



**T.C**  
**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FEBRİL KONVÜLSİYON GEÇİREN ÇOCUKLARIN**  
**DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATOUMA KHALİF ABDİLLAHİ**

**DANIŞMAN: PROF.DR. AKIN IŞCAN**

**İstanbul - 2017**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük bir özveri ve sabırla çalışmalarına destek olan, her zaman akademik kişiliğiyle örnek aldığım çok değerli tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Akın Işcan'a;

Bilgi, yardım ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Akın Işcan'a, çok değerli hocalarım Prof.Dr. N. Onur Kutlu'ya, Prof.Dr. Yaşar Cesur'a, Doç.Dr. Erkan Çakır'a, Doç.Dr. İ. Tolga Özgen'e, Doç.Dr. Betül Çakır'a, Doç.Dr. Özden Türel'e, Doç.Dr. Yılmaz Yozgat'a, Doç.Dr. Aysel Türkmen, Yrd.Doç.Dr. Bilge Bayraktar'a ve diğer tüm hocalarıma;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, benden desteğini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan, çok sevdiğim Yrd.Doç.Dr. Selçuk Uzuner' e ve kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm uzmanlarıma;

Eğitimim süresince beraber çalıştığımız tüm değerli uzmanlarıma, gece gündüz birlikte vakit geçirdiğimiz tüm asistan doktor arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen hemşire ve hastane personeline;

Beni büyütüp bugünlere getiren, sevgilerini ve dualarını üzerimden hiç eksik etmeyen, ellerini hep üzerimde hissettiğim biricik annem ve babama, bu zor süreçte bana desteklerini esirgemeyen kardeşlerim Deka, Zahra ve Abshiro'ya ve can dostum Dr. Shainaaz Dopply'a teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Fatouma Khalif Abdillahi

İstanbul-Mayıs 2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER .....	vi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. TANIM VE TARİHÇE .....	2
2.2. GÖRÜLME SIKLIĞI.....	2
2.3. ETİYOPATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRÜ .....	3
2.3.1. Ateş.....	3
2.3.2. Genetik .....	5
2.3.3. Yaş.....	6
2.3.4. Diğer.....	6
2.4. FEBRİL KONVÜLSİYONLARIN KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ .....	7
2.4.1. Basit FK.....	7
2.4.2. Komplike (kompleks) FK.....	7
2.4.3. Febril Status Epileptikus (FSE).....	8
2.4.4. Afebril febril konvülsiyon (AFK) .....	8
2.5. FEBRİL KONVÜLSİYONDA REKÜRRENS EPİLEPSİ GELİŞTİRME RİSKİ.....	9
2.6. TANI VE AYIRICI TANI.....	11
2.6.1. Akut semptomatik konvülsiyonlar .....	12

2.6.2.	Nonkonvülsif nörolojik nedenler .....	12
2.6.3.	Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler .....	12
2.7.	FEBRİL KONVÜLSİYONDA DEĞERLENDİRME VE LABORATUAR TETKİKLERİ.....	12
2.8.	MORTALITE VE NÖROLOJİK HASAR.....	14
2.9.	FEBRİL KONVÜLSİYONDA TEDAVİ.....	14
2.9.1.	Akut tedavi .....	14
2.9.2.	Profilaktik tedavi .....	16
2.9.2.1.	Aralıklı profilaksi.....	17
2.9.2.2.	Uzun süreli profilaktik tedavi .....	17
3.	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
4.	<b>İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....</b>	<b>21</b>
5.	<b>BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
6.	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
7.	<b>ÖZET .....</b>	<b>41</b>
8.	<b>SUMMARY .....</b>	<b>42</b>
9.	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>

## KISALTMALAR

<b>AFK</b>	: Afebril febril konvülsiyon
<b>AGE</b>	: Akut gastroenterit
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>APA</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>AOM</b>	: Akut otitis media
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>BT</b>	: Beyin tomografi
<b>DM</b>	: Diyabet Mellitus
<b>DZP</b>	: Diazepam
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FK</b>	: Febril konvülsiyon
<b>FSE</b>	: Febril status epilepticus
<b>HHV</b>	: Human herpes virus
<b>GABA</b>	: Gamma-amino-bütirik asit
<b>GEFS+</b>	: Generalyzed epilepsy with febril seizures plus
<b>JT</b>	: Jeneralize tonik
<b>JTK</b>	: Jeneralize tonik klonik
<b>IF</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans imaging
<b>M.Ö</b>	: Milatten önce
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TLE</b>	: Temporal lob epilepsisi
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>ÜSYE</b>	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. İlk Kez FK Geçirme Risk Faktörleri.....	9
Tablo 2. FK geçiren olgularda tekrarlama ve epilepsi için saptanmış risk faktörleri .....	10
Tablo 3. Febril konvülsiyonda akut tedavi.....	15
Tablo 4. Febril konvülsiyonda uzun süreli profilaktik tedavi endikasyonları .....	16
Tablo 5. Febril konvülsiyonda profilaktik tedavi.....	19
Tablo 6. Vakaların demografik özellikleri .....	23
Tablo 7. FK'lu Olgularda Aile Öyküsü.....	24
Tablo 8. Basit ve komplike FK'ların cinsiyet, akraba evliliği, aile öyküsü ve EEG bulgularına göre dağılımı.....	28
Tablo 9. FK rekürrensi için risk faktörleri .....	30
Tablo 10. Vakaların aldıkları profilatik tedaviye göre demografik ve klinik özellikleri .....	32
Tablo 11. İlaç öncesi ve sonrası nöbet sayısı.....	33

## ŞEKİLLER

Şekil 1.	Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	22
Şekil 2.	FK sırasında vücut ısısına göre olgu dağılımı.....	24
Şekil 3.	FK geçiren olgularda enfeksiyon odağı .....	25
Şekil 4.	FK geçirme yaşına göre vaka sayıları .....	25
Şekil 5.	Vakaların konvülsiyon tiplerine göre dağılımı .....	26
Şekil 6.	Vakaların FK geçirme mevsimsel dağılımı .....	27
Şekil 7.	Geçirdikleri nöbet sayısına göre olguların dağılımı.....	29
Şekil 8.	Vakaların aldıkları tedaviye göre.....	31

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağında en sık gözlenen konvülsiyon şeklidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıradadır.

FK' dan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kitabelerinde bahsedilmektedir. FK'nin ateş ve yaşla ilişkisi Hipokrat tarafından M.Ö 480 ortaya koyulmuştur.

FK'nin insidansı farklı etnik gruplarda değişmektedir. FK sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte %2-10 arasında değişmektedir. FK genellikle iyi seyirlidir. Fakat ilk FK sonrası hastaların %30-40'ında rekürrens meydana gelmektedir. Bununla birlikte FK sonrası epilepsi gelişme riski çalışmalarda normal popülasyona göre artmış bulunmuştur. Bu oran çeşitli çalışmalarda %2-7 arasında değişmektedir.

İlk FK sırasında ailelerin çoğu çocuğunun öleceğini düşünmektedir ve bu nedenle bir tedavi beklentisi içerisindeyler. FK'da profilaktik tedavi verilmesi tartışmalıdır. Ancak kolay kullanılabilir etkili ve güvenli bir yöntem ile profilaksi hem aileler hem de hekimler tarafından arzu edilmektedir.

Bu çalışmada FK geçirmiş 310 hastanın demografik ve klinik özellikleri açısından retrospektif olarak incelenmesi ve FK ile ilişkili olabilecek faktörlerin analiz edilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede FK'nin etiyojisi ve rekürrensi açısından elde edilecek veriler ile literatür karşılaştırması yapılması mümkün olabilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM VE TARİHÇE

FK çocukluk çağında en sık gözlenen konvülsiyon şeklidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıradadır (1).

ABD ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 1980 yılında düzenlenen konsensüs toplantısında; 3 ay ile 6 yaş arasında görülen ve santral sinir sistemi eşlik etmediği nöbetler FK olarak tanımlanmıştır (2). Daha önce afebril konvülsiyon geçirilme hikayesi olanlara dışlanmamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği'nin (ILAE) 1993 yılında FK' u "1 ay ile 6 yaş arasında görülen, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden ve öncesinde neonatal konvülsiyon, afebril konvülsiyon hikayesi olmayan, diğer akut semptomatik konvülsiyon (elektrolit değişikliği, metabolik bozukluğu, entoksikasyon, travma) kriterlerine uymayan konvülsiyonlar" şeklinde değiştirilmiştir (3, 4).

Her iki tanımlanmada en düşük yaş limiti hariç birbirini benzemekteyken ne nörolojik bozukluğu dışlamakta ne de belirli bir vucüt sıcaklığı vermektedir (5).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2008 yılında FK' u ateşli hastalıkları eşlik eden, 6 ve 60 ay arasında görülen, intrakranyal enfeksiyonu bulunmayan, metabolik bozukluk veya ateşsiz nöbet öyküsü olmayan çocuklara ortaya çıkan nöbetler olarak tarif edilmiştir (6).

FK'dan ilk olarak M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil Kitabelerinde bahsedilmektedir. FK'nın ateş ve yaşla ilişkisi Hipokrat tarafından M.Ö 480 ortaya koyulmuştur (7).

On dokuzuncu yüzyılın ortalarından beri FK diğer nöbet tiplerinden ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bu yüzyıl sonlarında termometrenin icadından sonra daha çok vurgulanmıştır. Lennox, FK'nin arka planını ve risk faktörlerini ve epilepsiye ilerleme riski üzerinde çalışan ilk klinik hekim olarak bilinmektedir (8).

### 2.2. GÖRÜLME SIKLIĞI

FK'nin insidansı farklı etnik gruplarda değişmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa' da % 2-5 iken uzak doğu ülkeler Japonya'da % 6-9, Marianna Adaları'nda, Hindistan % 8 ve Guam'da % 14 sıklıkta bildirilmiştir (9, 10).

Toplam insidansın 0-4 yaş grubunda 460 / 100.000 olduğu tahmin edilmektedir (11).

Türkiye’de sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diyarbakır’da yaşları 6-14 arasında değişen toplam 5256 ilkokul çocuğunda %8,9, Erzurum’da 0-5 yaş arasında toplam 1598 çocuğun %4,2, İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde ise %5,5 bulunmuştur (12, 13).

FK sıklığı ülkeler arasında bu kadar farklı bulunmanın nedeni bilinmemektedir. Bu coğrafi varyasyonun değişik enfeksiyöz ajanlardan mı, lokal çevresel faktörlerden mi yoksa popülasyonun genetik duyarlılığından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Gelişmekte olan ülkelerin verileri sınırlıdır, muhtemelen sebebi basit febril ve akut semptomatik konvülsiyon ayırılmasındaki gücüne bağlı olabilir.

Çoğu FK basittir; bununla birlikte hastaların %30'a kadar komplike FK şeklinde başvurmaktadır (14).

FK'nin pozitif bir aile öyküsü olan hastaların %40'ında birinci derecede görülmektedir. Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazla görülmektedir (15).

Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı ortalama 1,6 :1’ dir (16).

Nöbet insidansına ilişkin mevsimsel değişim henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Çalışmalar FK'nin kış aylarında daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterdiğini ve akşamları daha yaygın olduğunu göstermektedir (17).

Bu gözlemlerin altında yatan patofizyolojik açıklamalar belirsizliğini korumaktadır.

## **2.3. ETİYOPATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRÜ**

### **2.3.1. Ateş**

Febril konvülsiyonun tanım gereği ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkmaktadır.

FK'nin 5 yaş altında görülmesi küçük yaşlarda ateşin presipite edici rol oynadığını göstermektedir. Genellikle ateş 38 °C ‘nin üzerindedir (18). Ateşin derecesi ne kadar yüksek olduğunda ve ateşin seyrinin hangi aşamasında FK gelişebileceği tartışmalıdır (19, 20). FK ateşin ortaya çıkmasından önce olabileceği gibi ateşli hastalığın seyrinde erken ve geç dönemlerde de ortaya çıkabilir (21). Göreceli olarak düşük ateşli (<38,9°C) olan hastalar ilk defa nöbet geçirme ve tekrarlanma ihtimali yüksek olduğunu tespit edilmiştir (14).

Antipiretiklerin, FK'nin riskini azalttığı gösteren veriler olmadığı için ateşin kendisinin tek faktör olmayabileceğini düşündürmektedir (22, 23).

Ateşi yüksekliğinin derecesinin FK'nin üzerine etkisi hakkında kanıt düzeyi yüksek bir veri bulunmamaktadır (24).

Yüksek ateşin SSS'deki etkilerini değerlendiren çalışmalarda; Hiperterminin hücre içine kalsiyum girişini azaltarak, eksitator sinaptik iletinin hızlanmasına ve GABA salınımını azaltarak hipokampusün inhibisyonunun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (25, 26).

Bazı çalışmalarda ateşli hastalık sırasında hiperventilasyona bağlı ortaya çıkan respiratuar alkalosiz eksitator sinaptik iletinin hızlandığını gösterilmiştir (27).

Enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve interleukin F (IL-6)) enfeksiyon sırasında nörotransmitterleri modüle ederek FK oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (28, 29).

Konvülsiyonlar genelde ateşin ilk 24 saat içinde görülür, özellikle %21'i ateşin ilk saatinde, %57'si 1-24 saat arası, %22'si 24 saatten sonra olmak üzere.

Ateş; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (30), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, roseola infantum ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir (31). Diğer enfeksiyonların aksine gastroenteritte ise FK insidansı düşük olduğu bildirilmiştir (32). Nedeni ise akut gastroenterit sırasında gelişen metabolik asidoza bağlanmıştır (27). Etiyolojik ajan %80 oranında virüslerdir. Özellikle HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonlarının FK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). İnfluenza A' yı FK ile ilişkilendiren çok sayıda çalışmalar mevcuttur (34, 35).

Viral hastalıkların daha sık ateş yükselmesine neden olduğu ve konvülsiyon olmasa bile viral hastalık seyri sırasında elektroensefalografi (EEG) anormalliklerine rastlanabildiği bildirilmiştir (20).

Örneğin Rotavirus hem febril hem de afebril konvülziyona sebep olmaktadır. Konvülsiyonun mekanizması tam olarak bilinmezken rotavirusun SSS' ine direkt invazyon yaparak, nöron, astrosit ve endotel hücreleri enfekte ettiği, kan-beyin bariyerini bozarak ensefalopati yapabileceği öne sürülmüştür (36).

Son yıllarda Herpes Virus Tip 6' nın neden olduğu FK'dan sıkça söz edilmektedir. Bu virüsün yol açtığı konvülsiyonlar genellikle komplike (fokal, uzamış, tekrarlayan) FK olarak sıklıkla küçük yaşlarda, özellikle de 1 yaşın altında görülmektedir (37).

Human Herpesvirus-6'nında tekrarlayan FK'lar yapmasının sebebi SSS invazyonu yapabilmesine ve reaktive olabilmesine bağlanmıştır (38).

Aşılamadan sonra ortaya çıkan konvülsiyonlar da FK'ya benzer özellikler gösterir. Genellikle DBT aşısını takiben 48 saat içinde FK görülebilir, asellüler aşı ile bu risk azalmaktadır. Ailede FK öyküsü bulunan ve FK geçiren çocukların % 1, 4'ünde son iki hafta içinde aşı yapılma öyküsü saptanmıştır (39).

### **2.3.2. Genetik**

FK'nin etiopatogenezinde en önemli faktörün bugün için genetik yatkınlık olduğu kabul edilmektedir. Hastaların %24'ü FK'lı birinci derece akrabaya sahiptir (40).

