, Mukherjee A. Febrile convulsion-an overview. *J Indian Med Assoc* 2002; 100: 317-9.
81. Doose H, Maurer A. Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 476-81.
82. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, et al. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996; 33: 308-12.
83. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 63-7.

84. Pfeiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, et al. A locus for febrile convulsions (FEB3) maps to the chromosome 2Q 23-24. *Ann Neurol* 1999; 46: 671-8.
85. Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain* 2002; 125: 2668-80.
86. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology* 2004; 63: 1803-7.
87. Hedera P, Ma S, Blair MA, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia* 2006; 47: 1622-8.
88. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. Novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 2006; 67: 687-90.
89. Nabbout R, Baulac S, Desguerre I, et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology* 2007; 68: 1374-81.
90. Dai XH, Chen WW, Wang X, et al. A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2-q26.33. *Hum Genet* 2008; 124: 423-9.
91. Fukuyama Y. Abstracts of the 13th Annual Conference on febrile Convulsions, Tokyo, 15 December 1990. *Brain Dev* 1991; 13: 203-11.
92. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I-prevalence and recurrence in the first five years of life. *BMJ* 1985; 290: 1307-10.
93. Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr* 1983; 102: 14-8.

94. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004; 292 (3): 351-7.
95. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr* 1995; 84 (4): 407-10.
96. Masuyama T, Matsuo M, Iohimaru T, et al. Possible contribution of interferon alpha to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol* 2002; 27 (4): 289-92.
97. Burhanoglu M, Tütüncüoglu S, Çoker C, et al. Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 498-501.
98. Mollah MA, Dey PR, Tarafdar SA, et al. Zinc in CSF of patients with febrile convulsion. *Indian J Pediatr* 2002; 69 (10): 859-61.
99. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish FA, et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-3.
100. Gulec G, Noyan B. Arginine vasopressin in the pathogenesis of febrile convulsion and temporal lobe epilepsy. *Neuroreport* 2002; 13: 2045-8.
101. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Garoufi A, et al. Hypercalciuria in children with febrile convulsions. *Pediatr Int* 2001; 43: 231-4.
102. Dunlop S, Taitz J. Retrospective review of the management of simple febrile convulsions at a tertiary paediatric institution. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 647-51.
103. Deda G, Karagöl U, Gürer Y. Febril konvülziyonlu olguların serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri. *Nöroloji* 1992; 12: 69-73.
104. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, et al. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev* 1999; 21: 458-60.

105. Chou IC, Peng CT, Huang CC, et al. Association analysis of gamma-2 subunit of γ -aminobutyric acid type A receptor polymorphisms in febrile seizures. *Pediatr Res* 2003; 54: 26-9.
106. Knudsen FU. Febrile convulsions: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
107. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures. A meta analytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
108. Van Studijvenberg M, Van Gijssel EN, Steyerberg EW, et al. Seizures associated with fever: clinical data as predictors for normal biochemical blood levels. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 592-8.
109. Gerber MA, Berliner BC. The child with a simple febrile seizure: appropriate diagnostic evaluation. *Am Jour Dis Child* 1981; 135: 431-3.
110. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Simple febrile convulsions: a prospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed. *Neuropediatricae* 1980; 11: 45-56.
111. Baumer JH. Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Child* 2004; 89: 278–80.
112. Chamberlain JM, Gorman RL. Occult bacteremia in children with simple febrile seizures. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1073-6.
113. Rutter N, Smales OR. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. *Arch Dis Child* 1977; 52: 188-91.
114. Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epileptikus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90: 66-9.
115. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children ?. *Pediatrics* 1993; 92: 527-34.