Sadece %20'inde aile hikâyesi yoktur. Febril konvülsiyonlu çocukların %10-20'sinde kardeşlerinde FK görülmektedir. Olguların %40 da epileptik akrabaya sahiptirler (40).

Ebeveynlerinden birisinde FK hikâyesi olan çocuklarda febril konvülsiyon 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 (41).

Yapılan karmaşık segregasyon analizleri sonucu tek major-lokus modeli olmadığı gösterilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda FK öyküsü olan geniş ailelerde 6, 8 ve 19. kromozomda (8 q13-q21 ve 19q13.1) gen lokusu saptanmıştır (43).

Polijenik katılım olabileceği gösterildiği halde X' e bağlı katılım modelinin kesinlikle olamayacağı saptanmıştır (44). Bazı çalışmalarda monozigot ikizlerdeki konkordans oranı dizigotik ikizlere göre çok yüksek olduğu bulunmuştur (45).

Ayrıca voltaj kapılı Na ve Gama amino Butirik asit (GABA) kanal genelerinde mutasyon FK patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir.(46) . FK ile birlikte jeneralize epilepsi (GEFS+; Generalized epilepsy with febril seizures plus) olarak tanımlanan yeni bir sendromda 19q13.1 geninde konumlanan Na, K ve GABA kanallarında mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu sendromla ilişkili en iyi bilinen iki mutasyon SCN1A ve SCN1B'dir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada basit ateşli nöbet geçiren hastalarda serum çinko düzeylerinde azalma olduğunu gösterilmiştir (47). Bangladeş'te FK geçiren çocuklarda serum ve beyin omurilik sıvısında çinko düzeyleri, afebril konvülsiyon geçiren gruba göre düşük saptanmıştır (48, 49).

Çinko, demir ve selenyum GABA sentez yolunda önemli bir modülatördür. Bu elementlerin eksikliğinde ateşin düzenlenmesinde GABA reseptörlerinden inhibisyonun azalması olasılığını artırarak ateşli nöbetler oluşturmaktadır (50, 51).

Bazı ailelerde ise hiçbir lokus bulunamaması FK'nun genetik heterojenitesini göstermektedir (52).

Açıkçası, FK karmaşık ve henüz belirsiz patofizyolojik ve genetik temeli olan bir hastalıktır.

### **2.3.3. Yaş**

Çocukların %50' sinde ilk 2 yılda başlamakta ve 12-18 aylarda pik yapmaktadır (53, 54). Yaş faktörünün mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, genç fareler yapılan deneylerde, uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülsiyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (55).

İn-vitro çalışmalarda, genç farelerde hipokampus dokusundan elde edilen kesitlerde ısı yükselmesinin epileptiformik aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (56, 57).

### **2.3.4. Diğer**

FK geçiren çocuklarda etiolojik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda, prenatal ve perinatal faktörler arasında annenin gebeliğinde sigara, alkol veya ilaç kullanımı, toksemi geçirilmesi, tekrarlayan vajinal kanamalar veya düşük tehdidi hikâyesi, annede tirotoksikoz, kronik böbrek hastalığı, epilepsi, hipertansiyon veya otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklar sıkça saptanmıştır (58).

Pek çok çalışma, doğum sonrası ortaya çıkan beyin bozukluğu olması FK riskin artabileceğini bulunmuştur. Prematüre doğum, yenidoğan yoğun bakımda uzun süre yatmak, düşük doğum ağırlıklı, yenidoğan döneminde sepsis geçirilme bu risk faktörleri arasındadır (59).

Alerjik rinit, astım ve atopi hikâyesi olan çocuklarda FK geçirme insidansı yüksek olduğunu saptanmıştır. Bu hastaların sık ÜSYE gibi ateşli hastalıklar geçirdikleri için febril konvülsiyon olmaları yüksektir (60).

## **2.4. FEBRİL KONVÜLSİYONLARIN KLİNİK TİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ**

Febril konvülsiyonların, jeneralize tonik-klonik, atonik ve fokal nöbetler şeklinde oluşmaktadır. En sık rastlanan nöbet tipi jeneralize tonik klonik nöbet tipidir. Tonik faz genellikle 30 saniye sürer, takiben ekstremitelerde veya yüzde tekrarlayıcı ritmik kasılmalar olur, bu döneme de klonik faz denir. Çoğunlukla birkaç dakikada kendiliğinden durur.

Daha sonra postiktal uyku ve letarji dönemi başlar, çoğunlukla kısa sürelidir.

Febril konvülsiyonların basit ve komplike olarak iki tipi vardır.

### **2.4.1. Basit FK**

Bu tip konvülsiyon hastaların %80-85' inde görülür. Normal gelişimli çocuklarda ateşli epizod sırasında bir kez olan, kısa süreli (10-15 dakikadan kısa), bilateral tonik-klonik, atonik nöbetlere basit FK denir ve nöbet sonrası geçici ya da kalıcı nörolojik sekel görülmez (61).

Jeneralize ve tonik karakterdedir. Fokal özellik göstermez. Ateş 38,5° C' in üstünde ve postiktal bulgu yoktur.

### **2.4.2. Komplike (kompleks) FK**

Bu tip konvülzyon hastaların %15-20'sinde görülür. Amerikan NCPP (National Collaborative Perinatal Project), kompleks FK özelliklerini aynı gün içinde birden çok tekrarlayan, 15-20 dakikadan uzun süren, parsiyel veya unilateral motor bileşeni olan, geçici veya kalıcı sekel bırakan ateşli nöbetlere kompleks veya komplike FK denir (14).

Ateş 38,5° C' in altında olabilir veya hasta uzun süredir ateşlidir. Postiktal nörolojik bulgu olabilir. Komplike FK ise FK öncesi nörolojik defisiti ya da pre- ve perinatal hasar öyküsü olan, aile öyküsü olmayan, genellikle 1 yaşı öncesi çocuklarda ortaya çıkar (61).

FK'lı çocukların yaklaşık 1/3'ünde akut dönemdeki nörolojik muayenede asimetrik piramidal yol bulguları ve ender olarak geçici serebellar ataksi saptanmaktadır (62).

Uzun süren fokal FK'da %0,4- 2 sıklıkla nöbetin başladığı tarafta birkaç saat ile 1-2 gün süren geçici hemipareziler (Todd's paresis) izleyebilir (63).

### **2.4.3. Febril Status Epileptikus (FSE)**

Febril konvülsiyonlu çocukların %5' inde görülür. Otuz dakikadan uzun ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin açılmadığı ateşli konvülsiyon olarak tanımlanır (64).

Çocukluk çağı status epileptikusunun 1/4' ü febrildir ve 2/3'üde ilk 2 yılda ortaya çıkar (14). Bazı çocukların neden FSE eğilimi gösterdiklerinin açık bir nedeni yoktur. Kranial görüntülemelerde, bu hastaların yarısında nöbetin üçüncü gününde hipokampusta ödem olduğunu saptanmıştır (65).

Altmış dakikadan daha uzun süren FK'ların klinik ve prognostik özelliklerinin diğer konvülsiyonlardan farklı olması nedeniyle status epileptikus tanımının 60 dakikadan uzun süreli konvülsiyonlar için kullanılmasının daha rasyonel olacağını öneren çalışmalarda yayınlanmıştır (66).

### **2.4.4. Afebril febril konvülsiyon (AFK)**

FK'nin bilim dünyasına giren yeni terminolojidir. Bu bozukluk nöbet başlangıcında objektif ateş bulgusu olmayan ama nöbetleri provoke eden enfeksiyon belirtileri olan çocuklarında görülmektedir. Bu enfeksiyon genellikle solunum yolu ve gastrointestinalden kaynaklanmaktadır. Bu çocuk grubunda epilepsi riski, normal popülasyondakinden çok daha yüksektir ve yaklaşık %7,5 olduğu düşünülmektedir (67).

Bununla birlikte, Lee ve Kim, febril konvülsiyon geçiren 120 çocuk beş yıl boyunca takip etmişler, ateşli ve ateşsiz gruplara ayırmışlar. Ateşli ve ateşsiz gruplarda epilepsi riskinin anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır (62).

Bu kavram, Zhang ve ark. tarafından daha detaylı incelenmiştir. Çinde yapılan prospektif çalışmada gastrointestinal ve solunum yolu hastalıklarına bağlı provokasyon nöbetleri karşılaştıran ve bunları provoke edilmemiş epileptik nöbetlerle karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen yeni bilgiler, gastrointestinal hastalıkla ilişkili nöbetlerin tekrarlama riski olmasıdır. Buna karşılık solunum yolu hastalıklarına bağlı nöbetler, benzer nöbetler gibi gelecekte epilepsi riski taşır ve genel prognoz daha kötüdür (30).

## 2.5. FEBRİL KONVÜLSİYONDA REKÜRRENS EPİLEPSİ GELİŞTİRME RİSKİ

Febril konvülsiyon yaklaşık %60-70 oranında tek nöbet olarak karşımıza çıkar. Hastaların %30-40'ında tekrarlayabilir (2). İkinci tekrarı genellikle %50 oranında ilk 6 ay içinde olmaktadır. FK'nin rekürensisi %75' i ilk 1 yılda, %90' ı ilk 2 yılda görülmektedir. Sadece %10'unda 3 ve daha fazla nöbet görülür (1, 68, 69).

Bir çocuğun ilk kez FK geçirmesi için ve FK geçiren olgularda tekrarlama ve epilepsi için saptanmış risk faktörleri tablo 1 ve 2 de verilmiştir (21, 68, 70).

**Tablo 1.** İlk Kez FK Geçirme Risk Faktörleri

<b>Genel Populasyonda</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ 1. Veya 2. derecede akrabada FK öyküsü olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Yenidoğan döneminde hastanede 30 günden fazla kalma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Gelişim Geriliği</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Yuvaya devam etme</li></ul>
<b>Bu kriterlerden ikisi varsa FK geçirme riski %28</b>
<b>Ateşli hastalığı olan çocukta</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ 1. Veya 2. derecede akrabada FK öyküsü olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Ateş yüksekliğinin derecesi</li></ul>



**Tablo 2.** FK geçiren olgularda tekrarlamaya ve epilepsi için saptanmış risk faktörleri

<b>FK Tekrarlamaya Risk Faktörleri</b>	<b>Epilepsi Risk Faktörleri</b>
<b>Kesin Risk Faktörleri</b>	<b>Kesin Risk Faktörleri</b>
○ Ailede FK öyküsü olması	○ Nörogelişimsel gerilik
○ 18 aydan küçük olma	○ Komplike febril konvülsiyon
○ Ateş yüksekliğinin derecesi (düşük olması)	○ Ailede epilepsi öyküsü olması
○ Ateşin süresi (kısa olması)	○ Ateşin süresi (kısa olması) 000u
<b>Olası Risk Faktörü</b>	<b>Olası Risk Faktörü</b>
○ Ailede epilepsi öyküsü olması	○ Birden fazla komplike özelliğin olması
<b>Risk Faktörü Olmayan Durumlar</b>	<b>Risk Faktörü Olmayan Durumlar</b>
○ Nörogelişimsel gerilik	○ Ailede FK öyküsü olması
○ Komplike febril konvülsiyon	○ İlk FK yaşı
○ Birden fazla komplike özelliğin olması	○ Ateş yüksekliğinin derecesi (düşük olması)
○ Cinsiyet	○ Cinsiyet
○ Etnik köken	○ Etnik köken

Risk faktörü sayısı arttıkça tekrarlamaya riski de artar. İlk iki yıl içinde tekrarlamaya riski, iki ve üstü risk faktörü olanlarda %30, üçten fazla risk faktörü olanlarda %60 olarak bildirilmiştir. Hiç risk faktörü bulunmayan olgularda tekrarlamaya riski yaklaşık %15'dir (71).

Epidemiyolojik çalışmalarda, febril konvülsiyon sonrası epilepsi gelişme riski tam olarak bilinmediği halde FK gelişen çocukların %2-7 arasında epilepsiye dönüştüğünü saptanmıştır. Sonuçlar hastaların takip sürelerine göre değişmektedir. Yedi yaşına kadar takip edilenlerde %3 risk varken, 25 yaşına dek takip edilenlerde bu risk %7'dir (72).

Epilepsi gelişmesi için en önemli risk faktörleri nörogelişimsel gerilik, ailede epilepsi öyküsü olması ve kompleks tip FK geçirilmesidir (73).

Çok sayıda FK geçirme veya FSE bu riski arttırmamaktadır (53). Basit FK sonrası %2,4, tek kompleks konvülsiyon sonrası %6-8, iki kompleks konvülsiyon sonrası %17-22 afebril konvülsiyon geçirme riski vardır (74).

İdiopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların %15' inde FK öyküsü varken, temporal lob epilepsili hastaların %25' inde, haricindeki parsiyel epilepsilerin %5-6'sında FK öyküsü vardır (75).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi' nde yapılan bir çalışmada parsiyel epilepsi geliştiren hastalarda FK'ların, jeneralize epilepsi geliştirenlere göre daha önce, özellikle de ilk altı ayda başladığı tespit edilmiştir. Temporal lob epilepsisi geliştiren hastaların hepsinde ilk FK'nin 2 yaşından önce başladığı gösterilmiş ve FK ne kadar erken başlarsa epilepsy gelişme riskinin o kadar arttığı sonucuna varılmıştır (76).

## **2.6. TANI VE AYIRICI TANI**

FK genellikle ateşli hastalığın başlangıcında ateşle birlikte ortaya çıkar. Bazen konvülsiyon ateşin ilk bulgusu olabilir. Genellikle hastalığın ilk 24 saati içinde görülmektedir (19).

FK'ların %80-85'i basit FK olduğu için kritik süre olan 15 dakika içinde konvülsiyonun durması beklendiği için hastalar çoğunlukla nöbet geçirdikten sonra hastaneye başvurmaktadır (77).

Febril konvülsiyonlu tüm hastalarda hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra (78);

- Konvülsiyon ve ateşin ayrıntılı öyküsü alınmalı
- Basit-komplike FK ayırımı yapılmalı
- Risk faktörlerinin varlığı araştırılmalı
- Antibiyotik kullanımı sorgulanmalı
- Ateşe neden olabilecek hastalıklar araştırılmalı
- Aşı hikayesi sorulmalı
- Tüm sistem muayeneleri ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

Her ateş ve konvülsiyon birlikteliğinin FK olmadığını bilmesi gerekir (79).

Aşağıda FK ayırıcı tanısında yapılması konvülsiyon türleri sunulmaktadır (80).

### 2.6.1. Akut semptomatik konvülsiyonlar

Beyin harabiyeti ya da epilepsi olan çocuklarda konvülsiyon ateş eşiğın düşmesine bağılı olabilir.

- SSS enfeksiyonu (menenjit, ensefalit, Reye sendromu, malarya),
- Hiponatremi, Hipoglisemi, Hipokalsemi, Hipomagnezemi,
- Zehirlenmeler,
- Konvulsif ajan kullanımı (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar vb.)
- Shigella, Salmonella gibi enfeksiyonları,

### 2.6.2. Nonkonvülsif nörolojik nedenler

- SSS enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan koreatetoz
- Hareket bozuklukları (Kore, tik, tremor)
- 4-6 aylık bebeklerde korku, kızgınlıkla ortaya çıkan birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar (Shuddering ataklar)

### 2.6.3. Nonkonvülsif nonnörolojik nedenler

- Ateş sırasında paroksizmal olarak titremeler ya da kas spazmı olarak tanımlanabilen **rigorda** bilinç kaybı görülmez.
- Ateşin tetiklediğı bir vagal senkop olan refleks **anoksik atak** çok nadir görülmektedir.

## 2.7. FEBRİL KONVÜLSİYONDA DEĞERLENDİRME VE LABORATUAR TETKİKLERİ

FK tanısında ayrıntılı öykü alınmalı ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Akut dönemde yapılan tetkikler nöbetten çok alta yatan hastalığın ortaya konmasına yöneliktir.

Basit FK rutin laboratuvar tetkikleri gerekli değildir. Bununla birlikte bazı çocuklar hastahaneye başvurduklarında dehidrate olup anormal elektrolit değerleri gösterebilirler. Kan

şekeri tayini de rutin gerekli olmayıp postiktal dönemde uyku hali uzun süren çocuklarda düşünölmelidir.

2 yaş üzeri çocuklarda ateşli ve ateşsiz konvülsiyonlarda bakteriyemi sıklığı aynı olduğu için 2 yaşından önce görölen FK 'da tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (59).

İlk kez FK geçiren bir çocukta tanıda menenjitin ekarte edilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda nöbet ve ateş ile başvuran çocuklarda %2-7 si menenjit tanısı almışlardır (81).

FK ile gelen çocukta nöbet sebebi olarak en önemli faktör menenjit ve ensefalit olduğu için, özellikle süt çocuklarında meningeal bulgu olmaksızın menenjitin ilk belirtisi konvülsiyon olabileceğı için hasta iyi değerlendirilmelidir (82).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından FK'larda lomber ponksiyon (LP) yapılmasının tavsiye edildiğı durumlar şunlardır (83) ;

- Çocuk 12 aydan küçük ise
- 6-12 ay arasında olan çocuk antibiyotik kullanıyor ise
- Fizik ve nörolojik muayenede patolojik bulgu var ise (ense sertliğı, fontanel kabarıklığı, fokal nöbet, döküntü, siyanoz, hipotansiyon gibi)
- Ateş odağı bulunamıyor ise
- Bilinc bulanıklığı, koma, status epileptikus tablolarında
- 6-12 ay arasında olan çocuk Haemophilus influenzae tip B or Streptococcus pneumoniae aşısı almadıysa

En önemli endikasyon deneyimli klinisyen tarafından yapılan değerlendirmelerdir.

**Elektroensefalografi (EEG):** FK'yı takiben ilk hafta içinde EEG'de geçici olarak biokspital teta yavaşlaması, fokal keskin aktivite, jeneralize diken dalga deşarjları, multifokal diken aktivitesi gibi nonspesifik bozukluklar görölebilir. Bu nedenle EEG nöbetten 7-10 gün sonra çekilmelidir. Üç yaş altındaki çocuklarda yaşla ilgili patolojik olmayan hipnogogik paroksizmal deşarjlar görölebilir (84).

Febril konvülsiyona özgü EEG bulgusu yoktur. FK'nin takip ve tedavisinde, prognozunu belirlemede yeri yoktur. Rekürrens veya epilepsi gelişimini belirlemez. Basit FK' larda %60

normaldir ve çekilmesi gereksizdir. Atipik bulgular içeren ve komplike nöbet geçirenlerde çekilmelidir (78).

**Beyin Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntülemesi:** Tanı açısından rolü belirgin olmamakla beraber uzun süreli ve fokalize nöbetlerde MR incelemesi gerekebilir. Tekrarlayan fokal ve uzamış ateşli nöbetlerde MRG’de hipokampal skleroz görülmesi, ileride temporal lob epilepsisi gelişme riski açısından önemlidir (59, 85).

## **2.8. MORTALITE VE NÖROLOJİK HASAR**

Febril konvülsiyonda prognoz iyi ve mortalite riski çok düşüktür (86).

Denimarka’ da yapılan ve 9877 febril konvülsiyonlu çocuğun 12 yıldan fazla izlendiği araştırmada mortalitenin arttığı gösterilememiştir (87).

FK zeka kapasitesinde değişikliğe neden olmamaktadır (88). FK’lı 159 hastanın gözleendiği diğer bir çalışmada da 7 yaşına geldiğinde aynı IQ derecesine sahip bulunmuşlardır (89).

Anababalar için çocuğun FK geçirmesi çok büyük bir sorundur. İlk FK sonrası, birçok anne-baba çocuklarının konvülsiyon sırasında öleceğini düşündüklerini söylemişlerdir. Özellikle FK’nin tekrarladığı çocuklarda aile açısından durum daha sıkıntılı hale gelmektedir. Hatta anababalar haftalarca uyku bozuklukları veya başka fonksiyonel rahatsızlıklardan yakınır (90, 91).

## **2.9. FEBRİL KONVÜLSİYONDA TEDAVİ**

Aile bireyleri ile, ilk febril konvülsiyondan sonra klinik tablonun özellikleri ve tedavi olanakları üzerine konuşulmalıdır. Özellikle de klinik tablonun genellikle selim gidişli hakkında aile bilgilendirilmelidir.

Tedavi konvülsiyonu durdurmaya yönelik akut tedavi ile önlemeye yönelik profilaktik tedavi olarak iki gruba ayrılır. Profilaktik tedavi de kendi içinde aralıklı ve devamlı olarak ikiye ayrılır.

### **2.9.1. Akut tedavi**

Akut febril konvülsiyon tedavisi Tablo 3’te gösterilmiştir (79, 92).

Diazepam tedavisine alternatif olarak bazı ülkelerde birkaç yıldan beri intranasal ve oral midazolam başarıyla kullanılmaktadır (93).

**Tablo 3.** Febril konvülsiyonda akut tedavi

<p><b><u>1. Antikonvülsif</u></b> (Konvülsiyon kısa süreli olduğu için genellikle gerekli değildir) Diazepam: i.v. 0,2-0,5 mg/kg Rektal 5 mg &lt; 10 kg 10 mg &gt; 10 kg <i>Alternatif tedavi</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klonazepam i.v. 0.5 - 1 mg/doz veya</li><li>• Midazolam intranasal 0.2 mg/kg, iv 0.1mg/kg veya</li><li>• Lorazepam 1-2.5 mg erime tableti (Türkiyede bulunmamaktadır)</li></ul> <p><b><u>2. Antipiretik</u></b> İlaçlar (parasetamol, ibuprofen) Soğuk uygulama</p> <p><b><u>3. Doğru pozisyon</u></b> Hava yollarının açık tutulması</p> <p><b><u>4. Aile bireylerinin sakinleştirilmesi</u></b></p> <p><b><u>5. Hospitalizasyon</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eğer evde izlem yeterli değilse;</li><li>• 12. (18.) aydan önceki febril konvülsiyonlarda;</li><li>• Komplike (özellikle uzun süren) febril konvülsiyonlularda</li></ul>
--

Benzodiazepinlerin İ.V uygulanması sonrası görülebilen solunum depresyonu rektal uygulama sonrası çok nadirdir. Danimarka'da 30.000 çocukta rektal diazepam uygulaması sonrası solunum depresyonu gözlemlenmemiştir. Rektal diazepamın klinik etkinliği 2-4 dakika içinde ortaya çıkarken, maksimal serum konsantrasyonuna 6-10 dakika sonra ulaşmaktadır.

Rektal diazepamın kullanımının kolay olması, teorik solunum depresyonu yapıcı etkisi bilinmesine rağmen pratikte hemen hiç karşılaşılmaması nedeniyle ailelerce kullanılması önerilebilir. Özellikle rektal emilimin sıvı formlarda daha iyi olduğu göz önüne alınarak sıvı diazepam solüsyonları diğer formlara tercih edilmelidir (94).

Eğer ilk yarım saat içinde gerek rektal gerekse sağlık kuruluşunda IV diazepam uygulaması ile febril konvülsiyon kontrol altına alınamamışsa status epileptikus tedavisi uygulanmalıdır.

Klobazam, benzodiazepine grubundan bir ilaç olup diazepam göre daha az sedative ve solunum depresyonu yan etkisi vardır. FK profilaksisinde klobazam tedavisi henüz rutin uygulamaya geçmemiş olsa da FK rekürrensini önlediği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.

Akut tedavi sırasında ateş düşürücülerin kullanılması, soğuk uygulama, yeterli sıvı replasmanı ve ailelerin bilgilendirilerek sakinleştirilmesi unutulmamalıdır. FK' ların büyük bir kısmı kısa sürede kendiliğinden durduğu için ailelere 3 dakikadan uzun süren konvülsiyonlarda rektal diazepam uygulamaları ve bu uygulamayı takiben 2-4 dakika içinde konvülsiyon durmadığı takdirde bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Tekrarlayan FK' larda erken antipiretik kullanımının ve fiziksel soğuk uygulama yöntemlerinin tekrarlama riskini azalttığını gösteren kontrollü çalışma yoktur (95).

Ayrıca parasetamolün her 4 saatte bir 15-20 mg/kg/doz olarak düzenli olarak uygulaması ile sporadik olarak verilmesi arasında belirli bir etkinlik farkı bulunamamıştır (22).

Tüm bu sonuçlara rağmen febril konvülsiyonların yüksek vücut ısılarında daha çok görüldüğü göz önüne alınarak ateş düşürücü tedavi önerilir.

### **2.9.2. Profilaktik tedavi**

Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine dikkatli karar verilmeli, tekrarlama risk faktörleri iyi belirlenmeli, bu tedavinin epilepsi gelişimini etkilemediği göz önünde bulundurularak en az yan etkili ilaç seçilmelidir.

**Tablo 4.** Febril konvülsiyonda uzun süreli profilaktik tedavi endikasyonları

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Uzamış (15 dakikadan uzun) febril konvülsiyon da, başka febril konvülsiyonları önlemek için</li><li>• Febril konvülsiyon sırasında gelişen status epileptikus sonrası</li><li>• Postparoksizmal hemiparezinin geliştiği fokal konvülsiyonlarda</li><li>• Tekrarlayan ve 2-3 risk faktörünün eşlik ettiği komplike febril konvülsiyonlarda</li><li>• Nörolojik hasarı olan, komplike febril konvülsiyon geçiren çocuklarda</li></ul> |
|---|

Profilaktik tedavi de kendi içinde aralıklı ve devamlı olarak ikiye ayrılır.

### **2.9.2.1. Aralıklı profilaksi**

Ateş düşürücülerin FK'yı önleyici etkisi gösterilememiştir (22).

Buna rağmen febril konvülsiyonların yüksek vücut ısılarında daha çok görüldüğü göz önüne alınarak aralıklı profilaksidede isteğe bağlı olarak uygulanmaktadır. FK'yı önlemede aralıklı kısa süreli diazepam kullanımı etkili bir yöntem olarak kabul görmektedir. Bu konuda yapılan 14 çalışmanın 12'sinde etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda diazepamın tekrarlama riskini %85'e kadar varan oranlarda azaltabileceği bildirilmiştir (96).

Diazepamın oral olarak kullanılabileceği bilinmektedir. Bu yüzden FK'nin tekrarlama riskinin yüksek olduğu; ikinci FK'yı geçirenlerde, 12-15 aylıktan ufak olanlarda ve ilk komplike FK geçirenlerde ateşli dönemin sürdüğü iki gün boyunca rektal veya oral diazepam profilaksisi ile bir-iki sene takip edilebilir (79).

Bu tedavinin ataksi, letarji, iritabilite, konuşma bozukluğu gibi yan etkilerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (97).

Ayrıca bu tedavi çocukları sakinleştirdiği veya uyuttuğu için sinsi bir santral sinir sistemi enfeksiyonu gözden kaçabilir (98).

Artan oranlarda yorgunluğun gözlemlendiği çocuklarda doz azaltılmalıdır (Tablo 5).

### **2.9.2.2. Uzun süreli profilaktik tedavi**

Basit FK tekrarlarsa bile selim seyrettiğinden devamlı profilaksi endike değildir. Devamlı profilaksinin sadece komplike FK'da kullanılması düşünülebilir (95).

Bu tarz konvülsiyonlarda ilaca başlamadan önce kâr-zarar hesabı yapılmalıdır.

Profilaksidede en sık kullanılan antiepileptik fenobarbitaldir. FK'ların önlenmesinde fenobarbital 1972 yılından beri kullanılmaktadır.

Fenobarbital GABA-benzodiazepin reseptörü üzerindeki allosterik bir ayarlama bölgesine bağlanır ve klor kanallarının açılmasını uzatarak GABA reseptör aracılığı ile iletilen akımı kuvvetlendirir. Fenobarbital aynı zamanda glutamatla induklenen ve özellikle eksitator cevapları bloke etmektedir (22).



FSE tedavisinde IV yoldan, profilaksisinde ise oral yoldan kullanılan orta etki süreli barbitüratır. Serum konsantrasyonu 15 µg/ ml (5 mg/kg/gün) olacak şekilde uzun süre kullanıldığında FK rekürrensini önlediği gösterilmiştir (2).

Toksik düzey kişiden kişiye değişmektedir. Kural olarak 35 µg/ml'nin altındaki düzeylerde belirgin bir sedasyon beklenmemelidir ve ilk toksisite belirtisi sedasyondur. Hiperaktivite, hipersensitivite, uyku sorunları, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, konsantrasyon bozuklukları gibi yan etkiler görülebilmektedir (99).

Valproik asit FK profilaksisinde fenobarbitale alternatif bir ilaç olarak 1975'den beri kullanılmaktadır (79).

Antikonvulzan etkisini GABA transferaz ve suksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek gösterir. VA gastrointestinal sistemden kısa sürede emilir ve 1-4 saat içinde plazma pik düzeyine ulaşır. Bu ilacın %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Ancak yüksek dozlarda plazma proteinine bağlanma oranı azalır. Sadece %1-3'ü idrarla değişmeden atılır.

Karaciğerde glukoronidasyon ve oksidasyon ile metabolize edilir. Ilacın terapötik serum konsantrasyonu 50-100 µg/ml arasındadır. Valproatın en sık doza bağımlı yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Bu şikayetler için enterik kaplı tabletler ve yemeklerle birlikte alınma önerilebilir. Ayrıca ilacın az sayıda hastada görülen iştah artışı, kilo artışı ve saç dökülmesi gibi yan etkileri de vardır. Gastrointestinal sistem yan etkileri yanı sıra özellikle 2 yaş altı çocuklarda ciddi hepatotoksisite gelişme riski olması nedeniyle bu yaş grubunda dikkatli olunmalıdır. Hepatotoksisite doza bağımlı değildir (99).

Ciddi hepatotoksisite genellikle tedavi başlangıcından sonraki 4 ay içinde gelişir. İlk belirtileri çoğunlukla bulantı ve kusmadır. Tedavinin semptomların başlamasından sonra bir haftadan kısa bir süre içinde kesilmesi bile karaciğer hasarını geri döndürememektedir. Valproatın diğer önemli yan etkisi geçici trombositopenidir ve tedavinin kesilmesini gerektirir. Valproik asit tedavisi alan FK'lı çocuklarda 2-3 haftalık aralarla kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Üzerinde titizlikle durulması gereken nokta FK profilaksisinde tekrar sıklığını %30-40'dan %8-22'ye indiren fenobarbital ve valproik asit gibi ilaçların yan etkilerinin göz önüne alınıp gerekli endikasyonda kullanılmasıdır. Bununla birlikte bu ilaçların FK'larda epilepsi gelişme riskini azalttığı gösterilememiştir (99).