116. Shiva F, Hashemian HR. Febrile seizures: clinical course and diagnostic evaluation. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 276-7.
117. Finley AH. Lumbar puncture in children who have had fever and a convulsion. *Lancet* 1980; 2: 83.
118. Carroll W, Brookfield D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Child* 2002; 87: 238-40.
119. Ngo BG, Holmes JF. Performance of lumbar puncture in young children with febrile seizures. *Acad Emerg Med* 2004; 11 (5): 597.
120. Depiero AD, Teach SJ. Febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 384-7.
121. Soden J, Koch TK. Brain abscess presenting as febrile seizure. *Clin Pediatr* 2000; 39: 365-8.
122. Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006; 117: 304-8.
123. Bonilha L, Montenegro MA, Cendes F, et al. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures or refractory partial seizures. *Med Sci Monit* 2004; 10 (3): 40-6.
124. Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR. Fatal lumbar puncture: fact versus fiction-an approach to a clinical dilemma. *Pediatrics* 2003; 112: 174-6.
125. Grande PO, Myhre EB, Nordstrom CH, et al. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 264-70.
126. Sofianov N, Emoto S, Kutuvec M, et al. Febrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33: 52-7.

127. Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 219-21.
128. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 24: 197-212.
129. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1045-9.
130. Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2002; 24: 745-9.
131. Van Stuijvenberg M, Jansen NE, Steyerberg EW, et al. Frequency of fever episodes related to febrile seizure recurrence. *Acta Pediatr* 1999; 88 (1): 52-5.
132. Bhattacharyya M, Karla V, Gulati S. Intranazal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 355-9.
133. Al-Eissa YA. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol* 1995; 10: 315-9.
134. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991; 303: 1373-6.
135. Maher J, Mc Lachlan RS. Febrile convulsions: is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy?. *Brain* 1995; 118: 1521-8.
136. Trinkka E, Unterrainer J, Haberlandt UE, et al. Childhood febrile convulsions wich factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002; 50: 283-92.
137. Narula S, Goraya JS. Febrile myoklonus. *Neurology* 2005; 64: 169-70.
138. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22-31.

139. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al. Risk factors for generalized tonic clonic seizure: a population-based case-control study in Rochester. *Neurology* 1987; 37: 1315-22.
140. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 887-92.
141. Camfield PR, Camfield CS. Management and Treatment of Febrile Seizures. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27 (1): 6-14.
142. Wallace RH, Scheffer IE, Parastivam G, et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002; 58: 1426-8.
143. Gerard F, Pereira S, Robagilo-Schlupp A, et al. Clinical and genetic analysis of a new multigeneration pedigree with GEFS+(generalised epilepsy with febrile seizures plus). *Epilepsia* 2002; 43 (6): 581-6.
144. Racacho L, McLachlan RS, Ebers GC, et al. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia* 2000; 41: 132-9.
145. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, et al. Nav 1.1 mutations cause febrile convulsions associated with a febrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 703-5.
146. Saltık S, Angay A, Ozkara C, et al. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 211-6.
147. Haddad AH, Abou- Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998; 50: 917-22.
148. Dube C, Richichi C, Bender RA, et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129: 911-22.

149. Sloviter RS, Kudrimati HS, Laxer KD, et al. "Tectonic" hippocampal malformations in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 59: 123-53.
150. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774-80.
151. Kuks JBM, Cook MJ, Stevens JM, et al. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993; 342: 1391-4.
152. Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, et al. Dysplasia: a common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-8.
153. Scott RC, King MD, Gadian DG, et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003; 126: 2551-7.
154. Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 7): 39-44.
155. Grunewald RA, Farrow T, Vaughan P, et al. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 638-42.
156. Tarkka R, Paakko E, Phytinen J, et al. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003; 60: 215-8.
157. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 909-17.
158. Murakami N, Ohno S, Oka E, et al. Mesial temporal lobe epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 3): 52-6.

159. Chang YC, Guo NW, Wang ST, et al. Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology* 2001; 57: 37-42.
160. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Eng J Med* 1998; 338: 1723-8.
161. Kolfen W, Pehle K, Konig S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable?. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 667-71.
162. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 1998; 78: 78-84.
163. Camfield PR, Camfield CS. Diazepam to prevent febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 2034-5.
164. Haslam RHA. Non-febrile seizures. *Pediatr Rev* 1997; 18: 39-49.
165. Ling SG. Febrile convulsions: acute seizure characteristics and anti-convulsant therapy. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 227-30.
166. Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. Comparasion of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile convulsions in children: prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321: 83-6.
167. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 991-5.
168. Baumann RJ. Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103: E86.
169. Autret E, Billard C, Bertrand P, et al. Double-blind randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117: 490-5.

170. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, et al. Prevention of recurrent febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 929-30.
171. Baumann RJ, Dufnerr PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 11-17.
172. Rutter N, Metcalfe DH. Febrile convulsions-what do parents do?. *Br Med J* 1978; 2: 1345-6.
173. Sahib El-Radhi A, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions?. *Arch Dis Child* 2003; 88: 641-2.
174. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro S, Cummings D. The first febrile seizure--antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent a recurrence. *J Pediatr* 1990; 97: 16-21.
175. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic use. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 747-9.
176. Wolf SM, Carr A, David DC, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics* 1977; 59: 378-85.
177. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR, et al. Treatment of febrile convulsion: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001; 108: 1080-8.
178. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, et al. Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and seizure recurrence. *N Eng J Med* 1990; 322 (6): 364-9.
179. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, et al. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin pediatr (philadelphia)* 1999; 38 (7): 387-94.
180. McKinlay I, Newton R. Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or phenobabitone. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 617-25.

181. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swanman K, Ashwal S (eds), *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 3rd ed, St. Louis; Harcourt Health Sciences Comp, 1999: 676- 81.
182. Huffman GB. Long term treatment of febrile seizures in children. *A F P* 1999; 103: 1307-9.
183. Fenickel GM. Febrile Seizures. In: *Clinical Pediatric Neurology. A sing and symptoms approach*. 3rd ed, London; WB Saunders comp, 1997: 18-9.
184. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülziyonlar. *İst Çocuk Kliniği Dergisi* 1995; 30: 116-21.
185. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg E, et al. Randomized phenobarbital therapy during febrile illnesses to prevent febrile convulsions recurrences. *Pediatrics* 1998; 102 (5): 51-4.
186. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile convulsion. *Brain Dev* 1996; 18: 479-84.
187. Visudtibhan A, Chiemchanya S, Visudhiphan P, et al. Serum diazepam level after oral administration in children. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl 4): 1065-70.
188. Baumann RJ. Prevention and management of febrile seizures. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 585-92.
189. Balslev T. Parental reactions to a child's first febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 466-9.
190. Schuper A, Gabbay U, Mimouni M. Parental anxiety in febrile convulsion. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 1282-5.
191. Baumer JH, David TJ, Valentine SJ, et al. Many parents think their child is dying when having a first febrile convulsion. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 462-4.

192. Millichap JG, Colliver JA. Management of febrile seizures: Survey of current practice and phenobarbital usage. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 243–8.
193. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131: 922–5.
194. Flury T, Aebi C, Donati F. Febrile seizures and parenteral anxiety: does information help ?. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 556-60.
195. Huang MC, Liu CC, Huang CC, et al. Parenteral responses to first and recurrent febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 293-9.
196. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, et al. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 316-9.
197. Özmen M, Hızlı T, Çalışkan M, et al. Febril konvülziyon: 170 vakada EEG ve klinik özellikler. XXXVIII. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı içinde, Trabzon; 1994: 18-21.
198. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of ‘chronic’ epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 701-8.
199. Verrotti A, Latini G, diCorcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Ped Neurol* 2004; 8: 131-4.
200. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou’man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct* 2000; 30 (1): 25-7.
201. Rantala H, Uhari M, Tarkka H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Ped* 1990; 116: 195-9.
202. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, et al. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev* 2004; 26: 241-4.

203. Van Esch A, Steyerberg EW, Berger MY, et al. Family history and recurrence of febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1994; 70: 395-9.
204. Bessisso MS, Elsaid MF, Almula NA, et al. Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med J* 2001; 22 (3): 254-8.
205. el-Radhi AS, Banajeh S. Effect of fever on recurrence rate of febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1989; 64 (6): 869-70.