Bazı çalışmalarda valproik asidin profilakside fenobarbitalden daha etkili olduğu bildirilmektedir (100).

FK rekürrensini önlemede fenitoin ve karbamazepinin etkili olmaması, gabapentin, lamotrijin, levetiresetam, topiramat, tiagabin, vigabatrin ve zonisamit gibi yeni antiepileptiklerle yapılmış çalışma olmaması nedeniyle bu ilaçlar profilakside kullanılmamaktadır. Yeni antiepileptiklerin ise etkilerinin incelenmesine ihtiyaç vardır (100).

**Tablo 5.** Febril konvülsiyonda profilaktik tedavi

**1. Aralıklı tedavi**

Rektal ısı > 38.5 derece olduğunda başlanır.

Ateşin düşüğünden 12 saat sonra ve en fazla 2 günlük kullanımdan sonra diazepam tedavisi sonlanır.

İlaçların maksimum kullanım dozlarına dikkat edilmelidir.

• Ateş düşürücü

Parasetamol / Ibuprofen düzenli aralıklarla isteğe bağlı kullanılabilir.

• Diazepam

– Rektal (çözelti/fital); 0.5-1 mg/kg/gün; 2-3 dozda

– Oral form; 1 mg/kg/gün; 3 doz

**2. Devamlı tedavi**

Tedavi çok iyi seçilmiş olgularda 1-2 yıl arasında kullanılabilir.

2 yaşın altında fenobarbital valproik aside tercih edilmelidir.

- Fenobarbital 2-3 mg/kg/gün (5 mg/kg'a kadar)
- Valproik asit 20-30 mg/kg/gün

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2014 ve Haziran 2016 tarihleri arasında en az bir kez febril konvülsiyon geçiren ve bu nedenle Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Çocuk Nörolojisi Polikliniğine başvuran 6 ay – 5 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir.

Daha önce afebril konvülsiyon geçiren, SSS yapısal veya gelişimsel bir anomalisi olan, metabolik bozukluk veya toksik ensefalopatisi bulunan, ateşin nedeni intrakranial bir patolojiye bağlı olan, epilepsi tanısı almış bulunan, bilinen diğer nörolojik hastalığı olan, MR ve BT görüntülemeleri ile yapılan LP'sinde anormal bulguları olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Vakalarla ilgili veriler hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Onbeş dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal özellik gösteren konvülsiyonlar komplike FK olarak değerlendirildi.

Toplam 310 hasta ile ilgili protokol no, yaş, cinsiyet, prenatal dönem öyküsü, gebelik yaşı, doğum şekli, yenidoğan öyküsü, konvülsiyon sırasındaki kulak/ aksiller ölçülen ateş yüksekliği, konvülsiyon öncesi ateş yüksekliğinin süresi, ateş nedeni, daha önce geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü, geçirilen son febril konvülsiyonun süresi, nöbet tipi, konvülsiyon türü, akut ilaç uygulaması, EEG çekilme sonucu, hastanın febril konvülsiyon için profilaksi alıp almadığı, anne-babada febril konvülsiyon öyküsü, kardeş(ler)de febril konvülsiyon öyküsü, anne-babanın akraba evliliği durumu, yapılmışsa MRI ya da BT sonucu , yapılmışsa lomber ponksiyon sonucu, febril konvülsiyon geçirilen mevsim verileri toplanmıştır. Gestasyon süresi 37 haftadan erken olanlar preterm, 38-42 haftalık doğanlar term olarak değerlendirildi.

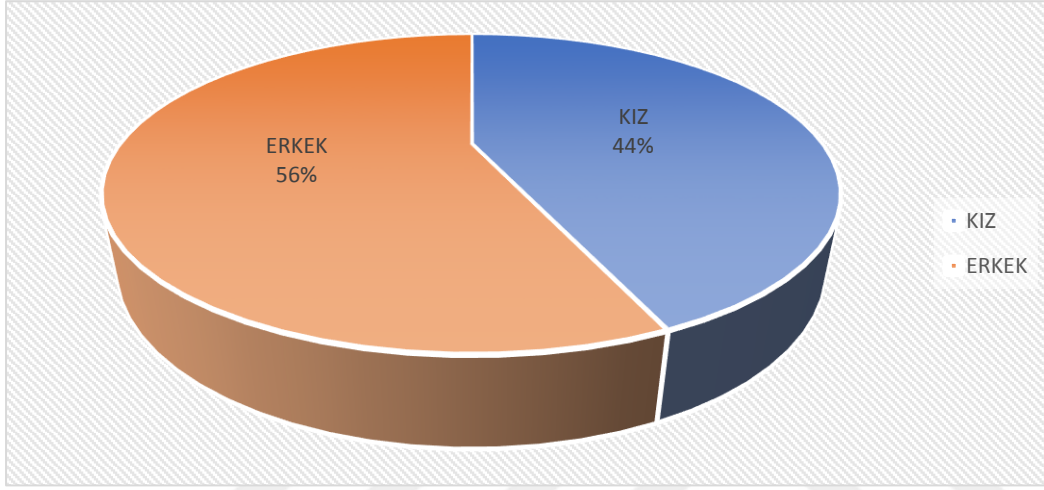
## 4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metod olarak sıklık dağılımları (ortalama, standart sapma, ortanca sıklık dağılımları) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar; anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 5. BULGULAR

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Araştırma ve uygulama hastanesi, Çocuk Nörolojisi Polikliniğine FK nedeni ile başvuran; yaşları 6 ay- 7 yaş (ortalama  $3,11 \pm 1,78$  yaş) arasında 176'ı (%56,8) erkek, 134'u (%43,2) kız 310 vaka çalışmaya dahil edildi. Erkek/kız oranı 1.31/1 idi. (Şekil-1, Tablo 6)



Şekil 1. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Vakaların 11'i (%3,5) preterm, 299'u (%96,5) term olarak doğmuştu.

Vakaların 281'sinde (%90,6) prenatal öyküde özellik yoktu. Dokuz vakada (%2,9) preeklampsi, 8 vakada (%2,6) gestasyonel diyabet, 7 vakada (%2,3) ise prenatal enfeksiyon, 5 vakada (%1,6) erken membran rüptürü öyküsü mevcuttu.

Vakaların 193'u (%62,3) normal yolla ,117'si (%37,7) sezeryan ile doğmuştu.

İki yüz otuz yedi vakada (%76,5) neonatal öyküde özellik yoktu. Yirmi bir vakada (%6,7) hiperbilirubinemi, 28 vakada (%9,1) sepsis, 2 vakada (%0,6) yenidoğan konvülsiyonu, 10 vakada (%3,2) hipoglisemi, 12 vakada (%3,9) hipoksi öyküsü mevcuttu. Premature doğan 11 vakanın 4'ü (%36,4) 30 gün den fazla yenidoğan yoğun bakımda yatış hikayesi mevcut.

İki yüz seksen vakada (%90,3) akraba evliliği öyküsü yoktu. Yirmi dört vakada (%7,7) 1.derece, 6 vakada (%2) 2.derece akraba evliliği vardı.

**Tablo 6.** Vakaların demografik özellikleri

Özellik	Sayı	%
Erkek/Kız	176/134	56,8/43,2
Yaş (Yıl)	3,11±1,78	
<b><u>Gestasyonel yaşı</u></b>		
Preterm	11	3,5
Term	299	96,5
Posterm	0	0
<b><u>Prenatal öykü</u></b>		
Özellik olmayan	281	90,6
Preklampsi	9	2,9
GDM*	8	2,6
Enfeksiyon	7	2,3
Erken membran rüptür	5	1,6
<b><u>Postnatal öykü</u></b>		
Özellik olmayan	237	76,5
Sepsis	28	9,1
Hiperbilirubinemi	21	6,7
Hipoglisemi	10	3,2
Hipoksi	12	3,9
Yenidoğan konvülsyonu	2	0,6
<b><u>Doğum şekli</u></b>		
Vajinal	193	62,3
Sezeryen	117	37,7
<b><u>Akraba evliliği</u></b>		
Yok	280	90,3
1.derece	24	7,7
2.derece	6	2

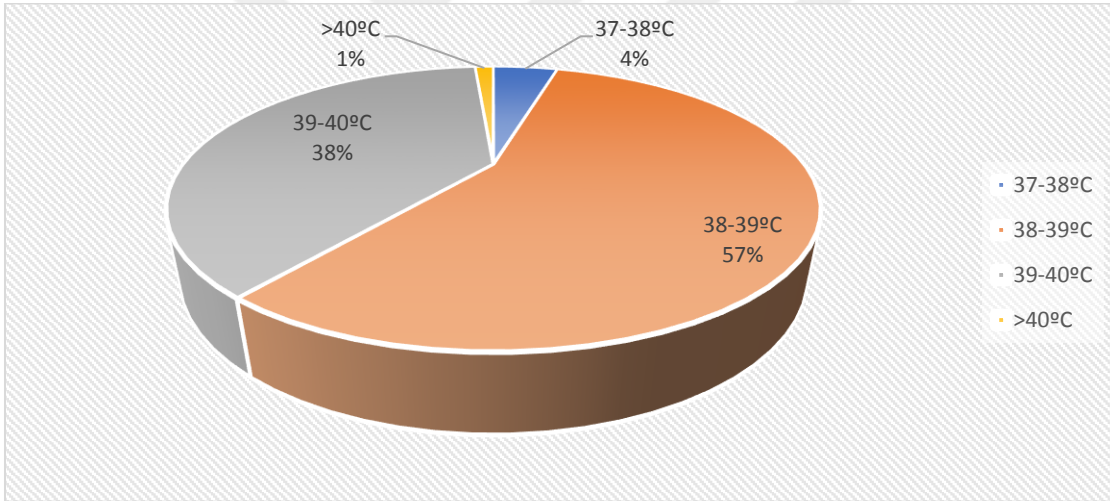
\*GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Olguların 207'sinde (%66,8) ailelerinde FK öyküsü saptanmadı. Atmış bir vakada (%19,6) anne veya babada, 42 vakada (%13,6) en az bir kardeşte FK öyküsü mevcut. (Tablo 7).

**Tablo 7.** FK'lu Olgularda Aile Öyküsü

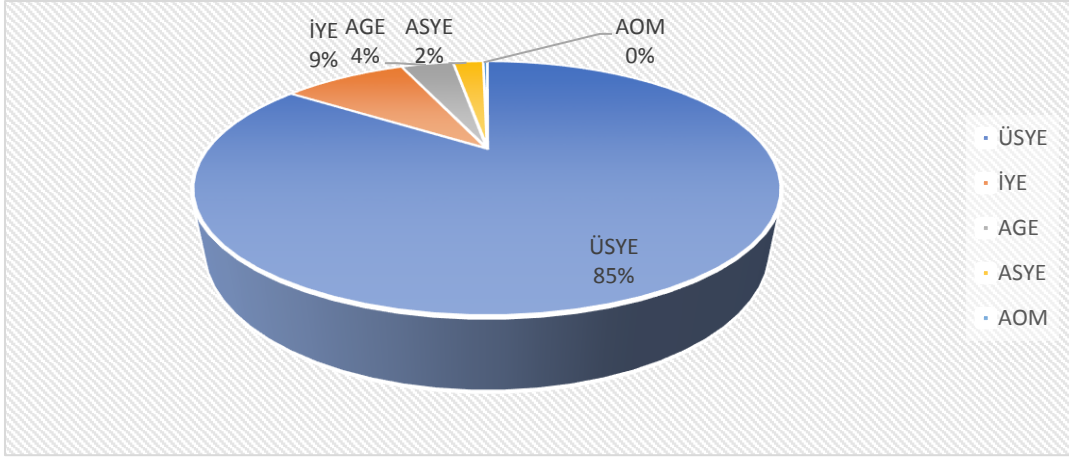
<u>Ailede FK Öyküsü</u>	<u>Sayı; %</u>
Yok	207 (%66,8)
Anne veya baba	61 (%19,6)
Kardeş	42 (%13,6)

FK sırasında alından veya dış kulaktan bakılan vücut ısısı; 13 vakada (%4,2) 37-38°C', 170 vakada (%54,8) 38-39°C, 115 vakada (%37,1) 39-40°C' ve 12 vakada (%3,9) 40°C den yüksek bulundu. (Şekil-2).



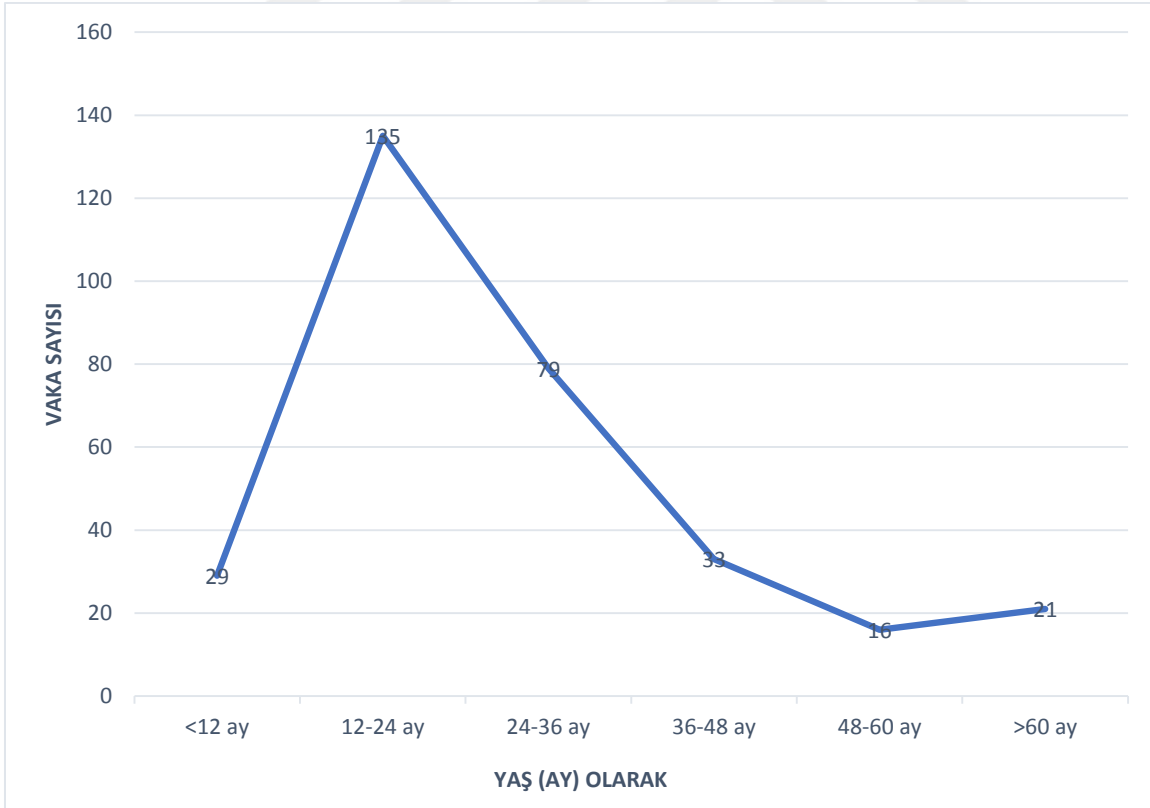
**Şekil 2.** FK sırasında vücut ısısına göre olgu dağılımı

FK geçiren çocuklarda enfeksiyon odağı ; 262 olguda (%84,5) ÜSYE, 12 olguda (%3,9) AGE, 7 olguda (%2,3) alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), 28 olguda (%9) idrar yolu enfeksiyonu (36), 1 olguda (%0,3) akut otitis media saptandı (Şekil-3).



**Şekil 3.** FK geçiren olgularda enfeksiyon odağı

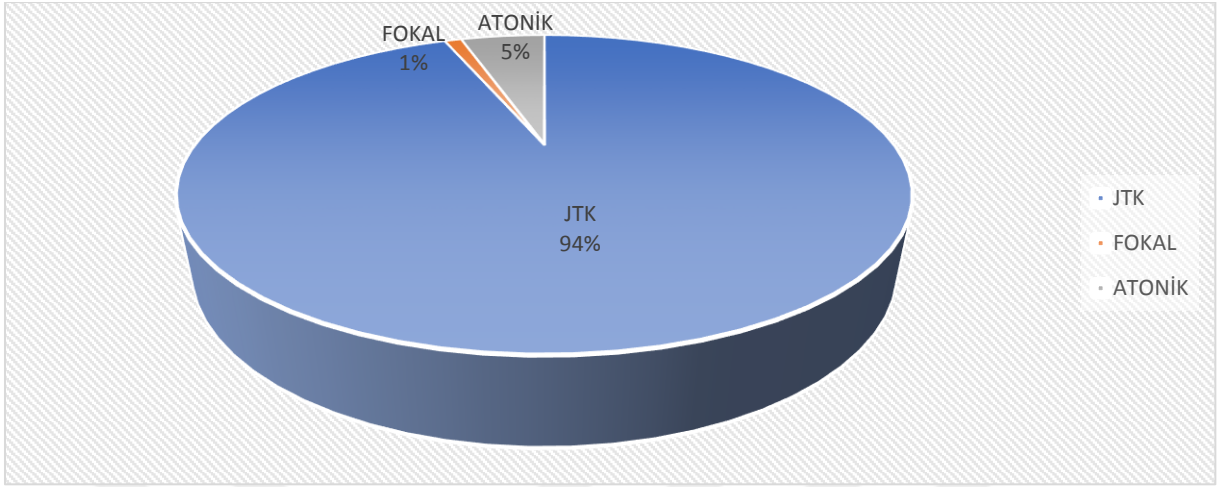
Vakalar yaşı göre değerlendirildiğinde ilk nöbetini 12 ayın ve altında geçiren olgu sayısı 29 (%9,4), 12-24 ay arasında geçiren olgu sayısı 135 (%43,5), 24-36 ay arasında 79 (%24,5), 36-48 ay arasında 33 (%10,6), 48-60 ay arasında 16 (%5,2) ve 60 ay üzerinde geçiren olgu sayısı 21 (%6,8) dir (**Şekil-4**).



**Şekil 4.** FK geçirme yaşına göre vaka sayıları



Nöbet tipine bakıldığında; 292 vakada (%94,2) jeneralize tonik klonik (JTK), 3 vakada (%1) fokal, 15 vakada (%4,8) atonik nöbet kaydedilmiştir (**Şekil-5**).



**Şekil 5.** Vakaların konvülsiyon tiplerine göre dağılımı

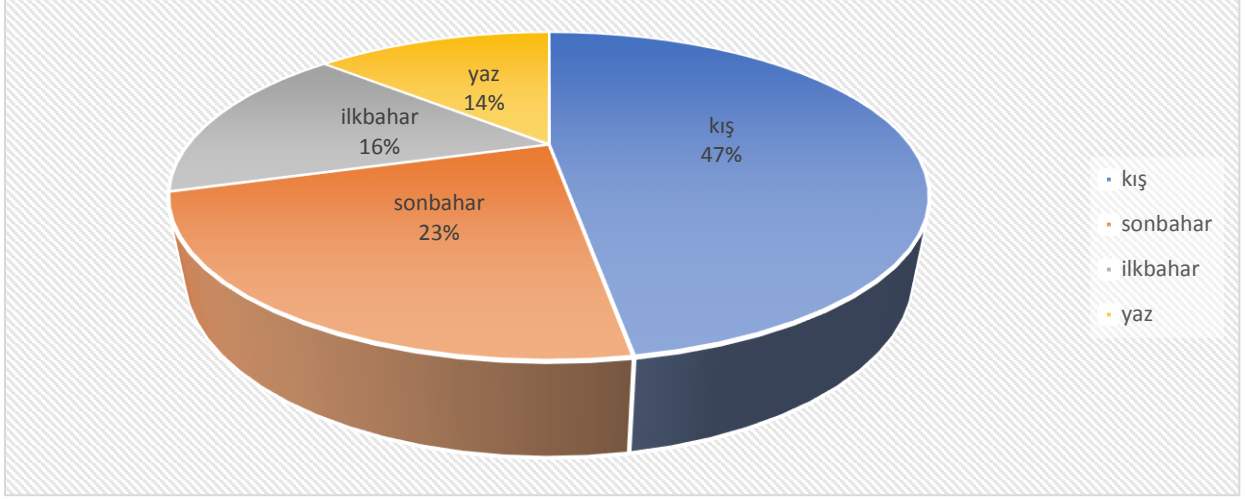
Vakaların nöbet süreleri bakımından incelendiğinde; 282 (%91) vakada 1-5 dakika, 8'inde (%2,6) 5-15 dakika, 20'sında (%6,5) 15 dakikadan uzun nöbet kaydedilmiştir.

Vakalar acil tedavi bakımından değerlendirildiğinde; 281 vakada (%90,6) ilaç uygulanmaksızın nöbet sonlanmış, 2 vakada (%0,6) diazepam (rektal), 24 vakada (%7,7) İV midazolam ve 3 vakada (%1) İV valproik asit uygulanmıştır. Valproik asit kullanılan 2 vaka febril status epileptikus tanısı almıştır.

Yirmi altı vakada (%8,4) görüntüleme endikasyon nedeniyle kraniyal MRG çekilmiştir. Kraniyal MRI çekilen vakaların 22' si (%84,6) komplike FK olarak değerlendirilmiştir.

Vakaların 9'unda (%2,9) menenjitin dışlanması için lomber ponksiyon yapılmış ve bu olasılık dışlanmıştır. Lomber ponksiyon yapılan 6 vakada (%66,6) nöbet yaşının 18 ayın altında olduğu, 3 vakada (%33,4) ise komplike FK tanısı aldığı değerlendirilmiştir.

Mevsimsel dağılımına göre bakıldığında; vakaların 71'ı (%22,9) sonbahar, 147'si (%47,4) kış, 50'si(%16,1) ilkbahar ve 42'si (%13,6) yaz aylarında FK geçirmiştir. (**Şekil-6**).



**Şekil 6.** Vakaların FK geçirme mevsimsel dağılımı

Nöbet süresinin 15 dakikadan uzun, fokal ve 24 saat içinde birden çok nöbet olan vakalar komplike FK olarak kabul edilmiş ve buna göre vakalar komplike FK veya basit FK olarak ikiye ayrılmıştır.

Basit FK'lı olguların sayısı 281 (%90,6), komplike FK'lı olguların sayısı 29 (%9,4) olarak bulunmuştur. Altı vakada 24 saat içinde birden çok nöbet, 3 vakada fokal nöbet ve 20 vakada 15 dakikadan uzun sürmesiyle komplike FK tanısı almıştır. On beş dakikadan uzun sürmesiyle komplike FK tanısı alan 20 vakanın 8'i (%40) febril status epileptikus tanısı almış.

Nöbet ile cinsiyet ilişkisi araştırıldığında; 176 erkek vakanın 160'sında (%91) basit, 16'sında (%9) komplike FK; 134 kız vakanın 121'inde (%90) basit FK, 13'ünde (%10) komplike FK görülmüştür. Cinsiyet ile FK turu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0.85$ ) (**Tablo 8**).

Komplike nöbet geçiren 29 hastanın 16'sı (%55) 12-24 ay arasında bulundu. FK yaşıyla FK tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.37$ ) (**Tablo 8**).

Akraba evliliği'den doğan 30 olgunun 24'ünde (%80) basit, 6'sinde (%20) komplike nöbet geçirmiştir. FK tipi ile akraba evliliği mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0.03$ ) (**Tablo 8**).

Anne veya babada FK öyküsü olan 61 olgunun 58'sinde (%95,1) basit, 3'ünde (%3,5) komplike FK saptandı. Birinci derece akrabalarda FK öyküsü ile FK tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.18) (**Tablo 8**).

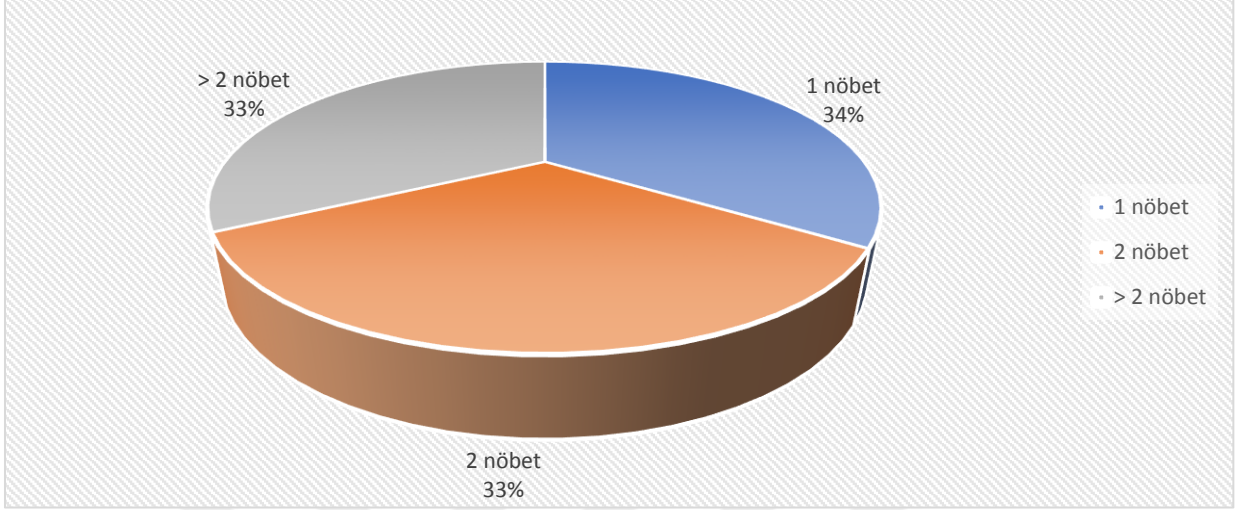
Kardeşinde FK öyküsü olan 42 olgunun 41'sında (%97,6) basit, 1'sinde (%2,4) komplike FK görülmüştür. Kardeşlerde FK öyküsü ile FK tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.09) (**Tablo 8**).

Çalışmamızda 310 hastanın 278'ünde (%89,7) EEG incelenmesi yapıldı. EEG çekilen 278 vakanın (%100) EEG'de normal olarak değerlendirildi (**Tablo 8**).

**Tablo 8.** Basit ve komplike FK'ların cinsiyet, akraba evliliği, aile öyküsü ve EEG bulgularına göre dağılımı

	Basit FK (sayı; %)	Komplike FK (sayı; %)	p
<b><u>Cinsiyet</u></b>			
Erkek	160 (%91)	16 (%9)	0,85
Kadın	121 (%90)	31 (%10)	
<b><u>Akraba evliliği</u></b>			
Yok	257 (%91,8)	23 (%8,2)	<b>0,03</b>
Var	24 (%80)	6 (%20)	
<b><u>Ailde FK</u></b>			
Yok	223 (%89,6)	26 (%10,4)	0,18
Anne veya baba	58 (%95,1)	3 (%4,9)	
Kardeş	41 (%97,6)	1 (%2,4)	
<b><u>EEG</u></b>			
Çekilmeyen	31 (%96,9)	1 (%3,1)	
Normal	250 (%89,9)	28 (%10,1)	

Vakalar FK sayısı bakımından değerlendirildiğinde; Tek nöbet geçiren olgu sayısı 106 (%34,2), 2 nöbet geçiren olgu sayısı 103 (%33,2), 2 ve üzerinde nöbet geçiren olgu sayısı 101 (%32,6) olarak bulunmuştur (**Şekil-7**).



**Şekil 7.** Geçirdikleri nöbet sayısına göre olguların dağılımı

Erkeklerde FK tekrar sayısı kızlara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$ ) (**Tablo 9**).

Anne veya babada FK öyküsü varlığı ile FK sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken ( $p=0,31$ ), kardeşlerinde FK geçirme öyküsü olanlarda ile FK sayısı anlamlı yüksek ilişki bulunmuştur ( $p < 0,01$ ) (**Tablo 9**).

Akraba evliliği öyküsü olan 30 vakanın 24'ünde (%80,0), akraba evliliği öyküsü olmayan 280 vakanın 180'inde (%64,2) rekürrens kaydedilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,07$ ) (**Tablo 9**).

Hastaların doğum öykülerinde prematüre doğum, yenidoğan döneminde yoğun bakımda yatış öyküsü varlığı ile nöbet tekrarı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,7$ ).

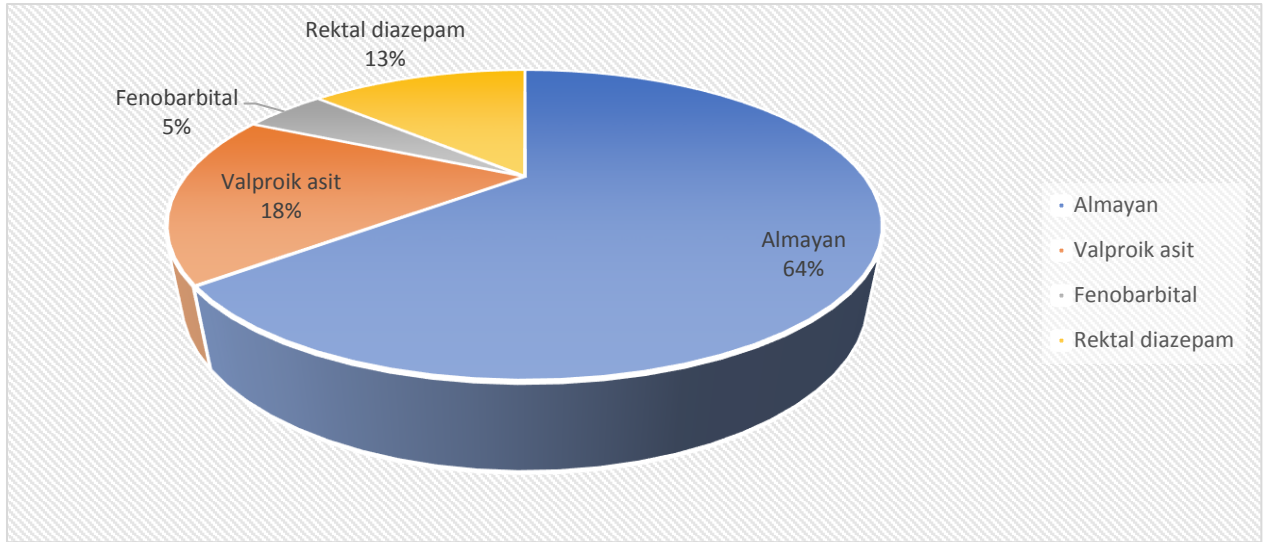
Vakalar vücut ısısına göre 2 gruba ayrıldığında; FK sırasında vücut ısısı  $39^{\circ}\text{C}$  ve altında olan 183 olgunun 126'sinde (%68,8), vücut ısısı  $39^{\circ}\text{C}$  üzerinde olan 127 olgunun 78'sinde (%61,4) FK tekrarı kaydedilmiştir. İki grup arasında rekürrens sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,7$ ) (**Tablo 9**).

Vakalar nöbetin komplike veya basit olmasına göre 2 gruba ayrılarak rekürrens değerlendirildiğinde; Komplike FK geçiren 29 vakanın 14'ünde (%48,2), basit FK geçiren 281 vakanın 190'unda (%67,6) rekürrens görülmüştür. Komplike ve basit FK grubu arasında rekürrens sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,11). Bununla birlikte 15 dakikadan uzun süreli konvulsiyonu olan 20 vakanın 13'ünde (%51,6) rekürrens diğer özelliklere göre daha yüksek bulunmuştur (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** FK rekürrensi için risk faktörleri

	Rekürrens var (sayı; %)	Rekürrens yok (sayı; %)	Toplam (sayı; %)	p
<b><u>Cinsiyet</u></b>				
Erkek	127 (%72,1)	49 (%27,9)	176 (%100)	
Kadın	77 (%57,4)	57 (%42,6)	134 (%100)	<b>0,01</b>
<b><u>Ailede FK</u></b>				
Anne-baba	45 (%73,7)	16 (%26,3)	61 (%100)	0,39
Kardeş	33 (%80)	9 (%20)	42 (%100)	<b>&lt; 0,01</b>
<b><u>Akraba evliliği</u></b>				
Yok,	180 (%64,2)	100 (%35,8)	280 (%100)	
Var	24 (%84,1)	6 (%15,9)	30 (%100)	0,07
<b><u>Vücut ısı</u></b>				
<39 °C	126 (%68,8)	102 (%33,2)	183 (%100)	
>39 °C	78 (%61,4)	49 (%38,6)	127 (%100)	0,70
<b><u>FK tipi</u></b>				
Komplike	14 (%48,2)	15(%51,8)	29(%100)	
Basit	190 (%67,6)	91 (%32,4)	281(%100)	0,11

Yüz on bir vakaya (%35,8) profilatik tedavi başlanmıştır. Bunlardan 55 vaka (%17,8) valproik asit ve 15 vaka (%4,8) uzun süreli oral fenobarbital almıştır. Kırk bir vakaya (%13,2) intermitten rektal diazepam önerilmiştir (**Şekil 8**).



**Şekil 8.** Vakaların aldıkları tedaviye göre

Cinsiyete göre profilaksiye bakıldığında; erkek vakalar kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık profilaktik rektal diazepam önerildiğini saptanmıştır ( $p=0,02$ ) (**Tablo 10**).

Yaşa göre profilaksi değerlendirildiğinde; 2 yaşın altında olan ve profilaksi başlanan 64 hastadan 14'ü (%22) fenobarbital; 25'i (%39) valproik asit almış ve 25 vakaya (%39) profilaktik rektal diazepam önerilmiş. İki yaşın üstündeki 47 hastadan 1'i (%2) fenobarbital; 30'u (%64) valproik asit almıştır ve 16 vakaya (%34) profilaktik rektal diazepam önerilmiş (**Tablo 10**).

Komplike nöbet geçiren 29 vakanın 7'si (%13,8) profilaksi almamıştır. Profilaksi başlanan 22 vakanın 2'si (%9) fenobarbital, 11'si (%50) valproik asit almış ve 9 vakaya (%41) profilaktik rektal diazepam önerilmiş (**Tablo 10**).

**Tablo 10.** Vakaların aldıkları profilatik tedaviye göre demografik ve klinik özellikleri

	Almayan (sayı; %)	Fenobarbital (p.o) (sayı; %)	Valproik asit (p.o) (sayı; %)	Diazepam (rektal) (sayı; %)	p
<b><u>Cinsiyet</u></b>					
Kız	102(%76,1)	4(%3)	17(%12,7)	11(%8,2)	
Erkek	97(%55,1)	11(%6,3)	38(%21,6)	30(%17)	<b>0,02</b>
<b><u>Yaş</u></b>					
6 ay-24ay	100(%61)	14(%8,6)	25(%15,2)	25(%15,2)	
>24 ay	99(%67,8)	1(%0,7)	30(%20,5)	16(%11)	<b>0,04</b>
<b><u>Nöbet turu</u></b>					
Basit	192(%68,3)	13(%4,6)	44(%15,7)	32(%11,4)	
Komplike	7(%24,1)	2(%6,9)	11(%38)	9 (%31)	<b>&lt;0,01</b>

Fenobarbital başlanan 15 hastanın 1'ı (%6,6) febril status epileptikus, 8'i (%53,4) 2 nöbet, 4'ü (%26,8) 3 nöbet, 1'i (%6,6) 6 nöbet ve 1'i (%6,6) de 7 nöbet geçirdikleri için profilaksi başlandı (**Tablo 11**).

Valproik asit başlanan 55 hastanın 7'si (%12,8) febril status epileptikus, 1'i (%1,8) 1 nöbet, 10'u (%18,2) 2 nöbet, 19'u (%34,6) 3 nöbet, 11'i (%20) 4 nöbet, 5'i (%9) 5 nöbet, 1'i (%1,8) 7 nöbet ve 1'i (%1,8) de 8 nöbet geçirdikleri için profilaksi başlandı (**Tablo 11**).

İlaç başladıktan sonra rekürens açısından değerlendirildiğinde, fenobarbital başlanan 15 vakanın 1'sinde (%6,6), valproik başlanan 55 vakanın 13'ünde (%23,63) rekürens görülmüş (**Tablo 11**).

**Tablo 11.** İlaç öncesi ve sonrası nöbet sayısı

Nöbet sayısı	İlaç öncesi nöbet								İlaç sonrası nöbet		
	1	2	3	4	5	6	7	8	0	1	2
Fenobarbital alan hasta sayısı	1	8	4	0	0	1	1	0	14	1	0
Valproik asit alan hasta sayısı	8	10	19	11	5	0	1	1	42	10	3





## 6. TARTIŞMA

FK çocukluk çağının en sık gözlenen konvülsiyon türüdür. FK'lar genellikle iyi seyirli olmalarına rağmen tekrarlayabilme ve afebril nöbetlerle ilişki olabilmeleri gibi sonuçları sebebiyle oldukça önem taşır (40).

FK görülme sıklığı farklı etnik gruplarda değişmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa' da %2-5, Japonya'da %6-9, Hindistan %8 ve Guam'da %14 sıklıkta bildirilmiştir (9).

Febril konvülsiyon sıklığı ülkeler arasında bu kadar farklı bulunmanın nedeni bilinmemektedir. Bazı ülkelerde FK oranının yüksekliği, yetersiz bakım sebebiyle çocukların çok sık ateşli hastalık geçirmelerine bağlanmaktadır. Türkiye'de FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve Çalışkan'ın yaptığı araştırmada FK sıklığı %5,8; Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %2,6 olarak bulunmuştur (101, 102).

FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve arkadaşlarının 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada erkek/kız oranı 1.3/1 (103); Knudsen'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1.4/1 (104); Özmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 1.36/1 olarak bulunmuştur (105).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek/kız oranı 1.31/1 olarak bulundu.

FK'lar genellikle 6 ay-5 yaş arasında görülürler. İlk nöbetin 5 ayın altında ve 5 yaşın üzerinde görülmesi nadirdir. Okumura ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ilk FK için yaş aralığı 7-69 ay ortalama 25 ay (103), Ling'in çalışmasında ise yaş aralığı 1-77 ay medyan yaş 19,8 ay olarak bulunmuştur (106). Bu çalışmalarda FK'ların yarından çoğunun ilk 2 yaşta ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ilk FK geçirme yaş aralığı 6-72 ay medyan yaş 24 ay olarak ve %53'sinin ilk 2 yılda ortaya çıktığı saptanmıştır.

FK'da genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak genetik geçiş tam açıklık kazanmamıştır. Wallace ve arkadaşlarının çalışmasında 1. Derece akrabalarda FK öyküsü %17 (26), Kölfen'in çalışmasında %16,3 (107) , Ling'in çalışmasında %26,6 (106) olarak bulunmuştur. Berg ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada 1.derece aile öyküsü varlığının FK riskinde majör, 2.derece ve 3.derece aile öyküsü varlığının minör risk faktörü olduğu bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak %19,6 bulunmuştur.

İlk FK için risk faktörleri; birinci-ikinci derece akrabada FK öyküsü, öncesinde nörolojik gelişim geriliği, yuvaya devam etme, yenidoğan döneminde 30 günden fazla süreli hastaneye yatma öyküsü ve prematüre doğum olarak belirtilmektedir (87). Bizim çalışmamızda 61 (%19,6) vakada anne-babada, 42 (%13,6) vakada kardeşlerden en az birinde FK öyküsü varlığı saptandı. On iki (%3,9) hastada hipoksi, 11 (%3,5) hastada preterm doğum (4'ü (%1,25) 30 günden fazla yenidoğan yoğun bakımda yatış), 28(%9,1) vakada neonatal sepsis öyküsü saptandı.

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 (40). Okumura ve arkadaşlarının (103) çalışmasında ortalama vücut ısısı 39.4 °C olarak, Knudsen'in çalışmasında (104) 39.5°C olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda vücut ısısı vakaların % 92'sinde 38-40 ° C arasında bulunmuştur.

FK'da ateş sıklıkla; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya farenjit, akut otitis media (30), pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, roseola infantum gibi enfeksiyonlara bağlıdır. Bazen enfeksiyöz olmayan hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir (11). Abuekteish ve arkadaşlarının (108) 203 vaka üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada FK'da ateş nedeni olarak ÜSYE %53 olarak bulunmuştur. Ranthala ve arkadaşlarının (109) çalışmasında ise ateş nedeni olarak %54 oranında ÜSYE tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ateş nedeni olarak en sık %85 oranında ÜSYE tespit edilmiştir.

Diğer enfeksiyonların aksine gastroenteritte ise FK insidansı düşük olduğu bildirilmiştir (32). Nedeni ise akut gastroenterit sırasında gelişen metabolik asidoza bağlanmıştır (27). Bizim çalışmamızda 12 olgunun (%3,9) AGE esnasında FK geçirdiği saptandı.

Müfredini ve ark. yaptıkları çalışmalarda FK'nin kış aylarında daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterdiğini ve akşamları daha yaygın olduğunu göstermektedir (17). Mevsimsel olarak sık viral ÜSYE sonbahar, kış ve ilk Bahar'da geçirilmektedir (110). Olgularımız 71'ı (%22,9) sonbahar, 147'si (%47,4) kış, 50'si (%16,1) ilkbahar ve 42'si (%13,6) yaz aylarında FK geçirmişler.

Mevsimsel, coğrafik ve nutrisyonel faktörlerin (çinko ve demir eksikliği) enfeksiyonlara yatkınlıkta ve febril nöbetlerin gelişiminde rolü vardır. Bu faktörlerin bilinmesi aileye danışmanlık verilmesi açısından çok önemlidir.

Ateş ve konvülsiyon ile gelen çocukta nöbet sebebi olarak en önemli faktör menenjit ve ensefalit olduğu için, özellikle süt çocuklarında meningeal bulgu olmaksızın menenjitin ilk belirtisi konvülsiyon olabilir (82). Bu nedenle her FK geçiren hastaya LP yapılmasını öneren yazarlar olduğu gibi, invazif bir girişim olması nedeniyle risk faktörlerini taşıyan hastalara yapılmasını öneren yazarlar da vardır (81). American Pediatri Akademisi (APA)'ne göre; Çocuk 12 aydan küçük ise; 6-12 ay arasında olan çocuk antibiyotik kullanmaktayken FK geçirdiyse; fizik ve nörolojik muayenede patolojik bulgu var ise (ense sertliği, fontanel kabarıklığı, fokal nöbet, döküntü, siyanoz, hipotansiyon gibi); ateş odağı bulunmuyor ise, bilinç bulanıklığı, koma, status epileptikus varsa; 6-12 ay arasında olup haemophilus influenzae tip B ya da streptococcus pneumoniae'ya karşı bağışıklama yapılmadıysa LP yapılmalıdır. Bazı görüşler ek olarak 18 aydan küçük tüm hastalara LP yapılması önerilmektedir (81). Çalışma vakalarımız 11'inde (%3,43) lomber ponksiyon yapıldı. Lomber ponksiyon yapılan 9 hasta (%81,81) 18 ayın altında olması, 3 hasta (%18,9) komplike olması ile yapıldı. Hepsi normal olarak değerlendirildi.

Febril konvülsiyonların, jeneralize tonik-klonik, atonik ve fokal nöbetler şeklinde oluşmaktadır. En sık rastlanan nöbet tipi jeneralize tonik klonik nöbet tipidir(111) . Okumura'nın (103) çalışmasında konvülsiyon tipi %95,3 jeneralize, %4,2 atonik, %0,5 fokal bulunmuştur. Offringa'nın (71) çalışmasında %97 oranında jeneralize, %3 parsiyel nöbet, Ling'in (106) çalışmasında %81,5 jeneralize tonik klonik, %13,8 jeneralize tonik, %4,7 atonik nöbet bildirilmiştir.

Çalışmamızda %94,2 jeneralize tonik klonik (JTK), %1 fokal, %4,8 atonik olarak görülmüştür. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık jeneralize nöbet gözlenmiştir.

FK ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanı için rutin testlerin yapılması tartışmalıdır. Okumara ve arkadaşları çalışmalarında (103) yaptıkları bir çalışmada tam kan sayımı, glukoz, kalsiyum, üre, kreatinin ve elektrolitlerin değerlendirilmesinde anlamlı bir sonuca ulaşamamışlar ve rutin tetkikin gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların tümünde glikoz, kalsiyum, üre, kreatinin, elektrolitler normal olarak bulunmuştur.

FK'lar nöbet özelliklerine göre basit ve komplike olmak üzere iki tipte görülür.

Komplike FK'lar; 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özellikler gösteren konvülsiyonlardır. Nelson ve arkadaşları (63) çalışmalarında komplike FK oranını %28 olarak bulmuşlar ve komplike FK'ların; %4'unun fokal, %8'inin 15 dakikadan uzun,

%16'sının 24 saat içinde tekrar etmesi nedeniyle komplike FK olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir. Shinnar ve arkadaşlarının (3) 428 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmalarında vakaların %35'sinde, Verrotti ve arkadaşlarının (98) çalışmasında ise vakaların %27,2'si, Kölfen ve ark'nın çalışmasında (107) ise vakaların %22,5'sinde FK'ların komplike tipte olduğu bildirmişler. Ling ve ark' nın çalışmasında(106) nöbetlerin %90'ı, Knutsen ve ark'nın çalışmasında (104) %96'sı 15 dakikadan kısa olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda komplike FK'lı olgularımızın sayısı 29 (%9,4) olarak bulunmuştur. Komplike FK'lı olgular; 6 (%20,6) hastada 24 saat içinde tekrarlamasıyla, 20 (%69,0) hastada 15 dakikadan uzun sürmesiyle ve 3 (%10,4) hastada fokal olması ile komplike tanısı almışlardır.

Febril status FK'lı vakaların %5' inde görülen önemli bir patolojiktir (64). Otuz dakikadan uzun ya da 30 dakika içinde arka arkaya tekrarlayan bilincin, düzelmediği FK olarak tanımlanır. Ling ve ark'nın çalışmasında (106) %3 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başvuran 8 vaka (%2,6) bulunmuştur.

Febril konvülsiyonlu vakalarda beyin BT ve MRI değişikliği beklenmez ve görüntüleme zorunlu bir inceleme değildir (112). Vakalarımızın 29 'sinde (%20,7) görüntüleme yöntemi olarak kraniyal MRG çekilmiş ve normal bulunmuştur. Görüntüleme çekilen hastaların 22'sinde (%71) nöbet komplike FK nedeniyle MRI istenmiştir.

FK'lı çocuklarda EEG incelenmesinin tanı değeri sınırlı olup FK'nın takip ve tedavisinde, prognozunu belirlemede yeri yoktur. Rekürrens veya epilepsi gelişimini belirlemez (78). Basit FK' larda EEG genellikle normaldir ve yapılması zorunlu değildir. Ancak yapılan çalışmalarda FK vakalarında EEG anormaliği %2-86 sıklığında bildirilmiştir (113). Sofianov ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %22'sinde EEG incelenmesi anormal bulunmuş ve komplike FK'larda EEG anormalılığı daha sık olduğu bildirilmiştir (84). Ranthala ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada ise hastaların %33'ünde EEG anomalisi saptanırken basit ve komplike AK'lar arasında EEG bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda 310 hastanın 278'ü(%90) EEG çekilirken 32'ü (%10) EEG çekilmemiştir.

EEG çekilen 278 vakanın (%100) epileptiform bozukluğu saptanmadı.

İlk kez FK geçiren çocukların %30-40'ında FK tekrar etmektedir ve ikinci FK geçiren vakaların yaklaşık %50'si grubun yarısı üçüncü FK'yı geçirmektedir (77). Çalışmamızda vakaların 204'ünde (%70) rekürrens görülmüştür. Tek rekürrens geçirenler oranı %34,2; 2

rekürrens geçirenler %33,2; 3 ve üzerinde rekürrens geçirenler oranı %32,6 olarak bulunmuştur.

FK'ların tekrarlama riskini arttıran faktörler; ilk nöbetin 1 yaş altında görülmesi, birinci derece akrabalarda FK öyküsünün olması, ilk FK sırasında ateşin düşük derecede olması, nöbet öncesinde ateşin kısa sürmesidir (11). Van stuijvenberg ve arkadaşları (111) 1. derece akrabalarında FK öyküsü olan çocuklarda rekürrens riskini %52 olarak bulmuşlardır. Berg ve arkadaşları ise 1.derece akrabalarda FK öyküsü olanlarda rekürrens riskini %45,5, olmayanlarda ise %26,3 olarak belirtmiştir.

Anne veya babada FK öyküsü olan ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; kardeşlerinden birisi FK geçirme öyküsü olan ile rekürrens ilişki bulunmuştur.

El Radhi ve arkadaşlarının (71) 154 çocuk üzerinde ateşin rekürrensle ilişkisini değerlendirildiği çalışmada ilk FK'sında vücut ısısı 40°C 'nin altında olanlarda rekürrens riskini %66, 40°C ve üstü olanlarda %10 olarak bulmuşlardır. Shinnar ve ark 'nın (11) çalışmasında ilk FK'sı sırasında 40.5°C ve üzerinde olanlarda rekürrens riskini %12, 39.5°C ve altında olanlar %29, 38.3°C olanlarda ise %42 bulmuştur.

Çalışmamızda FK sırasında vücut ısısı 40 °C ve altında olan 308 olgunun 206'sinde (%66,8) rekürrens görülürken, vücut ısısı 40 °C üzerinde olan 12 olgunun 2'sinde (%16,6) rekürrens görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ilk FK'sını 40°C'nin altında geçirenlerde daha yüksek rekürrens görülmüştür.

Konvülsiyon öncesi ateş süresinin kısa olmasının FK rekürrensi için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (11). Çalışmamızda konvülsiyon öncesi ateş süresi ailelerden yeterli bilgi alınmadığı için değerlendirilememiştir.

Yapılan çalışmalarda FK rekürrensi ile ilk FK'nın basit ya da komplike olması ve her bir kompleks özellik ile (fokal, 15 dakikadan uzun, 24 saat içinde tekrarlayan) arasında ilişki saptanmamıştır (63).

Bizim çalışmamızda komplike ve basit FK arasında rekürrens sayısı bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte 15 dakikadan uzun süreli konvülsiyonu olan 20 vakanın 13'ünde (%51,6) rekürrens diğer özelliklere göre daha yüksek bulunmuştur.

Bessisso ve arkadaşlarının rekürrens için risk faktörlerini inceledikleri çalışmada; erkek cinsiyeti rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (114). Kuturec ve arkadaşlarının 170 FK'lı çocuğu

değerlendirdiği çalışmasında EEG anormalliği ile rekürrens arasında ilişki bildirilmemiştir (84).

Çalışmamızda 180 erkek olgunun 131'sinde (%72,7), 140 kız olgunun 83'ünde (%59,2) rekürrens görülmüştür. Erkek olgularda kız olgulara göre rekürrens daha fazla görülürken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

FK'ların prognozu oldukça iyidir. Bu nedenle genellikle profilaktik antikonvülsan ilaç kullanımını önerilmemektedir (92) .

Fakat anne ve babalar için bir FK'ya şahit olmak korkutucu bir deneyimdir. Ayrıca aileler tekrarlayan nöbetlerin çocuklarının beynine hasar vererek kalıcı sekellere yol açabileceği endişesini taşırlar. FK rekürrensi ile ilgili buldukları için ateşten çok korkarlar ve adeta bir ateş fobisi geliştirirler. Bu nedenlerden dolayı çocuğu FK geçiren aileler tedavi beklentisi içindedirler. Ateşi düşürmede etkin ve güvenli bir tedavi olsa da ibuprofen ya da asetaminofen gibi antipiretik ilaçların FK önlenmesinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle antipiretik ilaçların profilakside kullanılmaları önerilmemektedir (22).

FK'da profilaktik antiepileptik ilaç tedavisi için kabul edilen risk faktörleri; ilk FK'nın 1 yaş altında geçirilmesi, ailede FK öyküsü olması, kompleks FK olması, öncesinde nörolojik bulgu ya da nöromotor gelişim geriliği olması ve sık tekrarlama (3'den fazla olması) olmasıdır (104).

Çalışmamızda 111 vakaya (%35,8) profilatik tedavi başlanmıştır. Bunlardan 55 vaka (%17,8) valproik asit ve 15 vaka (%4,8) uzun süreli oral fenobarbital almıştır. Kırk bir vakaya (%13,2) intermitten rektal diazepam önerilmiştir

FK'ların önlenmesi için uzun süreli profilaktik tedavide en sık kullanılan antiepileptik ilaç fenobarbitaldir. Ayrıca, valproik asit, rekürrens basit febril nöbetleri önlemede fenobarbital kadar etkin bulunmuştur (99).

Bizim çalışmamızda 2 yaşın altında olan ve profilaksi başlanan 64 hastadan 14'ü (%22) fenobarbital; 25'i (%39) valproik asit almış. Yirmi beş vakaya (%39) profilaktik rektal diazepam önerilmiş. İki yaşın üstündeki 47 hastadan 1'i (%2) fenobarbital; 30'u (%64) valproik asit almıştır. On altı (%34) profilaktik rektal diazepam önerilmiş. Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak görülmüştür.

Mamelle ve arkadaşlarının profilaksisinde uzun süreli fenobarbital ve valproatin kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmada; fenobarbital alan grupta rekürrens %19 bulunurken valproat alanlarda %4,5, plasebo alan grupta %35 olarak bulunmuştur (95). Camfield ve ark.'nın (22) fenobarbital 5 mg/kg ve plasebo verdikleri iki grup üzerinde yapmış oldukları çalışmada, fenobarbital verilen grupta rekürrensi %5 olarak bulurken, plasebo verilen grupta bu oran %25 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, fenobarbital başlanan 15 vakanın 1'sinde (%6,6), valproik başlanan 55 vakanın 13'ünde (%23,63) rekürrens görülmüş.



## 7. ÖZET

Febril konvülzyon; 6 ay ile 5 yaş arasında görülen, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden, öncesinde neonatal konvülsiyon, afebril konvülsiyon hikayesi olmayan, diğer akut semptomatik konvülsiyon (elektrolit değişikliği, metabolik bozukluğu, entoksikasyon, travma) kriterlerine uymayan nöbetleri kapsar. Febril konvülsiyon çocukluk çağında en sık gözlenen konvülsiyon şeklidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıradadır.

FK'larda rekürrens sık olarak görülür. İlk FK sonrası %30-40 oranında nöbet tekrarı görülür.

Ocak 2014 ve Haziran 2016 tarihleri arasında herhangi bir zamanda en az bir kez febril konvülsiyon geçiren ve bu nedenle Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran 6ay- 5 yaş arası çocukların demografik ve klinik özellikleri açısından retrospektif olarak incelenmesi ve febril konvülsiyon ile ilişkili olabilecek faktörlerin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda FK'lı çocuklarda erkek/kız oranı 1.31/1 bulundu. Hastalarımızın öyküsünde 11 hastada (%3,4) preterm doğum, 4 hastada (%1,4) hipoksi (perinatal asfiksi) vardı. İlk FK geçirme yaşı 6 ay-72 ay arasında, ortalama yaş 25 aydı. En sık görüldüğü yaş %53 oranında 2 yaş altıydı. En sık saptanan enfeksiyon %85 oranla ÜSYE olarak bulundu. Altmış bir vakada (%19,6) anne veya babada, 42 vakada (%13,6) kardeşlerde FK öyküsü mevcuttu. İlk FK'nın 289'u (%90,3) basit, 31'si (%9,7) komplikeydi. Hastalarımızın %94,4'ünde nöbet tipi JTK olarak bulundu. Hastaların 204'ünde (%65,8) rekürrens mevcuttu. Yüz on bir vakaya (%35,8) profilatik tedavi başlanmıştır. Bunlardan 55 vaka (%17,8) valproik asit ve 15 vaka (%4,8) uzun süreli oral fenobarbital almıştır. Kırk bir vakaya (%13,2) intermitten rektal diazepam önerilmiştir. Fenobarbital başlanan 15 vakanın 1'sinde (%6,6), valproik başlanan 55 vakanın 13'sünde (%23,63) rekürrens görülmüş.

Sonuç olarak; iyi seyirli olarak belirtilen FK'ların yüksek oranda rekürrens göstermesi nedeniyle takip edilmesinin önemli olduğu kanısına vardık.



## 8. SUMMARY

Febrile convulsion is characterized by a convulsion during a febrile disease of children between 1 months to 6 years without a history of afebrile convulsion, excluding CNS infection or any other possible etiology such as electrolyte imbalance, metabolic disturbance, intoxication or trauma. Febrile convulsions (FC) are the most common type of convulsions in childhood.

Recurrences are frequent in FC. The children who experience a 2nd FC episode constitute 30-40%.

In this study; 310 children with FC admitted to Bezmialem Vakif University, Pediatrics neurology clinic between 2013-2016 were included. The demographic features, recurrence and epilepsy risks and efficacy of different type of therapies were evaluated. It is aimed to retrospectively analyze the demographic and clinical characteristics of children between 6 months and 5 years of age and to analyze factors that may be related to febrile convulsion.

The Male/female ratio was 1.3/1. An eleven (3,4%) of 310 had history of prematurity, 4 (1,4%) of 310 perinatal asfixia. The age of first FC was between 6-72 months (average age 25 months). FC was most frequent below 2 years of age (53%). Upper respiratory tract infection was the most frequent etiology (85%). Family history of febrile convulsions in 61 cases (19.6%) in father-mother and febrile convulsions in 42 cases in sister-brother (13.6%). Simple type first FC constitute 90,3%, whereas complex 9,7%. In 94,4% of patients FC were of generalized-tonic-clonic type. Two hundred and fourteen patients (65,8%) had recurrence. Epileptiform disorders was not detected in cases who underwent electroencephalogram. One hundred and eleven cases (35.8%) underwent profilactic treatment. Of these, 55 cases (17.8%) received valproic acid and 15 cases (4,8%) long term oral phenobarbital. Intermittent rectal diazepam was given in 40 cases (%13,2). Recurrence was seen in 1 out of 15 cases (6,6 %) after the onset of phenobarbital treatment, and in 13 out of 55 cases (23,63%) after valproic treatment.

As a result, it was concluded that is very important to follow up patients with FC, which has good clinical course, because of high recurrence. Our study has been shown to be in accordance with literature.

## 9. KAYNAKLAR

1. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A Prospective Study Of Recurrent Febrile Seizures. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(16):1122-7.
2. Freeman JM. Febrile seizures: A Consensus Of Their Significance, Evaluation, And Treatment. *Pediatrics*. 1980;66(6):1009-.
3. Shinnar S, Pellock JM. Update On The Epidemiology And Prognosis Of Pediatric Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2002;17(1\_suppl):S4-S17.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
5. Waruiru C, Appleton R. Febrile Seizures: an Update. *Archives of Disease in childhood*. 2004;89(8):751-6.
6. Pediatrics AAO. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281-6.
7. Çelik T. Febril Konvülsiyonla Başvuran Hastaların Sunumu. *Ege Tıp Dergisi*. 2011;50(3).
8. Lennox MA. Febrile Convulsions in Childhood: a Clinical and Electroencephalographic Study. *American Journal of Diseases of Children*. 1949;78(6):868-82.
9. Hauser WA. The Prevalence And Incidence Of Convulsive Disorders In Children. *Epilepsia*. 1994;35(s2).
10. Johnston MV. Seizures in Childhood. *Nelson textbook of pediatrics*. 2016;18:57-71.
11. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. *Journal of Child Neurology*. 2002;17(1\_suppl):S44-S52.
12. Kıvanç A. Erzurum Pasinler Eğitim Ve Araştırma Bölgesinde 0-5 Yaş Grubu Çocuklarda Konvulziyon Sıklığı İle İlgili Bir Araştırma. 2000.

13. Öztürk M, Önal A, Tümerdem Y. Prevalence Of Febrile Convulsions In A Group Of Children Aged 0 to 9 years in İstanbul. *Med Bull İstanbul*. 2002;35:79-84.
14. Berg AT, Shinnar S. Complex Febrile Seizures. *Epilepsia*. 1996;37(2):126-33.
15. Shrestha D, Dhakal A, Shakya H, Shakya A, Shah S, Mehata S. Clinical Characteristics of Children With Febrile Seizure. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2015.
16. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J. A Prospective Incidence Study of Febrile Convulsions. *Acta Paediatrica*. 1990;79(5):550-7.
17. Manfredini R, Vergine G, Boari B, Faggioli R, Borgna-Pignatti C. Circadian and Seasonal Variation of First Febrile Seizures. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(6):838-9.
18. GOURABI HE, Bidabadi E, Cheraghalipour F, Aarabi Y, Salamat F. Febrile Seizure: Demographic Features and Causative Factors. *Iranian journal of child neurology*. 2012;6(4):33.
19. Berg AT. Are Febrile Seizures Provoked By A Rapid Rise In Temperature? *American Journal of Diseases of Children*. 1993;147(10):1101-3.
20. Minchom P, Wallace S. Febrile Convulsions: Electroencephalographic Changes Related To Rectal Temperature. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(4):371-3.
21. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors Of Recurrent Febrile Seizures: A Prospective Cohort Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1997;151(4):371-8.
22. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first Febrile Seizure—Antipyretic Instruction Plus Either Phenobarbital Or Placebo To Prevent Recurrence. *The Journal of pediatrics*. 1980;97(1):16-21.
23. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which Child Will Have A Febrile Seizure? *American Journal of Diseases of Children*. 1993;147(1):35-9.
24. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*. 2012;85(2):149-53.
25. Löscher W, Rating D, Siemes H. GABA In Cerebrospinal Fluid Of Children With Febrile Convulsions. *Epilepsia*. 1981;22(6):697-702.

26. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABAA Receptor  $\gamma$ 2-subunit In Childhood Absence Epilepsy And Febrile Seizures. *Nature genetics*. 2001;28(1):49-52.
27. Schuchmann S, Hauck S, Henning S, Grüters- Kieslich A, Vanhatalo S, Schmitz D, et al. Respiratory Alkalosis In Children With Febrile Seizures. *Epilepsia*. 2011;52(11):1949-55.
28. Gatti S, Vezzani A, Bartfai T. Mechanisms Of Fever And Febrile Seizures: Putative Role Of The Interleukin-1 System. *Febrile seizures Academic Press, San Diego*. 2002:169-88.
29. Haspolat S, Mihçi E, Coşkun M, Gümüslü S, Özbenm T, Yegin O. Interleukin-1 $\beta$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , And Nitrite Levels In Febrile Seizures. *Journal of child neurology*. 2002;17(10):749-51.
30. Zhang T, Ma J, Gan X, Xiao N. Are Afebrile Seizures Associated With Minor Infections a Single Seizure Category? A Hospital- based Prospective Cohort Study on Outcomes of First Afebrile Seizure In Early Childhood. *Epilepsia*. 2014;55(7):1001-8.
31. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, Gold C, Gausche-Hill M. Evaluation And Management Of Febrile Seizures In The Out-of-hospital And Emergency Department Settings. *Annals of emergency medicine*. 2003;41(2):215-22.
32. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected Bacterial Infections In Febrile Convulsions. *The Medical journal of Australia*. 1990;152(4):183-6.
33. Millichap JG, Millichap JJ. Role Of Viral Infections In The Etiology Of Febrile Seizures *Pediatric neurology*. 2006;35(3):165-72.
34. Chung B, Wong V. Relationship Between Five Common Viruses And Febrile Seizure In Children. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(7):589-93.
35. Hong JS, Kim MJ, Jeong JY, Kim JS, Hong ES. Influenza A Virus Associated Febrile Seizures in Pediatric Emergency Department during Influenza Seasons. *Pediatric Emergency Medicine Journal*. 2014;1(2):89-95.
36. Yorulmaz A, Sert S, Yilmaz FH. Evaluation Of Benign Afebrile Convulsions In 16 Children With Rotavirus Gastroenteritis. *Acta Neurologica Belgica*. 2017:1-5.

37. Mohammadpour Touserkani F, Gaínza- Lein M, Jafarpour S, Brinegar K, Kapur K, Loddenkemper T. HHV- 6 And Seizure: A Systematic Review And Meta- analysis. *Journal of medical virology*. 2017;89(1):161-9.
38. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K. Association Of human Herpesvirus 6 infection Of The Central Nervous System With Recurrence Of Febrile Convulsions. *Journal of Infectious Diseases*. 1993;167(5):1197-200.
39. Monfries N, Goldman RD. Prophylactic Antipyretics For Prevention Of Febrile Seizures Following Vaccination. *Canadian Family Physician*. 2017;63(2):128-30.
40. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk Factors For A First Febrile Seizure: A Matched Case- control Study. *Epilepsia*. 1995;36(4):334-41.
41. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of Seizure Disorders Among Relatives of Children With Febrile Convulsions. *Neurology*. 1985;35(9):1268- .
42. Nakayama J, Arinami T. Molecular Genetics of Febrile Seizures. *Epilepsy research*. 2006;70:190-8.
43. Winawer M, Hesdorffer D. Turning on The Heat The search For Febrile Seizure Genes. *Neurology*. 2004;63(10):1770-1.
44. Racacho LJ, McLachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman DE. Evidence Favoring Genetic Heterogeneity For Febrile Convulsions. *Epilepsia*. 2000;41(2):132-9.
45. Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, Bui M, Vadlamudi L, Hopper JL, et al. Genetics Of Febrile Seizure Subtypes And Syndromes: A Twin Study. *Epilepsy research*. 2013;105(1):103-9.
46. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus: A Common Childhood- onset Genetic Epilepsy Syndrome. *Annals of neurology*. 1999;45(1):75-81.
47. Ganesh R, Janakiraman L. Serum Zinc Levels in Children with Simple Febrile Seizure. *Clinical pediatrics*. 2008;47(2):164-6.

48. Mollah H, Anwar K, Rakshit C, Narayan C, Shegufta R, Mehedi P. Zinc Concentration in Serum and Cerebrospinal Fluid Simultaneously Decrease in Children with Febrile Seizure: Findings from Bangladesh. *Pediatric Research*. 2011;70:147-.
49. Mollah M, Rakshit SC, Anwar KS, Arslan MI, Saha N, Ahmed S, et al. Zinc Concentration in Serum and Cerebrospinal Fluid Simultaneously Decrease in Children With Febrile Seizure: Findings From a Prospective Study in Bangladesh. *Acta Pædiatrica*. 2008;97(12):1707-11.
50. Daoud AS, Batieha A, Abu- Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron Status: a Possible Risk Factor For The First Febrile Seizure. *Epilepsia*. 2002;43(7):740-3.
51. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Correlation Between Serum Selenium Level and Febrile Seizures. *Pediatric neurology*. 2010;43(5):331-4.
52. Berkovic SF, Scheffer IE. Febrile Seizures: Genetics and Relationship to other Epilepsy Syndromes. *Current opinion in neurology*. 1998;11(2):129-34.
53. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors Prognostic Of Unprovoked Seizures After Febrile Convulsions. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(9):493-8.
54. Offringa M, Hazebroek- Kampschreur AA, Derksen- Lubsen G. Prevalence of Febrile Seizures in Dutch Schoolchildren. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1991;5(2):181-8.
55. Holtzman D, Obana K, Olson J. Hyperthermia-induced Seizures in The Rat Pup: a Model For Febrile Convulsions in Children. *Science*. 1981;213(4511):1034-6.
56. Jensen FE, Sanchez RM. Why Does the Developing Brain Demonstrate Heightened Susceptibility to Febrile and Other Provoked Seizures?-Chapter 11.
57. McCaughran JA, Schechter N. Experimental Febrile Convulsions: Long- Term Effects of Hyperthermia- Induced Convulsions in the Developing Rat. *Epilepsia*. 1982;23(2):173-83.
58. Greenwood R, Golding J, Ross E, Verity C. Prenatal and Perinatal Antecedents of Febrile Convulsions and Afebrile Seizures: Data From a National Cohort Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1998;12(S1):76-95.

59. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(1):83-93.
60. Lin W-Y, Muo C-H, Ku Y-C, Sung F-C, Kao C-H. Increased Association Between Febrile Convulsion and Allergic Rhinitis in Children: a Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *Pediatric neurology.* 2014;50(4):329-33.
61. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al. Distribution of Febrile Seizure Duration and Associations With Development. *Annals of neurology.* 2011;70(1):93-100.
62. Lee W-L, Ong H-T. Afebrile Seizures Associated With Minor Infections: Comparison With Febrile Seizures and Unprovoked Seizures. *Pediatric neurology.* 2004;31(3):157-64.
63. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in Children with Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1978;61(5):720-7.
64. Shinnar S, Hesdorffer D, Nordli D, Pellock J, O'Dell C, Lewis D, et al. Phenomenology of Prolonged Febrile Seizures Results of the FEBSTAT Study. *Neurology.* 2008;71(3):170-6.
65. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal Sclerosis after Febrile Status Epilepticus: the FEBSTAT Study. *Annals of neurology.* 2014;75(2):178-85.
66. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Moshé SL, Nordli DR, Pellock JM, et al. Design and Phenomenology of the FEBSTAT Study. *Epilepsia.* 2012;53(9):1471-80.
67. Lee E-J, Kim WS. A Comparison of Provoked Seizures and Febrile Seizures Associated with Minor Infections. *Korean Journal of Pediatrics.* 2007;50(4):376-80.
68. Verity C, Butler N, Golding J. Febrile Convulsions in a National Cohort Followed up From Birth. I--Prevalence and Recurrence in the First Five Years of Life. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6478):1307-10.
69. Al-Eissa YA. Febrile Seizures: Rate and Risk Factors of Recurrence. *J Child Neurol.* 1995;10(4):315-9.
70. Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. Risk Of Recurrence After A First Unprovoked Seizure In Children. *Jornal de Pediatria.*

71. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk Factors for Seizure Recurrence in Children With Febrile Seizures: a Pooled Analysis of Individual Patient Data From Five Studies. *The Journal of pediatrics*. 1994;124(4):574-84.
72. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic Factors For Subsequent Epilepsy İn Children With Febrile Seizures. *Epilepsia*. 2013;54(12):2101-7.
73. Trinkka E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, et al. Childhood Febrile Convulsions—Which Factors Determine the Subsequent Epilepsy Syndrome? A Retrospective Study. *Epilepsy Res*. 2002;50(3):283-92.
74. Neligan A, Bell G, Giavasi C, Johnson A, Goodridge D, Shorvon S, et al. Long-term Risk of Developing Epilepsy after Febrile Seizures A Prospective Cohort Study. *Neurology*. 2012;78(15):1166-70.
75. Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, Bhatia R, Srivastava MP, Singh MB, et al. Predictors of Refractory Epilepsy in North India: A Case–control Study. *Seizure*. 2011;20(10):779-83.
76. YAMAN M, ŞAHİN Ş, YENİ SN, KARAAĞAÇ N. Sporadik ve Ailevi Epilepsilerde Etiyolojik Risk Faktörü Karşılaştırması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2007;12(2):121-3.
77. Hirtz D, Nelson K. The natural History of Febrile Seizures. *Annu Rev Med*. 1983;34(1):453-71.
78. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the Management of Simple Febrile Seizures: Emphasis on Minimal İntervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):259-65.
79. Millar JS. Evaluation and Treatment of The Child With Febrile Seizure. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1761-4.
80. Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile Seizures. *Aust Fam Physician*. 2005;34(12):1021.
81. Offringa M, Beishuizen A, Derksen-Lubsen G, Lubsen J. Seizures and Fever: Can We Rule Out Meningitis on Clinical Grounds Alone? *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31(9):514-22.
82. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can Seizures Be The Sole Manifestation of Meningitis in Febrile Children? *Pediatrics*. 1993;92(4):527-34.



83. Mandal A, Sahi PK. Correspondence: Evaluation of Risk Factors Associated with First Episode of Febrile Seizure. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2017;11(1):SL01.
84. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg J, et al. Febrile Seizures: Clinical Characteristics and Initial EEG. *Epilepsia*. 1992;33(1):52-7.
85. Cuestas E. Is Routine EEG Helpful in the Management of Complex Febrile Seizures? *Archives of disease in childhood*. 2004;89(3):290.
86. Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WFM, Peeters EA, van Donselaar CA, et al. Mortality Risk in Children With Epilepsy: The Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Pediatrics*. 2001;107(6):1259-63.
87. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, Østergaard J, Olsen J. Febrile Convulsions and Sudden Infant Death Syndrome. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(2):125-6.
88. Chang Y, Guo N, Wang S-T, Huang CC, Tsai J. Working Memory of School-aged Children With a History of Febrile Convulsions A Population Study. *Neurology*. 2001;57(1):37-42.
89. Leaffer EB, Hinton VJ, Hesdorffer DC. Longitudinal Assessment of Skill Development in Children with First Febrile Seizure. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28(1):83-7.
90. van Stuijvenberg M, De Vos S, Tjiang G, Steyerberg E, Derksen- Lubsen G, Moll H. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatrica*. 1999;88(6):618-22.
91. Kolahi A-A, Tahmoorezadeh S. First Febrile Convulsions: Inquiry About the Knowledge, Attitudes and Concerns of The Patients' mothers. *European journal of pediatrics*. 2009;168(2):167.
92. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of Children With Simple Febrile Seizures: The AAP Practice Parameter. *Pediatric neurology*. 2000;23(1):11-7.
93. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug Management for Acute Tonic- clonic Convulsions Including Convulsive Status Epilepticus In Children. *The Cochrane Library*. 2008.

94. Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, et al. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain and Development*. 2009;31(6):414-8.
95. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A Meta-analytic Review of The Preventive Treatment of Recurrences of Febrile Seizures. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(6):922-5.
96. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of Acetaminophen and of Low Intermittent Doses of Diazepam on Prevention of Recurrences of Febrile Seizures. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(6):991-5.
97. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, et al. A Controlled Trial of Diazepam Administered During Febrile Illnesses to Prevent Recurrence of Febrile Seizures. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(2):79-84.
98. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent Oral Diazepam Prophylaxis in Febrile Convulsions: its Effectiveness for Febrile Seizure Recurrence. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2004;8(3):131-4.
99. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and Toxicity of Phenobarbital, Primidone, and Sodium Valproate in the Prevention of Febrile Convulsions, Controlled by Plasma Levels. *Epilepsia*. 1984;25(1):89-95.
100. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic Drug Management for Febrile Seizures in Children. *The Cochrane Library*. 2017.
101. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der febrilen Krämpfe in Istanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie*. 1988;19:69-73.
102. Öztürk B, Naibantoğlu B, Güzel EÇ, Hatipoğlu S, Naibantoğlu A. Çocuk Acil Ünitesine Febril Konvülsiyon Tanısıyla Başvuran Beş Ay-Beş Yaş Arasındaki Çocukların Retrospektif Olarak İncelenmesi. *Çocuk Dergisi[J Child]*. 2011;11(3):114-21.
103. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and Delirious Behavior in Children with Febrile Seizures. *Pediatric neurology*. 2004;30(5):316-9.
104. Knudsen FU. Febrile Seizures—Treatment and Outcome. *Brain and development*. 1996;18(6):438-49.

105. Özmen M. Febril konvülsiyonlar. Febril konvülsüyonlar İst Çocuk Klin Derg. 1995;30:116-21.
106. Ling S. Febrile Convulsions: Acute Seizure Characteristics and Anti-convulsant Therapy. Annals of tropical paediatrics. 2000;20(3):227-30.
107. Kölfen W, Pehle K, Konig S. Is the Long- term Outcome of Children Following Febrile Convulsions Favorable? Developmental Medicine & Child Neurology. 1998;40(10):667-71.
108. Abuekteish F, Daoud A, Al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic Characteristics and Risk Factors of First Febrile Seizures: a Jordanian Experience. Tropical doctor. 2000;30(1):25-7.
109. Rantala H, Uhari M, Tuokko H. Viral Infections and Recurrences of Febrile Convulsions. The Journal of pediatrics. 1990;116(2):195-9.
110. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile Seizures. Pediatric annals. 2013;42(12):e258-e63.
111. van Stuijvenberg M. Febrile Seizures: Clinical and Genetic Studies 1998.
112. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Hippocampal Abnormalities After Prolonged Febrile Convulsion: a Longitudinal MRI Study. Brain. 2003;126(11):2551-7.
113. Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The Value of Early Postictal EEG in Children with Complex Febrile Seizures. Epilepsia. 2000;41(2):219-21.
114. Bessisso MS, Elsaid MF, Almula NA, Kadomi NK, Zeidan SH, Azzam SB, et al. Recurrence Risk After a First Febrile Convulsion. Saudi medical journal. 2001;22(3):254-8.